



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU 197 191

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 06 10 78
(21) PV 6513-78

(11) (B 1)

(51) Int. Cl.³ C 07 D 409/04

(40) Zveřejněno 31 07 79
(45) Vydáno 15 08 83

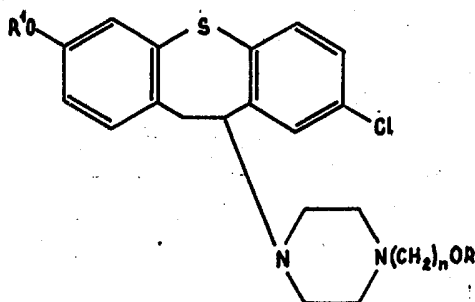
(75)
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrCs.,
ŠINDELÁŘ KAREL ing. CSc.,
ŠEDIVÝ ZDENĚK a
METYŠOVÁ JIŘINA RnDr. PhMr. CSc., PRAHA

(54) 8-Chlor-10-(N⁴-alkylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepiny s kyslíkatými funkcemi v poloze 3 a v N-alkylu

1

Vynález se týká 8-chlor-10-(N⁴-alkylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinů s kyslíkatými funkcemi v poloze 3 a v N-alkylu obecného vzorce I,



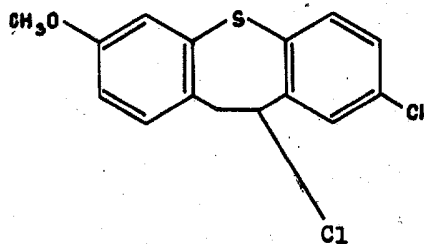
(I),

kde R¹ značí atom vodíku, methyl nebo methansulfonyl, R² značí atom vodíku nebo ethyl a n je 2 nebo 3, jakož i jejich farmaceuticky nezávadných solí s anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky obecného vzorce I a jejich soli jsou mírné trankvilizéry se zanedbatelnou

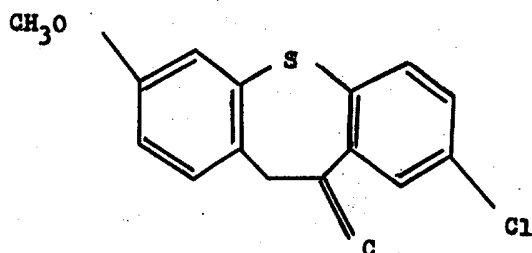
kataleptickou komponentou. Vykazují také antimikrobiální účinky, takže jsou použitelné jako léčiva. Například látka vzorce I a $R^1 = R^2 = H$ a $n = 2$, která byla testována ve formě krystalického dihydrochlorid-monohydrátu, je velmi málo toxická. Její střední smrtelná dávka LD_{50} je vyšší než 1 g/kg při orálním podání; uvedená dávka vyvolává úhyn 40 % myši v pokuse. Látka působí u myši centrálně tlumivě, což se projevuje inkoordinačním působením v testu rotující tyčky; střední účinná dávka, která vyvolává staxii, $ED_{50} = 69$ mg/kg. Látka není kataleptická v testu na krysách v orální dávce 50 mg/kg. Vyšší homolog této látky, tj. látka vzorce I, kde $R^1 = R^2 = H$ a $n = 3$, byla testována rovněž ve formě dihydrochloridmonohydrátu, a to při orálním podání u myši a krys. Je opět velmi málo toxická; $LD_{50} = 940$ mg/kg. Působí rovněž centrálně tlumivě, což se projevuje inkoordinačním působením; $ED_{50} = 32$ mg/kg (myši, p.o.). Látka je nepatrně účinná katalepticky u krys; střední účinná dávka $ED_{50} = 67$ mg/kg. Pro tuto látku byl dále prokázán antimikrobiální účinek v testech in vitro; jsou uvedeny příslušné mikroorganismy a minimální inhibiční koncentrace v μ g/ml: Streptococcus β -haemolyticus 3,12; Streptococcus faecalis 100; Staphylococcus pyogenes aureus 50; Escherichia coli 50; Mycobacterium tuberculosis 25; Saccharomyces pasterianus 12,5; Trichophyton methagropytes 25; Candida albicans 50. Pozoruhodná je účinnost vůči hemolytickému streptokoku.

Látky podle tohoto vynálezu lze připravit různými metodami, které jsou popsány v příkladech provedení. Tak např. látky vzorce I, kde $R^1 = \text{methyl}$, $R^2 = H$ a $n = 2$ nebo 3 lze připravit ze známého 8,10-dichlor-3-methoxy-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu vzorce II



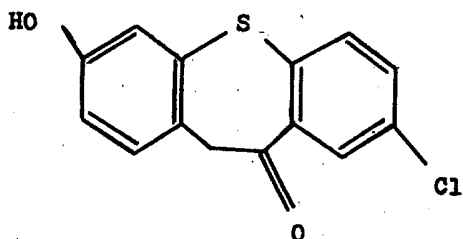
(II),

(K.Šindelář a spol., Collect.Czech.Chem.Comm. 39, 3548, 1974) substitučními reakcemi s 1-(2-hydroxyethyl)- a 1-(3-hydroxypropyl)- piperazinem. Jejich demethylace bromidem boritým vede ve slabém výtěžku ke vzniku látek vzorce I, kde $R^1 = R^2 = H$ a $n = 2$ nebo 3, avšak při zpracování reakční směsi rozkladem ethanolem dochází k solvolýze vzniklého boritého esteru na kyslíkaté funkci v pobočném řetězci a rezultují látky vzorce I, kde $R^1 = H$, $R^2 = C_2H_5$, $n = 2$. Pro přípravu látek vzorce I, kde $R^1 = R^2 = H$ a $n = 2$ nebo 3, je výhodnější vyjít ze známého 8-chlor-3-methoxydibenzo(b,f)thiepin-10(11H)-onu vzorce III



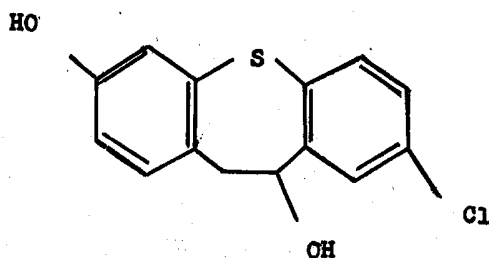
(III),

(K.Šindelář a spol., citováno), který se předem zahříváním s hydrochloridem pyridinu na 200 °C demethyluje na 8-chlor-3-hydroxydibenzo(b,f)thiopin-10 (11H)-on vzorce IV



(IV),

Tento hydroxyketon se dále redukuje hydridem sodnoboritým na 8-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiopin-3,10-diol vzorce V,



(V)

který se esterifikuje reakcí s methansulfonylchloridem za přítomnosti triethylaminu na obou hydroxylových funkcích za vzniku nestálého di(methansulfonového) esteru. Tento ester se bez izolace podrobí aminolýze působením přebytku 1-(2-hydroxyethyl)- nebo 1-(3-hydroxypropyl)piperazinu. Primárně dochází k aminolýze v pobočném řetězci, což umožňuje izolaci látek vzorce I, kde R^1 = methansulfonyl, R^2 = H a n = 2 nebo 3. Tyto látky podléhají při delším působení jmenovaných piperazinových derivátů rovněž aminolýze, takže konečnými produkty jsou látky I, kde R^1 = R^2 = H a n = 2 nebo 3. Všechny látky obecného vzorce I podle vynálezu jsou báze povahy, takže je lze neutralizací farmaceuticky nezávadnými kyselinami převést na příslušné soli, jak je to popisováno v příkladech provedení.

Příklady provedení

Příklad 1 8-Chlor-10-/4-(2-hydroxyethyl)piperazino/-3-methoxy-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $n = 2$)

Směs 19 g 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu, 20 ml absolutního chloroformu a 15 g 8,10-dichlor-3-methoxy-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (II) se vaří 6 hodin pod zpětným chladičem. Potom se chloroform oddestiluje, zbytek se rozloží 50 ml vody a extrahuje benzenem. Extrakt se promyje 5% roztokem hydroxidu sodného a vodou, a potom se protřepe se přebytečnou 2,5N- H_2SO_4 . Kyselý roztok obsahující sulfát žádaného produktu se oddělí, zalkalizuje vodným amoniakem a báze se izoluje extrakcí benzenem. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a zfiltruje s aktivním uhlím. Odpařením filtrátu se získá 14,0 g (72 %) olejovité báze, vhodné k další práci. Pro charakterisaci lze neutralizaci této báze kyselinou maleinovou v ethanolu připravit krystalický di(hydrogenmaleinát), který po rekrystalizaci z ethanolu je zcela čistý a taje při 138 až 141 °C.

Příklad 2 8-Chlor-10-/4-(3-hydroxypropyl)piperazino/-3-methoxy-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $n = 3$)

Směs 20 ml chloroformu, 20,7 g 1-(3-hydroxypropyl)piperazinu a 15,0 g 8,10-dichlor-3-methoxy-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (II) se vaří 6 hodin pod zpětným chladičem a reakční směs se zpracuje analogicky jako v předešlém případě. Získá se 14,0 g (70 %) olejovité báze, která neutralizací kyselinou maleinovou poskytuje krystalický di(hydrogenmaleinát) s b.t. 132 až 134 °C (ethanol).

Příklad 3 8-Chlor-10-/4-(3-ethoxypropyl)piperazino/-3-hydroxy-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $n = 3$)

K roztoku 9,3 báze 8-chlor-10-/4-(3-hydroxypropyl)piperazino/-3-methoxy-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu ve 30 ml dichlormethanu se během 15 minut za míchání při 10 až 20 °C přikape roztok 22 g bromidu boritého ve 20 ml dichlormethanu, směs se míchá 5 hodin při teplotě místnosti, po stání přes noc se přidá za vnějšího chlazení 30 ml ethanolu a míchá se 8 hodin. Potom se ethanol odpaří, zbytek se rozpustí ve 100 ml čistého ethanolu, přidá se 15 ml 20% roztoku hydroxidu sodného a vaří se 6 hodin pod zpětným chladičem. Po odpaření ethanolu ve vakuu se zbytek zředí vodou, nerozpustný podíl se odstraní filtrací, filtrát se okyslí kyselinou solnou, získaný roztok hydrochloridu se promyje benzenem, a potom zalkalizuje 20% roztokem uhličitanu sodného. Vyložený produkt se izoluje extrakcí dichlormethanem, po jehož odpaření se získaná amorf- ní báze převede neutralizací kyselinou fumarovou na neutrální fumarát s b.t. 117 až 120 °C (aceton). Identita látky byla zajištěna pomocí hmotového spektra, které ukázalo molekulární iont m/e 432,1640, což odpovídá sumárnímu složení báze $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$

Příklad 4 8-Chlor-10-/4-(3-hydroxypropyl)piperazino/-3-(methansulfonyloxy)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, $R^1 = \text{SO}_2\text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $n = 3$)

K roztoku 8,36 g 8-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-3,10-diolu (V) ve 150 ml dichlormethanu se přidá 10 g triethylaminu, a potom se během 10 minut při -10 až 0 °C za míchání přikape 7,6 g methansulfonylchloridu. Směs se míchá ještě 1 hodinu při 0 °C, potom se promyje ledovou vodou, ledově chladnou 10% kyselinou solnou a 5% roztokem natriumhydrogenkarbonátu, vysuší se síranem sodným a odpaří. Zbytek je v teoretickém výtěžku (13,0 g) získaný di(methansulfonový) ester výchozí látky V. Rozpustí se ve 30 ml chloroformu, přidá se 17,3 g 1-(3-hydroxypropyl)piperazinu a směs se vaří 1 hodinu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se rozloží vodou a extrahuje benzenem. Extrakt se promyje vodou a báze se protřepáním s 5% kyselinou solnou převede do vodné fáze jako roztok hydrochloridu. Po filtraci se vodný roztok zalkalizuje uhličitánem sodným a produkt se extrahuje znovu benzenem. Zpracováním extraktu se získá olejovitá báze, která se převede neutralisací kyselinou maleinovou ve směsi acetonu a etheru na krystalický di(hydrogenmaleinát), b.t. 131 až 132 °C (aceton-ether). Identita látky je zajištěna jednak analýzou, jednak hmotovým spektrem, které vykazuje molekulární iont m/e 482, což odpovídá sumárnímu složení báze $C_{22}H_{27}ClN_2O_4S_2$.

Výchozí 8-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-3,10-diol (V) je novou látkou, kterou lze připravit ze známého 8-chlor-3-methoxydibenzo(b,f)thiepin-10(11H)-onu (III) dále uvedeným postupem:

K roztoku 130 ml pyridinu ve 130 ml ethanolu se zvolna přidá 155 ml kyseliny solné a vzniklý roztok se ve vakuu odpaří do sucha. K zbylému hydrochloridu pyridinu se přidá 23 g 8-chlor-3-methoxydibenzo(b,f)thiepin-10(11H)-onu a směs se za míchání zahřívá až do dosažení vnitřní teploty 200 °C; při této teplotě se udržuje 80 minut. Po ochlazení na 80 °C se přidá 400 ml vody a po promísání se ponechá v klidu přes noc. Vyloučený krystalický produkt se odsaje, promyje vodou a vysuší ve vakuu. Takto se získá surový 8-chlor-3-hydroxydibenzo(b,f)thiepin-10(11H)-on, který se překrystaluje ze 70 ml ethanolu. Získá se 15,8 g čistého produktu (73 %) s b.t. 200 až 203 °C.

Ve 240 ml ethanolu se při 72 °C rozpustí za míchání 15,8 g předešlého hydroxyketonu a za míchání se během 15 minut přikape roztok 2,15 g borohydridu sodného ve 20 ml vody, obsahující 0,5 ml 20% roztoku hydroxidu sodného. Směs se vaří 6 hodin pod zpětným chladičem, ethanol se odpaří, zbytek se rozloží 130 ml vody a produkt se extrahuje benzenem. Odpařením extraktu se získá 14,3 g (90 %) krystalického 8-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-3,10-diolu, který krystaluje z benzenu a v čistém stavu taje při 146 až 148 °C.

Příklad 5 8-Chlor-10/4-(2-hydroxyethyl)piperazino/-3-hydroxy-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, $R^1 = R^2 = H$, $n = 2$)

K roztoku 6,9 g 8-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-3,10-diolu a 8,4 g triethylaminu ve 130 ml dichlormethanu se při -10 až 0 °C přikape 6,4 methansulfonylchloridu; směs se míchá 1 h při 0 °C, potom se promyje ledovou vodou, ledově chladnou

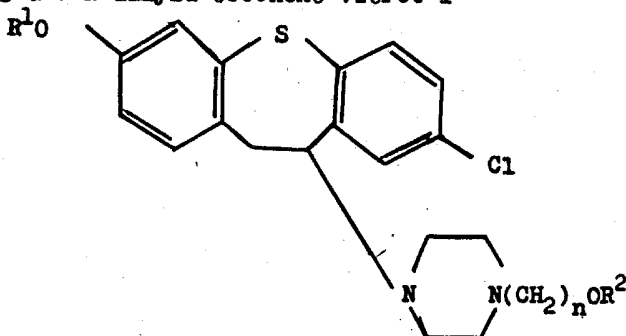
5% kyselinou solnou a 5% roztokem natriumhydrogenkarbonátu, vysuší se síranem sodným a dichlormethan se odpaří. K zbytku se přidá 16,5 g 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu a směs se zahřívá 6 hodin v lázni o teplotě 140 °C. Po ochlazení se zředí vodou a extrahuje dichlormethanem. Extrakt se důkladně promyje vodou, a potom se produkt převede do vodné fáze protřepáním s přebytečnou 5% kyselinou solnou. Kyselý roztok hydrochloridu se oddělí, kyselost se částečně otupí 20% roztokem hydroxidu sodného, a nakonec se zalkalizuje přebytečným natriumhydrogenkarbonátem. Uvolněná fenolická báze se extrahuje chloroformem a extrakt se chromatografuje přes sloupec 600 g neutrálního kysličníku hlinitého aktivity II. Chloroformem se vymyje malá část méně polárních znečištěnin, a potom se směsí chloroformu a ethanolu eluuje 2,91 g žádané báze, která krystaluje z benzenu jako solvát s polovinou molekuly benzenu a taje při 111 až 113 °C. Neutralizací příslušnými kyselinami poskytuje jednak neutrální fumarát s b.t. 211 až 212 °C za rozkladu (aceton), jednak dihydrochlorid-monohydrát tající neostře při 169 až 174 °C (95% ethanol-ether).

Příklad 6 8-Chlor-10-/4-(3-hydroxypropyl)piperazino/3-hydroxy-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, $R^1 = R^2 = H$, $n = 3$)

K roztoku 6,9 g 8-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-3,10-diolu a 8,4 g triethylaminu ve 130 ml dichlormethanu se během 10 minut při teplotě -10 až 0 °C za míchání přikape 6,4 g methansulfonylchloridu. Směs se míchá 1 h při 0 °C, potom se promyje ledovou vodou, ledově chladnou 5% kyselinou solnou a 5% roztokem natriumhydrogenkarbonátu. Vysuší se síranem sodným a dichlormethan se odpaří. Ke zbytku se přidá 15,2 g 1-(3-hydroxypropyl)piperazinu a směs se zahřívá 6 hodin v lázni o teplotě 140 °C. Potom se zpracuje podobně jako v předešlém případě. Získá se 5,8 g surové fenolické báze, která krystaluje ze směsi benzenu a cyklohexanu jako solvát s polovinou molekuly benzenu a v čistém stavu taje při 108 až 110 °C. Neutralizací chlorovodíkem v ethanolu poskytuje dihydrochlorid, který krystaluje z 95% ethanolu a taje při 172 až 175 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

8-Chlor-10-(N⁴-alkylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepiny s kyslíkatými funkcemi v poloze 3 a v N-alkylu obecného vzorce I



(I),

kde R^1 značí atom vodíku, methyl nebo methansulfonyl, R^2 značí atom vodíku nebo ethyl a n je 2 nebo 3, jakož i jejich farmaceuticky nezávadné soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.