



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 09.II.1968 (P 125 151)

Pierwszeństwo: 10.II.1967 Szwajcaria

Opublikowano: 20.I.1971

Kl. 12 q, 26

MKP C 07 d, 67/00

UKD

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych tiepiny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych tiepiny o wzorze ogólnym 1, w którym n oznacza 2 albo 3, R oznacza atom wodoru albo grupę alkanoilową o najwyżej 7 atomach węgla, X oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową albo niższą grupę hydroksyalkilową, Y i Z oznaczają atomy wodoru, atomy chlorowca do liczby atomowej 35 albo niższe grupy alkilowe, alkoksylowe albo alkilotio, jak również ich soli addycyjnych z nieorganicznymi albo organicznymi kwasami.

Stwierdzono, że takie związki posiadają cenne właściwości farmakologiczne oddziaływania na ośrodkowy układ nerwowy. Podawane doustnie, doodbytniczo albo pozajelitowo działają przeciwwymiotnie, potęgуюco na narkozę, hamując na odruchy i katatonię. Te właściwości farmakologiczne charakteryzują nowe związki jako nadające się do leczenia (usuwania) stanów napięcia i pobudzenia, które uwarunkowane są schorzeniami nerwicowymi, stanami depresji albo schizofrenii.

W związkach o wzorze ogólnym 1, R oznacza grupę alkanoilową o najwyżej 7 atomach węgla, np. grupę formylową, acetylową, propionylową, 2-metylopropionylową, butyrylową, 2-metylobutyrylową, 3-metylobutyrylową, walerylową, 2-metylowalerylową, 3-metylowalerylową, pentanokarbonylową, 2-metylopentanokarbonylową, 3-metylopentanokarbonylową, trójmetyloacetylową albo grupę heksanokarbonylową.

2

X jako niższa grupa alkilowa jest np. grupą metylową, etylową, propylową, izopropylową, butylową, izobutylową albo II-rzęd. butylową i jako grupa hydroksyalkilowa może być grupą 2-hydroksyetylową, 3-hydroksypropylową albo 2-metylo-3-hydroksypropylową.

Y i Z mogą być jednakowe lub różne i jako podstawniki pierścienia benzenowego mogą zajmować położenia 1, 2, 3 albo 4 względnie 6, 7, 8 albo 9, przy czym szczególnie korzystne jest umiejscowienie tych podstawników w położeniu 2 i 8. Jako niższe grupy alkilowe Y i Z oznaczają np. grupę metylową, etylową, propylową, izopropylową, butylową albo izobutylową, jako niższe grupy alkoksylowe np. grupę metoksylową, etoksylową, propoksylową, izopropoksylową, butoksylową albo izobutoksylową i jako niższe grupy alkilotio, np. grupę metylotio, etylotio, propylotio, butylotio albo izobutylotio.

Sposobem według wynalazku nowe związki o wzorze ogólnym 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie wytwarza się redukując grupę karbonylową w związku o wzorze ogólnym 2, w którym n, X, Y i Z mają znaczenie podane przy wzorze 1 do grupy hydroksylowej i ewentualnie grupę tę poddaje się takiemu acylowaniu aby przeprowadzić ją w grupę alkanoiloksyloową, zawierającą najwyżej 7 atomów węgla, po czym otrzymany związek ewentualnie przepro-

wadza się w sól addycyjną kwasu nieorganicznego lub organicznego.

Redukcję związków karbonylowych do odpowiednich związków hydroksylowych, otrzymywanych w odmianach cis albo trans przeprowadza się za pomocą związków kompleksowych wodorometalicznych, w szczególności za pomocą wodoru litowo-glinowego. Jako kompleksowe związki wodoroków metali można stosować np. również borowodorek sodu, borowodorek potasu albo borowodorek litu. Wymienione związki kompleksowe korzystnie stosuje się w rozpuszczalniku. Jako rozpuszczalniki wodoru litowo-glinowego nadają się cieczce eterowe jak np. eter, czterowodorofuran, dioksan, eter dwubutyłowy, eter dwuizopropylowy, eter butylowoetyłowy, eter etylowy glikolu dwuetylenowego albo N-metylomorfolina, jako rozpuszczalniki borowodorku litu: cieczce eterowe, jak eter i czterowodorofuran, a borowodorku sodu i potasu: alkanole, jak metanol albo etanol ewentualnie z dodatkiem cieczy eterowej i/albo wody, np. metanol-woda, metanol-eter albo metanol - dioksan - woda.

W sposobie według wynalazku stosuje się w procesie redukcji również i inne związki boru, jak boroetan albo borodwumetylononan. Te środki redukujące dodaje się przeważnie w roztworze cieczy eterowej. W szczególności stosuje się czterowodorofuran, w którym boroetan jest łatwo rozpuszczalny.

Związek o wzorze ogólnym 2, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, można redukować również alkoholanem metalu w środowisku odpowiedniego alkanolu lub w węglowodrze, jak np. toluen albo ksylen, ewentualnie w atmosferze azotu. Jako środek redukujący w szczególności stosuje się izopropylan glinowy. Temperaturę reakcji utrzymuje się w zakresie około 20 — 145°C.

Związki o wzorze ogólnym 1, w których reszta OR oznacza grupę hydroksylową, acyluje się przez ogrzewanie ich np. w bezwodniku niższego kwasu alkilowego, jak np. kwas octowy, kwas propionowy, kwas masłowy albo kwas piwalinowy. Do acylowania zamiast bezwodników stosuje się także odpowiednie halogenki kwasów karboksylowych, jak np. chlorki albo bromki, w obecności środka wiążącego kwas. Jako środki wiążące kwas dogodne są np. III-rzęd. zasady, jak np. trójetyloamina. Zamiast wspomnianych związków hydroksylowych o wzorze ogólnym 1 można stosować także pochodne tych związków, w których wodór grupy wodorotlenowej podstawiony jest np. metalem alkalicznym, np. pochodne sodu poddając je reakcji z odpowiednimi halogenkami kwasowymi.

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 2 są opisane w literaturze.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się następnie znanym sposobem w sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi albo organicznymi np. przez wprowadzenie odpowiedniego kwasu lub jego roztworu do roztworu związku o wzorze ogólnym 1 w rozpuszczalniku organicznym. Do reakcji stosuje się przede wszystkim taki rozpuszczalnik

organiczny, w którym powstająca sól jest trudno rozpuszczalna, jak i daje się wydzielić przez odsączenie. Takimi rozpuszczalnikami są np. metanol, aceton, keton metylowo-etyłowy, metanol-eter albo etanol-eter.

Jako leki zamiast wolnych zasad mogą być stosowane ich sole addycyjne z takimi kwasami, których aniony nie są toksyczne w dawkowaniach wchodzących w rachubę. Korzystnie jest gdy stosowane jako leki sole dobrze krystalizują i nie są higroskopijne albo charakteryzują się tylko małym stopniem higroskopijności. W celu wytworzenia soli związków o wzorze ogólnym 1 stosuje się np. 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 fenyllooctowy albo kwas migdałowy.

Nowe substancje biologicznie czynne podaje się doustnie, doodbytniczo albo pozajelitowo. Dawki dzienne wolnych zasad albo ich soli dopuszczalnych do stosowania w lecznictwie dla dorosłych wahają się od 10 do 800 mg. Nadające się postaci dawki jednostkowej, jak drażetki, tabletki, czopki albo ampułki zawierają korzystnie 5 — 50 mg substancji biologicznie czynnej ewentualnie w postaci dopuszczalnej farmakologicznie soli.

Postacie dawki jednostkowej do podawania doustnego zawierają jako substancję biologicznie czynną korzystnie 1—90% związku o wzorze ogólnym 1 ewentualnie w postaci soli dopuszczalnej farmakologicznie. Do wytwarzania tabletek albo rdzeni drażetek substancję biologicznie czynną łączy się ze stałymi sproszkowanymi nośnikami, jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit; ze skrobią, jak skrobia ziemniaczana, skrobia kukurydziana albo amylopektyna; dalej ze sproszkowanym blażeniem albo sproszkowaną pulpą cytrusową; z pochodnymi celulozy albo z żelatyną, ewentualnie z dodatkiem takich środków, jak stearynian magnezowy albo stearynian wapniowy albo poliglikole etylenowe. Drażetki powleka się np. stężonymi roztworami cukru, które np. zawierają jeszcze gumę arabską, talk i/albo dwutlenek tytanu albo też lakierem rozpuszczonym w łatwo lotnym organicznym rozpuszczalniku albo w mieszaninie rozpuszczalników. Do tych powłok można dodawać barwniki, np. do znakowania różnych dawek substancji biologicznie czynnej.

Jako dalsze postacie dawki jednostkowej do podawania doustnie 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 jako granulację, np. w mieszaninie z wypełniaczami, jak skrobia kukurydziana i/albo ze środkami takimi, jak talk albo stearynian magnezowy i ewentualnie ze stabilizatorami, jak pirosiarczyn sodowy ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) albo kwas askorbinowy. W miękkich kapsułkach substancja biologicznie czynna jest rozpuszczona albo

zawieszona w stosowanych cieczach jak ciekłe poliglikole etylenowe, przy czym również stosuje się dodatek stabilizatorów.

Jako postacie dawki jednostkowej do podawania doodbytniczo stosuje się np. czopki, w których substancja biologicznie czynna ewentualnie w postaci soli wraz z podstawą tłuszczową albo stosuje się również doodbytnicze czopki żelatynowe, które zawierają kombinację substancji biologicznie czynnej ewentualnie w postaci soli z poliglikolami etylenowymi.

Ampułki do podawania pozajelitowego, w szczególności do podawania domięśniowego zawierają roztwór wodny korzystnie rozpuszczalnej w wodzie soli substancji biologicznie czynnej, korzystnie w stężeniu 0,5 — 5%, ewentualnie łącznie z odpowiednimi środkami stabilizującymi i substancjami buforowymi.

Przytoczone przepisy wyjaśniają bliżej sposób wytwarzania tabletek i drażetek.

a) 250 g metanosulfonianu 2-chloro-11-(4-metylo-1-piperazylo)-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b,f] tiepinolu-10 miesza się z 175,80 g laktozy i 169,70 g skrobi ziemniaczanej, mieszaninę zwilża roztworem alkoholowym 10 g kwasu stearynowego i granuluje na sicie. Po wysuszeniu masy przy mieszanii dodaje się 160 g skrobi ziemniaczanej, 200 g talku, 2,50 g stearynianu magnezowego i 32 g koloidalnego dwutlenku krzemu. Otrzymaną mieszaninę prasuje się na 10 000 tabletek. W ten sposób każda tabletkę waży 100 mg i zawiera 25 mg substancji biologicznie czynnej. Tabletki o ile jest to celowe mogą być zaopatrzone w częściowe nacięcia w celu dokładnego dostosowania dawkowania.

b) Z 200 g metanosulfonianu 2-chloro-11-(4-metylo-1-piperazylo)-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] tiepinolu-10, 175,90 g laktozy i roztworu alkoholowego 10 g kwasu stearynowego wytwarza się granulację, 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. Rdzenie pokrywa się stężonym syrcpem składającym się z 502,28 g krystalicznej sacharozy, 6 g szelaku, 10 g gumy arabskiej, 0,22 g barwnika oraz 1,5 g dwutlenku tytanu i suszy. Otrzymane drażetki ważą po 120 mg każda i każda zawiera po 25 mg substancji biologicznie czynnej.

Przytoczone przykłady wyjaśniają sposób wytwarzania nowych związków o wzorze ogólnym I i dotychczas nie opisanych związków przejściowych jednak nie ograniczają zakresu wynalazku. Temperatury wyrażone są w °C.

Przykład I. 17,0 g 11-(4-metylo-1-piperazylo)-dwubenzo-[b,f]-tiepinonu-10 (11H) rozpuszcza się w 60 ml bezwodnego czterowodorofuranu i roztwór ten wkrapla w ciągu 15 minut w temperaturze 10—20° do zawiesiny 4,0 wodoru litowo-glinowego w 50 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin, następnie ochładza do temperatury 20° i dodaje kroplami 7 ml wody. Powstały osad filtruje się na nuczyci i przemywa czterowodorofuranem. Przesącz suszy się nad chlorkiem wapniowym, odparowuje

pod próżnią, a pozostałość przekrystalizowuje z octanu etylu. Otrzymany czysty 11-(4-metylo-1-piperazylo)-10, 11-dwuwodoro-dwubenzo [b,f] tiepinol-10 topnieje w temperaturze 153,5—156°.

Przykład II. a) Do zawiesiny 4 g wodoru litowo-glinowego w 80 ml bezwodnego czterowodorofuranu wkrapla się w ciągu 30 minut w temperaturze 20—30° 17,9 g 2-chloro-11-(4-metylo-1-piperazylo)-dwubenzo [b,f] tiepinonu-10 (11H) w 150 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin, ochładza do temperatury 20°, dodaje ostrożnie 8 ml wody i przerabia analogicznie jak w przykładzie I. Otrzymany surowy produkt przekrystalizowuje się z propanolu. Czysty 2-chloro-11-(4-metylo-1-piperazylo)-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b,f] tiepinol-10 topnieje w temperaturze 196—201°.

b) W celu wytworzenia związku odpowiadającego 10-ol-propianianowi przy ogrzewaniu w 100 ml bezwodnej pirydyny rozpuszcza się 9,6 g 2-chloro-11-(4-metylo-1-piperazylo)-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b,f] tiepinolu-10 otrzymanego według sposobu podanego w przykładzie IIa i do otrzymanego roztworu dodaje 5,2 g bezwodnika kwasu propionowego (w 50%-owym nadmiarze). Mieszaninę reakcyjną pozostawia się do następnego dnia, po czym ostrożnie zagęszcza. Pozostałość rozpuszcza się w zimnej wodzie, otrzymany roztwór ekstrahuje trzykrotnie eterem, połączone wyciągi eterowe przemywa wodą, suszy chlorkiem wapniowym i zateża na kąpeli wodnej. Pozostałość rozpuszcza się w 40 ml ketonu metylowoetylowego i otrzymany roztwór zakwasza alkoholowym roztworem kwasu solnego w obecności wskaźnika Kongo, przy czym czysty rozpuszczalny w wodzie dwuchlorowodorek propionianu 2-chloro-11-(4-metylo-1-piperazylo)-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f]-tiepinolu-10 topnieje w temperaturze 153—155°.

c) Otrzymaną wolną zasadę sposobem według a) można w następujący sposób przeprowadzić w metanosulfonian: 5 g wolnej zasady rozpuszcza się w 300 ml wrzącego ketonu metylowoetylowego, do otrzymanego roztworu dodaje mieszając 1,33 g kwasu metanosulfonowego, mieszaninę pozostawia w spokoju na okres 16 godzin, wytrącone kryształy oddziela się, przemywa ketonem metylowoetylowym i suszy pod próżnią w temperaturze 60°. Otrzymuje się bezbarwny proszek o temperaturze topnienia 191—192°, który rozpuszcza się klarownie o wodzie ze słabo kwaśnym odczynem.

Przykład III. Analogicznie jak w przykładzie II stosując 20 g 8-chloro-11-(4-metylo-1-piperazylo)-dwubenzo-[b,f]-tiepinonu-10 (11H) i 4,5 g wodoru litowo-glinowego otrzymuje się 8-chloro-11-(4-metylo-1-piperazylo)-10, 11-dwuwodorodwubenzo-[b,f]-tiepinol-10 o temperaturze topnienia 175—177°.

Przykład IV. 17,7 g 2-metoksy-11-(4-metylo-1-piperazylo)-dwubenzo- [b,f] -tiepinonu-10 (11-H) rozpuszcza się ogrzewając w 80 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Roztwór ten wkrapla się w temperaturze 10—20° do 4 g wodoru litowo-glinowego w 60 ml czterowodorofuranu, ogrzewając dorywczo naczynie reakcyjne. Następnie miesza-

nę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, po czym ochładza do temperatury 20° i dodaje 8 ml wody. Otrzymany surowy produkt przerabia się analogicznie jak w przykładzie I i przekrystalizowuje z octanu etylu. Otrzy-
muje się czysty 2-metoksy-11-(4-metylo-1-pipera-
zynylo)-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b,f] tiepinol-
-10 o temperaturze topnienia 156—160,2°.

Metanosulfonian można wytworzyć z wolnej zasady następująco: 7,6 g wolnej zasady rozpuszcza się w 300 ml ketonu metylowoetylowego, i przy mieszaniu dodaje do tego roztworu 2,26 g kwasu metanosulfonowego. Wydzielony krystaliczny metanosulfonian, odsącza się na nuczcy, przemywa ketonem metylowoetylowym i suszy pod próżnią w temperaturze 60°. Metanosulfonian topnieje w temperaturze 153—156° i rozpuszcza się łatwo w wodzie ze słabo kwaśnym odczynem.

Przykład V. Stosując 2-chloro-11-[4-(2-hydroksyetylo)-1-piperazynylo]-dwubenzo [b,f] tiepinon-10 (11 H) o temperaturze topnienia 157—161° i woderek litowo-glinowy otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie I 2-chloro-11-[4-(2-hydroksyetylo)-1-piperazynylo]-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b,f] tiepinol-10 o temperaturze topnienia 164—168° (z nitrometanu).

Przykład VI. 2 g 2-metoksy-11, (4-metylosześciowodoro-1H-1,4-dwuazepinylo-1)-dwubenzo [b, f]-tiepinonu-10 (11 H) rozpuszcza się w 30 ml bezwodnego czterowodorofuranu i otrzymany roztwór wkrapla przy mieszaniu do zawiesiny 1 g wodoru litowo-glinowego w 50 ml czterowodorofuranu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w temperaturze 60—70° w ciągu 3 godzin, po czym dodaje kroplami 2 ml wody. Otrzymany osad sączy się na nuczcy i przemywa czterowodorofuranem. Przesącz zateża się a pozostałość przekrystalizowuje z acetonitrylu. Otrzymany czysty 2-metoksy-11-(4-metylosześciowodoro-1 H-1,4-dwuazepinylo-1)-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b,f] tiepinol-10 topnieje w temperaturze 134—137°.

Przykład VII. 19 g 2-metoksy-11-(4-benzylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f] tiepinonu-10 (11 H) o temperaturze topnienia 123 — 125° rozpuszcza się w 150 ml bezwodnego czterowodorofuranu i otrzymany roztwór wkrapla przy mieszaniu do zawiesiny 6 g wodoru litowo-glinowego w 40 ml bezwodnego czterowodorofuranu w ciągu 1 godziny. Potem mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do

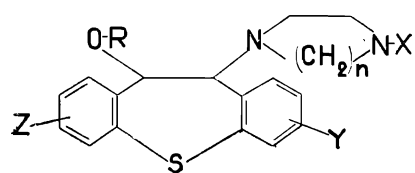
temperatury 60 — 70° i pozostawia w tej temperaturze do następnego dnia. Otrzymany surowy produkt przerabia się analogicznie jak w przykładzie I i przekrystalizowuje z acetonitrylu, przy czym otrzymuje się czysty 2-metoksy-11-(4-benzylo-1-piperazynylo)-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] tiepinol-10, o temperaturze topnienia 99—103°.

Przykład VIII. 20 g 2-chloro-11-(4-benzylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f] tiepinonu-10 (11 H) rozpuszcza się w 100 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Powstały roztwór wkrapla się przy mieszaniu do zawiesiny 4,5 g wodoru litowo-glinowego w 30 ml czterowodorofuranu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, po czym po przeróbce opisanej w przykładzie I, otrzymany produkt przekrystalizowuje z acetonitrylu. Otrzymuje się czysty 2-chloro-11-(4-benzylo-1-piperazynylo)-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b,f] tiepinol-10 o temperaturze topnienia 114—117°.

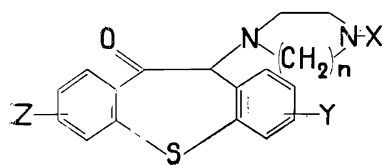
Przykład IX. Wychodząc z 8-metylotio-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b, f] tiepinonu-10 (11 H) przez redukcję z wodorkiem litowo-glinowym otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie I 8-metylotio-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b,f]-tiepinol-10, który po przekrystalizowaniu z alkoholu topnieje w temperaturze 174 — 175°.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych tiepiny o wzorze ogólnym 1, w którym n oznacza 2 lub 3, R oznacza atom wodoru albo grupę alkanoilową o najwyżej 7 atomach węgla, X oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, albo niższą grupę hydroksyalkilową, a Y i Z oznaczają atomy wodoru, atomy chlorowca do liczby atomowej 35, albo niższą grupę alkilową, alkoksylową albo grupę alki-
lotio, **znamienny tym**, że w związku o wzorze ogólnym 2, w którym n, X, Y i Z mają znaczenie podane przy wzorze 1, redukuje się grupę karbonylową do grupy hydroksylowej, po czym w otrzymanym związku o wzorze ogólnym 1, w którym reszta OR oznacza grupę hydroksylową grupę tę ewentualnie poddaje się takiemu acylowaniu aby przeprowadzić ją w grupę alkanoiloksylową o najwyżej 7 atomach węgla i otrzymany związek o ile to jest pożądane przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym albo organicznym.



Wzór 1



Wzór 2