

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 115439

Int. Cl. C 07 d 67/00

Kl. 12 q-26

Patentsøknad nr. 151 364 Inngitt 21. desember 1963

Søknaden alment tilgjengelig fra 1. juli 1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 7. oktober 1968

Prioritet begjært fra: 26/12-62 USA, nr. 247 370

Merck & Co., Inc., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, N.J., USA.

Oppfinnere: Edward Luis Engelhardt, Plymouth Road, Gwynedd Valley, Pa., og
Marcia Elizabeth Christy, Trewigtown Road, Colemar, R.D., Pa., USA.

Fullmektig: Ingeniør Sigurd Andersen.

Fremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk virksomme 6,11-dihydro-[b,e]-thiepinderivater.

Oppfinnelsen angår en fremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk virksomhet 6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepiner som er substituert i 11-stilling med et sekundært aminopropylradikal.

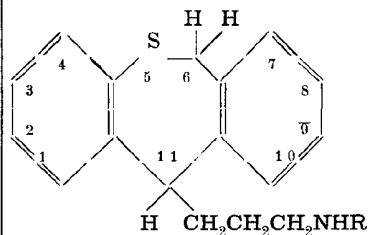
Fra norsk patent 92 660 er det kjent at visse thioxantenderivater har narkosepotensiverende, adrenolytiske, sedative, antihistaminlignende, antipyretiske og hypoterme virkninger.

Fra tsjekkosllovakisk patent 105 590 er kjent at 11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin har thymoleptisk, beroligende, antispasmodisk og antihistaminvirkning.

En oversikt over teknikkens stand med hensyn til den terapeutiske virksomhet av derivater av 6,11-dihydrodibenzo[b,e]oxepin og 6,11-dihydrodibenzo[b,e]-thiepin finnes i J. Med. Pharm. Chem. 5, 1207 (1962).

6,11-dihydro-11-(3-alkylaminopropyl)-

dibenzo[b,e]thiepinene som fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse, kan betegnes med den generelle strukturformel :



hvor R er et lavere alkylradikal, fortrinnsvis methyl eller ethyl.

Representative forbindelser som kommer inn under ovenstående strukturformel I og som kommer innenfor området for oppfinnelsen innbefatter:

6,11-dihydro-11-(3-methylaminopropyl)-dibenzo[b,e]-thiepin

6,11-dihydro-11-(3-ethylaminopropyl)-dibenzo[b,e]-thiepin

Hva angår den fordelaktige terapeutiske verdi av fremgangsmåteforbindelsene ble anti-depresjonsvirkningen av forskjellige av forbindelsene undersøkt på deres evne til å hindre det typiske depresjonsmønster som bevirkes av tetrabenazin i mus. Det har hittil vist seg at rimelig overrensstemmelse eksisterer mellom virkningen mot tetrabenazin i mus og antidepressjonsvirkningen i mennesker. Av denne grunn anvendes denne virkning på mus for å forutsi potensiell anvendelse i mennesker.

Aktiviteten av 6,11-dihydro-11-(3-methylaminopropyl)-dibenzo[b,e]thiepin til å motvirke tetrabenazin hos mus ble bestemt som følger:

Forbindelsen ble suspendert i methocellulose (1 pst. oppløsning) og administrert oralt til grupper hver på 20 mus i doser på 0,5, 2,0, 8,0 og 32 mg/kg. Tetrabenazin (32 mg/kg) ble administrert intraperitonealt 30 minutter etter prøveforbindelsen. Individuelle observasjoner av tap av undersøkende aktivitet og motvirkning av ptosis ble observert 30 minutter etter administrasjonen av tetrabenazin.

ED₅₀ verdiene ble bestemt grafisk og var som følger:

	ED ₅₀ i mg-kg		
	Undersøkende aktivitet	Ptosis	Forsøk
Monomethylforbindelsen	3,0	3,0	1
	5,4	2,7	2

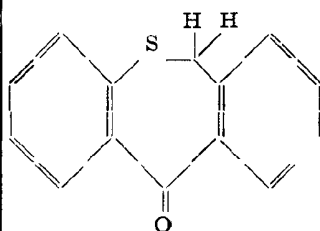
Disse data viser at disse forbindelser er istand til å motvirke den sedative eller depressive virkning av tetrabenazin. Graden av virkning, på grunnlag av tidligere erfaring, er noe mindre enn for amitriptylin, men er allikevel betraktelig.

Den mest aktive og foretrukne fremgangsmåteforbindelse er 6,11-dihydro-11-(3-methylaminopropyl)-dibenzo[b,e]thiepin.

Forbindelsene ifølge strukturformel I kan således med fordel anvendes i farmasøytiske preparater da de har vist seg å ha anti-depressiv virkning. For dette formål kan forbindelsene tilføres oralt eller parenteralt i form av vandige oppløsninger eller suspensjoner, men de tilføres fortrinnsvis oralt i form av tabletter, pulverer eller pellets med forlenget frigjørelse og lignende. Ved oral eller parenteral tilførsel fåes tilfredsstillende resultater med en daglig dosering på fra 15 mg til 500 mg, fortrinnsvis gitt i fordelte doser i løpet av dagen eller i en vedholdende frigjøringsform. Forbindelsene tilføres fortrinnsvis i form av deres ikke-giftige syreaddisjonssalter og disses salter innbefattes i oppfinnelsens beskyttelsesområde.

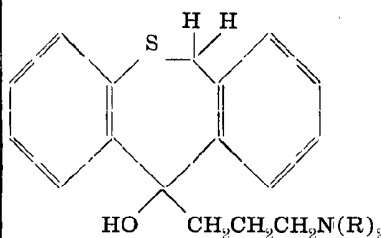
Forbindelsene med strukturformel I fremstilles ved å omsette 6,11-dihydro-dibenzo[b,e]thiepin-11-on med et li-lavere alkylaminopropylmagnesium-halogenid, hydrolysere det dannede Grignard-addukt til det tilsvarende 11-

hydroxy-11-(3-di-lavere alkylaminopropyl)-derivat, derpå redusere carbinolen til det tilsvarende 6,11-dihydro-11-(3-di-lavere alkylaminopropyl)-dibenzo[b,e]thiepin og dealkylere dette ved dannelsen av urethanet fulgt av hydrolyse til den ønskede forbindelse. Denne prosess kan illustreres generelt som følger :

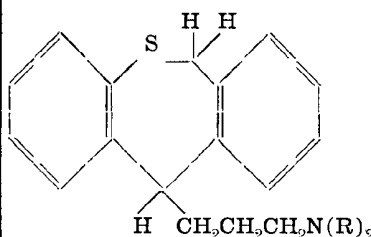


(a) $\text{HalMgCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N(R)}_2$

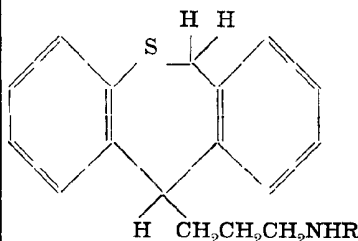
(b) $\xrightarrow{\text{Hydrolyse}}$
Trinn 1



$\downarrow$ Reduksjon
Trinn 2



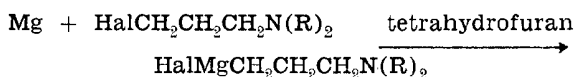
$\downarrow$ Dealkylering
Trinn 3



I ovenstående prosess betegner Hal halogen, fortrinnsvis brom eller klor og R er som tidligere angitt.

Trinn 1 i prosessen innbefatter behandling av 6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-on med et Grignard-reagens, nemlig et di-lavere alkyl-

aminopropylmagnesiumhalogenid og hydrolyse av det erholdte Grignard-addukt til det tilsvarende 6,11-dihydro-11-hydroxy-11-(3-dilavere alkylaminopropyl)-dibenzo[b,e]thiepin. Grignard-reagenset kan fremstilles på kjent måte, men det har vist seg at det kan fremstilles med høyt utbytte som følger:

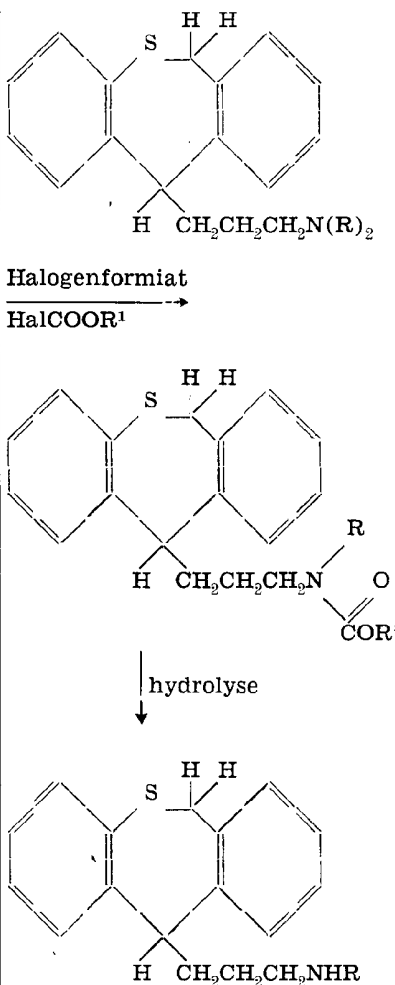


hvor Hal og R er som tidligere angitt. Det har vist seg at anvendelsen av tetrahydrofuran som oppløsningsmiddel for reaksjonen fører til en hurtig dannelses av Grignard-reagenset med høyt utbytte.

Reaksjonen med Grignard-reagenset utføres fortrinnsvis til å begynne med ved nedsatt temperatur slik at det fåes ved anvendelse av et isbad, og kan tilslutt fortsette ved værelsetemperatur. Det har vist seg at tetrahydrofuran er et utmerket oppløsningsmiddel for utførelse av reaksjonen og følgelig kan ketonet tilsettes direkte til reaksjonsblandingen hvori Grignard-reagenset er fremstilt. Imidlertid kan praktisk talt et hvilket som helst inert oppløsningsmiddel for reaktantene anvendes. Etter at addisjonsreaksjonen er avsluttet, fjernes hovedmengden av oppløsningsmidlet ved vakuumdestillasjon og hydrolyse av Grignard-adduktet utføres på en slik måte at sterkt sure betingelser unngås. Således kan f.eks. Grignard-adduktet oppløses i et egnet oppløsningsmiddel såsom benzen, og hydrolyseres ved tilsetning av vandig ammoniumkloridoppløsning under avkjøling, skjønt vann alene kan være tilstrekkelig. Carbinolen utvinnes ved fordampning av oppløsningsmidlet etter separasjon av eventuelt uoppløst uorganisk materiale ved filtrering.

Reduksjonen, trinn 2, av carbinolen til det tilsvarende 6,11-dihydro-11-(3-dilavere alkylaminopropyl)-dibenzo[b,e]thiepin kan utføres ved anvendelse av hydrogenjodid eller reagenser som vil frembringe hydrogenjodid in situ. Reduksjonen av carbinolen utføres fordelaktig ved å oppløse den i et oppløsningsmiddel, såsom eddiksyre, tilsette reduksjonsmidlet og derpå koke under tilbakeløp til reaksjonen er fullstendig. Et reduksjonsmiddel for jod, såsom fosfor eller underfosforsyring, kan eventuelt anvendes for å tilbakedanne det frigjorte jod til hydrogenjodid. Det ønskede produkt utvinnes på konvensjonell måte såsom ved ekstrahering med et passende oppløsningsmiddel og fordampning av oppløsningsmidlet.

Dealkylering, trinn 3, av det tertiære aminopropylderivat erholdt i trinn 2 for å danne det tilsvarende sekundære aminopropylderivat utføres fortrinnsvis ved å kondensere den tertiære aminoforbindelse med et halogenformiat til det tilsvarende urethammellomprodukt som derpå underkastet hydrolyse for å overføre den substituerte carbamoylgruppe i urethanet til et hydrogenatom. Denne prosess kan fremstilles som følger:



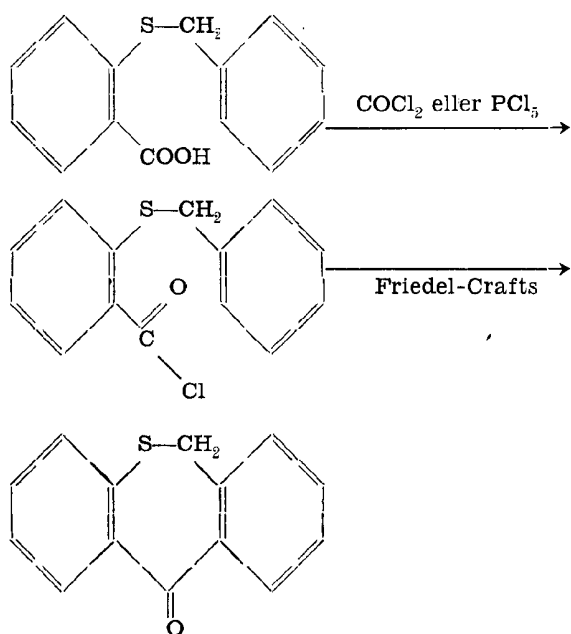
hvor Hal og R er som angitt ovenfor og R' er alkyl, aralkyl eller aryl. Det vil imidlertid lett forstås av fagfolk at ettersom R'-substituenten fjernes ved dealkyleringstrinnet, vil valget av det anvendte halogenformiat bare være begrenset av dets tilgjengelighet og den påfølgende lette hydrolyserbarhet av det framstilte urethammellomprodukt.

Skjønt reaksjonen med halogenformiatet kan utføres i fravær av et oppløsningsmiddel, er det fordelaktig å anvende et sådant. Egnede oppløsningsmidler innbefatter de aromatiske hydrocarboner såsom heptan og hexan, og de halogenerte hydrocarboner såsom kloroform og carbontetraklorid. Reaksjonen kan utføres ved værelsetemperatur, skjønt forhøyede temperaturer er å foretrekke. Når reaksjonen er avsluttet, utvinnes urethanet etter at forurensninger er fjernet, ved fordampning av oppløsningsmidlet.

Det således fremstilte urethammellomprodukt underkastes så hydrolyse. Hydrolysen kan utføres under enten sure eller basiske betingelser, det siste foretrekkes. Etter at hydrolysen er avsluttet, utvinnes det ønskede produkt på konvensjonell måte såsom ved å ekstrahere det med et passende oppløsningsmiddel og fordampe dette.

Utgangsforbindelsen, nemlig 6,11-dihydro-dibenzo[b,e]thiepin-11-onet kan fremstilles ved avvanning av o-(fenylmercaptomethyl)-benzoesyre med polyfosforsyre ved 100 til 150°C, som beskrevet i litteraturen. o-(fenylmercaptomethyl)-benzoesyren kan fremstilles ved omsetning av ω-brom-o-toluensyreester med natriumsaltet av thiofenol, med påfølgende forsåpning som beskrevet i litteraturen.

En fremgangsmåte for fremstilling av utgangsforsbindelsen innbefatter behandling av o-(fenylmercaptomethyl)-benzoesyre med et reagens såsom thionylklorid eller fosforpentaklorid for å danne det tilsvarende organiske syrehalogenid og derpå utføre en Friedel-Crafts-reaksjon for å frembringe ringslutning og dannelse av det ønskede keton. Denne prosess kan illustreres som følger :



Reaksjonen med det uorganiske syrehalogenid som fortrinnsvis anvendes i overskudd, kan utføres ved værelsestemperatur eller ved forhøyede temperaturer og i nærvær eller fravær av et egnet oppløsningsmiddel. Det organiske syrehalogenid kan gjenvinnes etter fjerning av eventuelle overskuddsreaktanter ved konvensjonelle metoder. Friedel-Crafts-reaksjonen og isoleringen av det ønskede keton utføres på konvensjonell måte.

De nye forbindelser fåes som racemiske blandinger. Antipodene kan skilles ved kjente metoder såsom ved å danne salter med optisk aktive syrer, f. eks. dextro- og levovinsyre eller passende derivater derav. Skjønt de racemiske blandinger oppviser terapeutiske egenskaper av den type som innehaes av disse nye forbindelser, kan i noen tilfelle aktiviteten være større i en ren enantiomorf enn i en annen.

Fremstillingen av utgangsmateriale og en

representativ forbindelse som faller innen området for foreliggende oppfinnelse, er beskrevet i det følgende eksempel for å belyse oppfinnelsen.

Eksempel:

6,11-dihydro-11-(3-methylaminopropyl)-dibenzo[b,e]thiepin.

A. 6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-on.

2-benzylmercaptobenzoesyre (24,43 g, 0,1 mol) og thionylklorid (51,3 g, 0,432 mol) omrøres og oppvarmes under tilbakesløp i 1½ time. Overskuddet av thionylklorid destillerer av under nedsatt trykk, residuet oppløses i benzen og oppløsningen inndampes til tørrhet under nedsatt trykk. Det tilbakeværende faste syreklorid oppløses i 100 ml nitrobenzen, en oppløsning av 31,2 g (0,12 mol) stanniklorid i 75 ml nitrobenzen tilsettes og den mørkerøde oppløsning får stå ved værelsetemperatur. Etter 3 dager helles den mørkegrønne oppløsning i 300 ml vann og nitrobenzenet fjernes ved dampdestillasjon. Den tilbakeværende blanding avkjøles og ekstraheres i porsjoner med ether. Etter vasking av ether-ekstraktet med vann, fortynnet natriumhydroxyd og vann, tørres det over vannfritt natriumsulfat og oppløsningsmidlet destillerer av under nedsatt trykk. Den tilbakeværende olje destillerer under nedsatt trykk, idet fraksjonen som koker ved 160—170°C ved 0,2 mm oppsamles. Krystallisasjon av det oljeaktige faste destillat fra en blanding av benzen og hexan gir 6,11-dihydrobenzo[b,e]thiepin-11-on, sm.p. 73—78°C i et utbytte av 5,3 g (23 pst). En prøve fra et tilsvarende forsøk smelter ved 85—86°C etter gjentatt omkrystallisasjon fra benzen-hexanblandinger.

Analyse beregnet for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{OS}$: C 74,30, H 4,45.
Funnet: C 74,10, H 4,39.

B. 6,11-dihydro-11-(3-dimethylaminopropyl)-11-hydroxy-dibenzo[b,e]thiepin.

1,53 g (0,0628 gramatom) magnesiumspon ble anbragt i en kolbe forsynt med rører, tilbakesløpskjøler og dråpetrakt. Systemet ble spylt med tørr nitrogen og beskyttet mot atmosfærefuktighet ved hjelp av et tørrerør. 5 ml tetrahydrofuran, en krystall jod og 1 ml av en oppløsning av 33-dimetylaminopropylmagnesiumklorid i tetrahydrofuran ble så tilsatt og blandingen opphetet under tilbakesløp. En oppløsning av 7,65 g (0,0628 mol) 3-dimethylaminopropylklorid i 10 ml tetrahydrofuran ble tilsatt dråpevis med en slik hastighet at tilbakesløpskokingen ble opprettholdt uten ytterligere oppvarming. Blandingen ble så omrørt under tilbakesløp i 1 time da nesten all magnesium var oppløst. Reaksjonsblandingen ble avkjølt i isbad og omrørt mens 7,1 g (0,0314 mol) 6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-on ble tilsatt porsjonsvis. Etter omrøring av reaksjonsblandingen i 1 time ved værelsestemperatur ble hovedmengden av tetrahydrofuranet destillert av ved 50°C under redusert trykk. 50 ml benzen ble tilsatt til

residuet. Grignard-adduktet ble hydrolysert i kulden ved dråpevis tilsetning av 15 ml vann. Benzenskiktet ble dekantert og det gelatinøse bunnfall vasket med tre 20 ml porsjoner kokende benzen. Det kombinerte benzenekstrakt ble vasket med vann og ekstrahert med 35 ml 10 pst. citronsyre i tre porsjoner. Syreekstraktet ble gjort basisk med natriumhydroxyd og den oljeaktige base ekstrahert med benzen. Etter vasking med vann ble oppløsningsmidlet avdampet og residuet krystallisert fra en blanding av isopropylalkohol og vann. Utbyttet av hvitt krystallinsk produkt, smeltepunkt 130—132°C var 5,3 g (54 pst.). En analyseprøve smeltet ved 131—132,5°C etter to omkrystallisasjoner fra isopropylalkohol.

Analyse beregnet for $C_{19}H_{23}NOS$:

C 72,81, H 7,40, N 4,47.

Funnet: C 72,69, H 7,22, N 4,43.

C. 6,11-dihydro-11-(3-dimethylaminopropyl)-dibenzo[b,e]thiepin.

4,5 g (0,0144 mol) 6,11-dihydro-11-(3-dimethylaminopropyl)-11-hydroxy-dibenzo[b,e]thiepin, 15 ml 55 pst. hydrogenjodid og 15 ml iseddik ble anbragt i en kolbe forsynt med tilbakesløpskjøler og et innførselsrør for nitrogen som nådde til bunnen av kolben. 1,8 g (0,058 gramatom) rødt fosfor ble tilsatt og under innledningen av en strøm av nitrogen ble blandingen opphetet under tilbakesløp i 2 timer. Fosforet ble fjernet ved filtrering av den varme oppløsning og vasking med iseddik. Filtratet ble konsentrert til ca. $\frac{1}{3}$ av volumet og fortynnet til 200 ml med vann. En rød gummiaktig masse ble utskilt. Blandingen ble gjort alkalisk med natriumhydroxyd, oppsluttet på dampbad under leilighetsvis omrøring i 45 minutter, avkjølt og ekstrahert med benzen. Det vaskede benzenekstrakt ble inndampet til tørrhet under nedsatt trykk, hvorved man fikk 6,11-dihydro-11-(3-dimethylaminopropyl)-dibenzo[b,e]thiepin som et oljeaktig residuum av vekt 4,25 g. Basen ble overført til hydrobromidet ved behandling av en oppløsning i absolutt ether med et svakt overskudd av tørr hydrobromid. Hydrobromidet forelå som et hvitt hygroskopisk krystallinsk fast stoff med smeltepunkt 71—80°C under spaltning, i et utbytte av 3,9 g (71,5 pst.) etter en omkrystallisasjon fra en blanding av absolutt ethanol og ether. Gjentatte omkrystallisasjoner fra blandinger av ethanol og ether hevet smeltepunktet til 75—80°C under spaltning.

Analyse beregnet for $C_{19}H_{23}NS \cdot HBr$:

C 60,30, H 6,39, N 3,70.

Funnet: C 60,54, H 6,68, N 3,71.

D. 6,11-dihydro-11-[3-(N-methyl-N-carbethoxy)-aminopropyl]-dibenzo[b,e]thiepin.

En oppløsning av 1,1 g (0,0037 mol) 6,11-dihydro-11-(3-dimethylaminopropyl)-dibenzo[b,e]thiepin i 5 ml benzen ble tilsatt dråpevis til en omrørt oppløsning av 1,2 g (0,011 mol) etylklorformiat i 4 ml benzen. Et hvitt gummi-

aktig bunnfall skiltes ut under kraftig skumming. Blandingen ble oppvarmet under tilbakesløp i 18 timer, derpå avkjølt og fordelt mellom benzen og vann. Benzenskiktet ble fraskilt, vasket med 2N saltsyre, derpå med vann og inndampet til tørrhet under nedsatt trykk. Produktet ble beholdt som et viskøst oljeaktig residuum i et utbytte av 650 mg (49,5 pst.).

E. 6,11-dihydro-11-(3-methylaminopropyl)-dibenzo[b,e]thiepin.

6,50 mg (0,00183 mol) av det oljeaktige urethan beholdt i trinn D og 700 mg (0,0125 mol) kaliumhydroxyd ble oppløst i 10 ml n-butylalkohol. Blandingen ble omrørt og oppvarmet under tilbakesløp i kvelstoffatmosfære i 18 timer. Oppløsningsmidlet ble fordampet under nedsatt trykk og residuet fordelt mellom vann og hexan. Hexanskiktet ble fraskilt, vasket med vann og ekstrahert med to porsjoner á 10 ml 0,5 M citronsyre. Syreekstraktet ble gjort alkalisk med natriumhydroxyd og den oljeaktige base ekstrahert med benzen. Etter vasking av ekstraktet med vann ble benzenet destillert av, hvorved man fikk et oljeaktig produkt som residuum i et utbytte av 350 mg (68 pst.). Basen kan overføres i hydrokloridsaltet ved behandling av en oppløsning i absolutt ethanol med et svakt overskudd av oppløsning av tørt hydrogenklorid i absolutt ethanol. Det hvite krystalline 6,11-dihydro-11-(3-methylaminopropyl)-dibenzo[b,e]thiepin-hydroklorid felles ved tilsetning av absolutt ether, i et utbytte av 325 mg med smeltepunkt 170—175°C under spaltning. Gjentatte omkrystallisasjoner fra blandinger av ethanol-ether og isopropylalkohol-ether gir et stoff som smelter ved 173—175°C under spaltning.

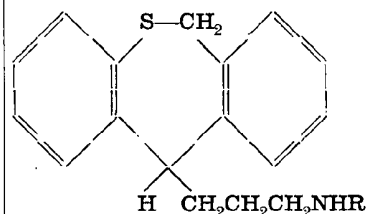
Analyse beregnet for $C_{18}H_{17}NS \cdot HCl$:

C 67,58, H 6,93, N 4,38.

Funnet: C 67,95, H 6,78, N 4,30.

Patentkrav:

1. Fremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk virksomme 6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepinderivater med strukturformelen:



hvor R er et lavere alkylradikal, og deres syreaddisjonsalter, karakterisert ved følgende trinn:

(1) omsetning av 6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-on med et Grignard-reagens av formelen $HalMgCH_2CH_2CH_2N(R)_2$, hvor Hal er halogen og R er som ovenfor angitt, i nærvær av et inert organisk oppløsningsmiddel,

(2) hydrolysering av det dannede Grignard-addukt til det tilsvarende 11-hydroxy-11-(3-di-lavere alkyl-aminopropyl)-derivat,

(3) reduksjon av det dannede derivat til det tilsvarende 11-(3-di-laverealkyl-aminopropyl)-derivat,

(4) dealkylering av det i trinn (3) erholdte derivat, ved dannelselse av urethanet fulgt av hydrolyse,

og at eventuelt de således fremstilte forbindelser overføres til syreaddisjonssaltene derav på i og for seg kjent vis.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at der som Grignard-reagens anvendes et dimethylaminopropylmagnesiumhalogenid.

Anførte publikasjoner:

Norsk patent nr. 92 660.

Tsjekkoslovakisk patent nr. 105 590.