



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

217879

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 18 03 81
(21) (PV 1973-81)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 411/02

C 07 D 337/02

C 07 D 211/06

(40) Zveřejněno 28 05 82

(45) Vydáno 15 11 84

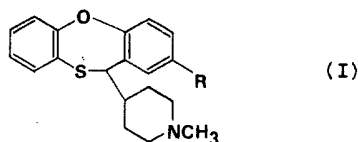
(75)
Autor vynálezu

ŠINDELÁŘ KAREL ing., CSc., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
METYŠOVÁ JIŘINA RNDr. PhMr. CSc., PRAHA

(54) 2-Substituované 11-(1-methyl-4-piperidyl)-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepiny
a způsob jejich přípravy

Vynález se týká 2-substituovaných 11-(1-methyl-4-piperidyl)-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepinů (2-substituent je atom chloru nebo trifluormethyl), jejich solí a farmaceuticky nezávadnými kyselinami a způsobu jejich přípravy. Uvedené látky jsou málo toxickými neuroleptiky s výhodným farmakologickým profilem, použitelnými v léčbě psychóz schizofrenního typu. Způsob přípravy spočívá ve dvoustupňovém procesu, který vychází z 2-chlor- a 2-trifluormethyl-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepinu. V prvním stupni se sulfurylchloridem nebo N-chlor-sukcinimidem provádí chlorace do polohy 11 a ve druhém stupni se surové 11-chlorderiváty podrobí reakci s 1-methyl-4-piperidyl-magnesiumchloridem za přítomnosti tetrahydrofuranu. Báze se neutralizací kyselinami převedou na soli.

Tento vynález se týká 2-substituovaných 11-(1-methyl-4-piperidyl)-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepinů obecného vzorce I,



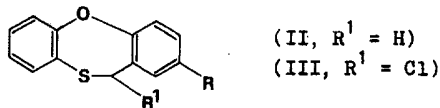
ve kterém R značí atom chloru nebo trifluormethyl, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami, jakož i způsobu jejich přípravy.

Látky vzorce I a jejich soli jsou málo toxická neuroleptika s výhodným farmakologickým profilem, použitelná v léčbě psychóz schizofrenního typu. Jsou typické mírnou trankvilizační účinností, která je zčásti prolongovaná (v testech na zvířatech účinek přetrvává přes 24 h po podání). Jejich kataleptická účinnost je zčásti mírná, zčásti intenzivní a také antiapomorfínový účinek je vysokého stupně, což dovoluje předpokládat vlastnosti incisivních neuroleptik. Tak 2-chlor-11-(1-methyl-4-piperidyl)-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepin, který byl testován jako hydrogenmaleinát, má nízkou toxicitu na myších při orálním podání, $LD_{50} = 299 \text{ mg/kg}$.

V testu rotující tyčky na myších projevuje inkoordinační působení které je protrahovaného typu; střední účinná dávka v intervalu 2 h po podání, $ED_{50} = 14 \text{ mg/kg p.o.}$; za 24 h vyvolává orální dávka 25 mg/kg ataxii ještě u 30 % myší. Kataleptický účinek byl stanoven v testu na kryších při orálním podání; střední účinná dávka $ED_{50} = 41 \text{ mg/kg}$. 2-Trifluormethyl-11-(1-methyl-4-piperidyl)-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepin byl testován při orálním podání jako monohydrát hydrogenoxalátu.

Toxicita $LD_{50} = 384 \text{ mg/kg}$. Inkoordinační účinek v testu rotující tyčky u myší $ED_{50} = 12 \text{ mg/kg}$. Inhibice lokomotorické aktivity myší při použití paprskové metody podle Dewse, $D_{50} = 5,7 \text{ mg/kg}$. Kataleptický účinek v testu na kryších, $ED_{50} = 4,7 \text{ mg/kg}$. V testu antiapomorfínového účinku na kryších bylo sledováno ovlivnění apomorfímem navozených stereotypií (žvýkání) a agitace, přičemž uváděné hodnoty (D_{50}) jsou dávky neuroleptika, které způsobují 50% inhibici uvedených apomorfínových reakcí; D_{50} pro útlum apomorfínových stereotypií je $1,7 \text{ mg/kg}$, pro útlum apomorfínové agitace $1,4 \text{ mg/kg}$. Tato látka je tedy velmi účinné neuroleptikum s relativně nízkou centrálně tlumivou aktivitou.

Způsob přípravy látek vzorce I ve smyslu tohoto vynálezu spočívá ve dvoustupňovém procesu, přičemž v prvním stupni se 2-substituované 11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepiny obecného vzorce II chlorují na 11-chlorderiváty obecného vzorce III,



přičemž ve vzorcích II a III značí R totéž jako ve vzorci I. Chlorací lze provést různými chloračními činidly, přičemž zvláště výhodný je sulfurylchlorid a dobře použitelný je též N-chlorsukcinimid. V případě sulfurylchloridu se reakce provede s výhodou v tetrachlormethanu, při práci s chlorsukcinimidem se jako rozpouštědlo použije benzen. Chlorderiváty III se neizolují v čistém stavu, ale v surovém stavu se zpracují v druhém stupni reakcí s 1-methyl-4-piperidylmagnesiumchloridem ve směsi tetrahydrofuranu a benzenu. Získané olejovité báze vzorce I se popřípadě neutralizací farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami převedou na krystalické soli, z nichž zvláště výhodné jsou maleináty nebo oxaláty.

Výchozí látky vzorce II jsou nové a způsoby jejich přípravy jsou popsány v příkladech provedení, které obsahují ještě další podrobnosti k provedení preparace látek vzorce I.

Všechny produkty i nové meziprodukty byly charakterizovány analýzami a spektry (UF, IČ, NMR, MS) a tak byla zajištěna jejich identita.

Příklady provedení:

P ř í k l a d 1

2-Chlor-11-(1-methyl-4-piperidyl)-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepin (I, R = Cl)

K roztoku 6,45 g 2-chlor-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepinu ve 100 ml tetrachlormethanu se za míchání při 60 °C přikape během 4,5 h roztok 3,54 g sulfurylchloridu ve 100 ml tetrachlormethanu. Směs se míchá ještě 1 h při 60 °C, potom se tetrachlormethan odpaří, zbytek se rozpustí ve 20 ml benzenu a roztok se během 5 min přikape k míchanému roztoku Grignardova činidla, které bylo připraveno reakcí 7,0 g 4-chlor-1-methylpiperidinu s 1,3 g hořčíku ve 45 ml tetrahydrofuranu. Směs se vaří 3,5 h pod zpětným chladičem, po ochlazení se rozloží 20% roztokem chloridu amonného a extrahuje se benzenem.

Extrakt se promyje vodou a bazický produkt se z něj vyjme protřepáním s přebytečnou zředěnou kyselinou solnou. Kyselý roztok se zalkalizuje vodným amoniakem a báze se izoluje extrakcí etherem. Po vysušení extraktu uhlíčitánem draselným se benzen odpaří. Zbytek (3,7 g) se chromatografuje na sloupci 400 g neutrálního kyslíčnicku hlinitého (aktivita II). Elucí benzenem se oddělí méně polární látka a potom se elucí směsí benzenu a chloroformu ze sloupce vymyje 1,47 g žádané báze, která je olejovitá a neutralizací kyselinou maleinovou ve směsi acetonu a etheru poskytuje 1,73 g hydrogenmaleinátu. Krystalizací z uvedené směsi rozpuštědel se získá čistá látka s t. t. 184 až 186,5 °C.

Použitý výchozí 2-chlor-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepin je novou látkou, která se získá např. dále uvedeným postupem:

K roztoku 120 g kyseliny 5-chlor-2-jodbenzoové (K. Pelz a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. 33, 1852, 1968) ve 145 ml tetrahydrofuranu se za míchání během 45 min přidá při 10 až 20 °C 16,1 g hydridu sodnoboritého. Směs se míchá při uvedené teplotě 30 min a pak se přikape roztok 80,3 g (71,4 ml) bortrifluoridetherátu ve 40 ml tetrahydrofuranu. Míchá se ještě 3 h a za chlazení ledovou vodou se rozloží při teplotě maximálně 8 °C přikapáním 50 ml 5% kyseliny solné.

Zředí se vodou a extrahuje benzenem. Extrakt se promyje 5% roztokem hydroxidu sodného a vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Získá se 110 g (96 %) surového 5-chlor-2-jodbenzylalkoholu s t. t. 115 až 117 °C. Analyticky čistá látka se získá krystalizací z ethanolu, t. t. 116 až 117 °C.

Za chlazení se připraví směs 41,6 g bromidu fosforitého, 25 ml benzenu a 8,2 ml pyridinu, za míchání se při teplotě maximálně 10 °C přikape během 1,5 h 108,3 g 5-chlor-2-jodbenzylalkoholu, zředí se 40 ml benzenu, míchá se 4 h při teplotě místnosti a 1 h při 50 °C. Po ochlazení se zředí 120 ml chloroformu, směs se promyje 25 ml 5% kyseliny solné, 5% roztokem hydroxidu sodného a vodou, vysuší se síranem hořečnatým, a odpaří se. Získá se 126 g (95 %) surového 5-chlor-2-jodbenzylbromidu, který taje při 75 až 79 °C. Čistý produkt se získá krystalizací ze směsi benzenu a petroletheru, t. t. 77 až 79 °C.

Ke směsi 640 ml dimethylformamidu, 52,4 g uhlíčitanu draselného a 47,8 g 2-hydroxythiofenolu (R. Leuckart, J. Prakt. Chem. 2/41, 192, 1890) se přidá roztok 125,6 g 5-chlor-2-jodbenzylbromidu v 500 ml dimethylformamidu, směs se míchá 1 h při teplotě místnosti, potom se přidá 57 g uhlíčitanu draselného a 4,5 g mědi a vaří se 6 h pod zpětným chladičem. Dimethylformamid se oddestiluje za sníženého tlaku, zbytek se zředí vodou a protřepe se benzenem. Po odsátí se benzenová vrstva oddělí, promyje se vodou, vysuší uhlíčitánem draselným a odpaří. Destilací zbytku se získá 42,5 g (45 %) 2-chlor-11H-dibenz(b,f)-

-1,4-oxathiepinu s t. v. 148 až 168 °C (65 Pa a t. t. 66 až 76 °C. Čistý produkt se získá krystalizací z methanolu a taje při 78 až 79 °C.

P ř í k l a d 2

2-Chlor-11-(1-methyl-4-piperidyl)-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepin

K roztoku 7,05 g 2-chlor-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepinu (viz příklad 1) ve 30 ml benzenu se přidá 3,85 g N-chlorsukcinimidu. Směs se míchá 5 h, přičemž se začátku je nutné chlazením udržovat teplotu maximálně 25 °C. Po stání přes noc se směs za míchání přikape k roztoku Grignardova činidla, připraveného reakcí 7,0 g 4-chlor-1-methylpiperidinu s 1,3 g hořčíku ve 40 ml tetrahydrofuranu, při 20 až 25 °C. Směs se míchá ještě 5 h při teplotě místnosti, ponechá se 48 h v klidu a potom se rozloží 20% roztokem chloridu amonného. Extrahuje se benzenem, extrakt se promyje vodou a bazický produkt se z něj vyjme protřepáním s přebytečnou zředěnou kyselinou solnou.

Kyselý vodný roztok se zalkalizuje vodným amoniakem a báze se izoluje extrakcí benzenem. Po vysušení uhlíčitane draselným se extrakt odpaří a zbylý olej (6,4 g) se chromatografuje na sloupci 400 g neutrálního kysličníku hlinitého (aktivita II). Elucí benzenem se oddělí malé množství méně polární znečištěniny a potom se směsí benzenu a chloroformu eluuje 4,16 g žádané homogenní báze. Neutralizací kyselinou maleinovou poskytuje hydrogenmaleinát s t. t. 183,5 až 186,5 °C, identický s produktem připraveným podle předešlého příkladu.

P ř í k l a d 3

2-Trifluormethyl-11-(1-methyl-4-piperidyl)-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepin

K roztoku 7,4 g 2-trifluormethyl-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepinu ve 100 ml tetrachlormethanu se za míchání během 4 h při 60 °C přikape roztok 3,54 g sulfurylchloridu ve 100 ml tetrachlormethanu. Směs se míchá ještě 1,5 h při 60 °C, ponechá se v klidu přes noc a tetrachlormethan se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve 20 ml tetrahydrofuranu a roztok se přikape během 15 min k roztoku Grignardova činidla, které bylo připraveno reakcí 7,0 g 4-chlor-1-methylpiperidinu s 1,3 g hořčíku ve 30 ml tetrahydrofuranu. Směs se vaří 3 h pod zpětným chladičem a po stání přes noc se rozloží 20% roztokem chloridu amonného. Extrahuje se etherem, extrakt se promyje vodou a bazický produkt se z něj vyjme protřepáním s přebytečnou zředěnou kyselinou solnou.

Kyselý vodný roztok se zalkalizuje vodným amoniakem a báze se izoluje extrakcí benzenem. Extrakt se vysuší uhlíčitane draselným a odpaří. Zbytek (5,0 g) se chromatografuje na sloupci 200 g neutrálního kysličníku hlinitého (aktivita II). Benzenem se eluuje menší množství méně polární komponenty a směsí benzenu a chloroformu se ze sloupce vymyje 1,8 g homogenní žádané báze. Neutralizací kyselinou oxalovou v acetonu se získá hydrogenoxalát krystalující jako hemihydrát, t. t. 193 až 197 °C za rozkladu (vlhký aceton).

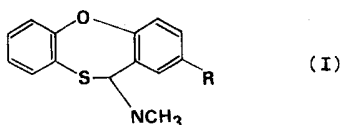
Výchozí 2-trifluormethyl-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepin je novou látkou, která se získá tímto postupem:

K roztoku 45 g 2-chlor-5-trifluormethylbenzylchloridu (B. Pecherer, U. S. patent 3 465 051; Chem. Abstr. 71, 123 885, 1962) a 27,6 g 2-hydroxythiofenolu (R. Leuckart, citováno) v 800 ml dimethylformamidu se přidá 27,2 g uhlíčitanu draselného a směs se míchá při teplotě místnosti v dusíkové atmosféře 3 h. Potom se přidá dalších 30 g uhlíčitanu

draselného a 3 g mědi a směs se vaří 12 h pod zpětným chladičem. Potom se dimethylformamid oddestiluje ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi vodu a benzen. Odsaje se, benzenová vrstva filtrátu se oddělí, vysuší uhlíčitanem draselným a zpracuje destilací. Získá se 40,2 g (73 %) 2-trifluormethyl-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepinu vroucího při 135 až 137 °C/0,1 kPa. Destilát krystaluje z petroletheru a látka v čistém stavu taje při 70 až 71 °C.

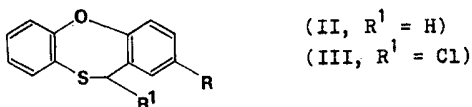
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. 2-Substituované 11-(1-methyl-4-piperidyl)-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepiny obecného vzorce I,



ve kterém R značí atom chloru nebo trifluormethyl, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

2. Způsob přípravy látek podle bodu 1 vyznačující se tím, že 2-substituované 11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepiny obecného vzorce II chlorují, s výhodou sulfurylchloridem nebo N-chlorsukcinimidem, na 11-chlorderiváty obecného III,



přičemž ve vzorcích II a III značí R totéž jako ve vzorci I, surové látky vzorce III se podrobí reakci s 1-methyl-4-piperidylmagnesiumchloridem za přítomnosti tetrahydrofuranu a získané báze se popřípadě převádějí neutralizací farmaceuticky nezávadnými kyselinami na soli.