



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 04.XII.1964 (P 116 245)

Pierwszeństwo: 05.XII.1963 (Szwajcaria)

Opublikowano: 25.II.1967

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 Wynałazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych tiepiny.

Związek o wzorze ogólnym 1 (numeracja według C. A.), w którym X i Y, oznaczają wodór, chloro-
wlec do liczby atomowej 35, niższą grupę alkilową, 5 alkoksylową lub grupę alkilotio, A oznacza nie-
rozgałęzioną lub rozgałęzioną resztę alkilenową o 2—5 atomach węgla, R₁ i R₂ oznaczają niższą
resztę alkilową lub R₁ i R₂ razem z sąsiadującym 10 atomem azotu, ewentualnie z niższą grupą
alkiloiminową jako członem pierścienia, oznaczają nasyconą heterocykliczną resztę o 5—7 członach
pierścienia, były dotychczas nieznanne. Stwierdzo-
no, że związki te oraz ich farmaceutycznie do-
puszczalne sole z nieorganicznymi lub organicz-
nymi kwasami, posiadają wartościowe właściwości 15 farmakologiczne, takie jak działanie na układ cen-
tralny i obwodowy, ponadto wykazują działanie
antagonistyczne wobec np. działania rezerpiny
i tetrabenazyny.

Nowe związki można stosować w leczeniu cho-
rób psychicznych doustnie lub w postaci wodnych
roztworów ich soli — także pozajelitowo. Można
je również łączyć w razie potrzeby z innymi far-
maceutycznymi środkami.

Spółród związków o wzorze ogólnym 1, w któ-
rych X i Y mogą występować w położeniach 1,
2, 3 lub 4, ewentualnie w 6, 7, 8 lub 9, najko-
rzystniejszymi pod względem terapeutycznym są
związki, w których wzorze ogólnym 1 X i Y 30

2 występują w położeniu 2 i 8. Jako niższe reszty
alkilowe rozumie się na przykład grupę mety-
lową, etylową, n-propylową, izopropylową, n-buty-
lową lub tert. butylową, jako niższą resztę alko-
ksylową, np. grupę metoksylową, etoksylową,
n-propoksylową, izopropoksylową, n-butoksylową
lub II-rzęd. butoksylową, a jako resztę alkilotio-
na przykład grupę metolotio, etylotio, n-propylo-
tio, izopropyletio, n-butylotio lub II-rzęd. buty-
lotio.

A oznacza, na przykład resztę etylenową, 1-me-
tyloetylenową, 2-metyloetylenową, trójmetylenową,
1-metylo-trójmetylenową, 2-metylotrójmetylenową
lub 2-etylotrójmetylenową. R₁ i R₂ oznaczają np. 15
resztę metylową, etylową, n-propylową, izopropy-
lową lub n-butylową. Jeżeli R₁ i R₂ razem z ato-
mem azotu tworzą resztę heterocykliczną, wówczas
otrzymuje się, na przykład resztę 1-pirolidynylo-
wą, piperidynową, heksametylenoiminową, 4-me-
tylo-1-piperazynylową lub 4-metylo-1-homopipera-
zynylową.

W celu wytwarzania nowych związków o wzo-
rze ogólnym 1 związek o wzorze ogólnym 2,
w którym X i Y i Z mają znaczenie podane przy
omawianiu wzoru 1, kondensuje się w obecności
zasadowego środka kondensującego, ze zdolnym
do reakcji estrem aminoalkoholu o wzorze ogól-
nym 3, w którym A, R₁ i R₂ mają znaczenie poda-
ne przy omawianiu wzoru 1.

30 Jako środek kondensujący szczególnie odpowiedni

jest amidek sodowy, fenylosód, amidek litu, amidek potasu, sól, potas, lit, butylolit, fenyllit, woderek sodowy lub woderek litowy. Reakcję można prowadzić w obecności lub nieobecności obojętnego organicznego rozpuszczalnika, takiego jak benzen, toluen, ksylen, dwumetyloformamid lub dioksan.

Ze stosowanych w sposobie według wynalazku produktów wyjściowych o wzorze ogólnym 2 znany jest dwubenzo [b, f] tiepin-10 (11H)-on. W ten sam sposób, jak poprzednio wymieniony związek otrzymuje się 2-chloro- i 8-chloro-dwubenzo [b, f] tiepin-10 (11H)-on. W celu otrzymania pierwszego związku sól potasową kwasu 2,5-dwuchlorobenzoowego kondensuje się z pochodną sodową trifenolu i produkt kondensacji przeprowadza w wolny kwas 3-chloro-6-fenylotiobenzoowy, o temperaturze topnienia 143–153°C, z którego wytwarza się ester etylowy o temperaturze wrzenia 150°, przy ciśnieniu 0,02 mm Hg.

Ten produkt pośredni tak jak i odpowiednią znaną substancję wyjściową dla 8-chloro-dwubenzo [b, f] tiepin-10 (11H)-onu, ester etylowy kwasu o-(p'-chlorofenylotio)-benzoowego lub odpowiedni wolny kwas karboksylowy redukuje się wodorkiem litowoglinowym do alkoholu 3-chloro-6-fenylotiobenzylowego, o temperaturze topnienia 52–54°C, ewentualnie do alkoholu o-(p'-chloro-fenylotio)-benzylowego o temperaturze wrzenia 155° przy ciśnieniu 0,05 mm Hg i otrzymane związku przeprowadza za pomocą 48% kwasu bromowodorowego w siarczek 2-bromometylo-4-chlorodwufenyli o temperaturze wrzenia 135° przy 0,01 mm Hg, ewentualnie w siarczek 2-bromoetylo-4-chloro-dwufenyli o temperaturze topnienia 53°.

Cyjanek potasu w 95% etanolu daje ze związkiem bromowym 3-chloro-6-fenylotio-fenylacetonytryl, o temperaturze wrzenia 145° przy 0,05 mm Hg ewentualnie o-(p-chloro-fenylotio)-fenylacetonytryl, które hydrolizuje się do kwasu 3-chloro-6-fenylotio-fenyllooctowego o temperaturze topnienia 115–118°, ewentualnie do kwasu o-(p-chloro-fenylotio)-fenyllooctowego, o temperaturze topnienia 97–100°. Otrzymane kwasy karboksylowe cyklizuje się za pomocą kwasu polifosforowego do 8-chloro- ewentualnie 2-chloro-dwubenzo [b, f] tiepin-10 (11H)-onu.

Jako zdolne do reakcji estry aminoalkoholi o wzorze ogólnym 3, stosuje się w szczególności halogenki, takie jak chlorek 2-dwumetyloaminoetylowy, chlorek 2-dwumetyloaminoetylowy, chlorek 2-metyloetyloaminoetylowy, chlorek 2-dwumetyloaminopropylowy, chlorek 2-dwumetyloamino-1-metyloetylowy, chlorek 3-dwumetyloaminopropylowy, chlorek 3-dwumetyloaminobutylowy, chlorek 4-dwumetyloaminobutylowy, chlorek 3-dwumetyloamino-2-metylopropylowy, chlorek 2-(dwo-n-propyloamino)-etylowy, chlorek 2-(metylo-izopropylamino)-etylowy, 1-(2'-chloroetylo)-pirolidyna, 1-(3'-chloropropyl)-pirolidyna, 1-(2'-chloroetylo)-piperidyna, 1-(3'-chloropropyl)-piperidyna, 1-(2'-chloroetylo)-4-metylopiperazyna, 1-(3'-chloropropyl)-4-metylopiperazyna i 1-(3'-chloropropyl)-4-me-

tylo-homopiperazyna jak i odpowiednie bromki i jodki.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 tworzą z nieorganicznymi i organicznymi kwasami, takimi jak kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas metanosulfonowy, kwas etano-dwusulfonowy, kwas β -hydroksyetanosulfonowy, kwas octowy, kwas mlekowy, kwas szczawiowy, kwas bursztynowy, kwas fumarowy, kwas maleinowy, kwas jabłkowy, kwas winowy, kwas cytrynowy, kwas benzoowy, kwas salicylowy, kwas fenyllooctowy i kwas migdałowy sole, z których większość jest rozpuszczalna w wodzie.

Następujący przykład wyjaśnia bliżej sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, nie ograniczając jednak w żadnej mierze zakresu wynalazku. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. a) 45,2 g dwubenzo-[b, f]-tiepin-10(11H)-onu rozpuszcza się w 250 ml benzenu i zadaje zawiesziną 8 g amidku sodowego w 24 ml absolutnego toluenu. Mieszaninę ogrzewa się 2 godziny do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, oziębia do temperatury 50°, zadaje 27 g świeżo destylowanego chlorku 3-dwumetyloaminopropylu, po czym ogrzewa w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury 20°, zadaje wodą, oddziela organiczną fazę i ekstrahuje ją 2n kwasem solnym.

Wodny ekstrakt alkalizuje się stężonym ługiem sodowym, ekstrahuje eterem etylowym, ekstrakt etylowy przemycza wodą, suszy nad węglanem potasowym i odparowuje w próżni. Ażeby rozłożyć powstający jako produkt uboczny zasadowy eter enolowy, ogrzewa się pozostałość z 250 ml 2n kwasu solnego w ciągu 30 minut do temperatury 80–90° i oziębia roztwór reakcyjny lodem, przy czym krystalizuje obojętny produkt rozkładu dwubenzo[b, f]-tiopin-10(11H)-on.

Produkt ten odsącza się, przemycza krysztali 2n kwasem solnym i połączone kwaśne przesącze alkalizuje stężonym ługiem sodowym, alkalizującą fazę ekstrahuje się eterem etylowym, roztwór przemycza wodą, suszy nad węglanem potasowym i odparowuje. Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni i otrzymuje 11-(3'-dwumetyloaminopropyl)-dwubenzo[b, f]-tiopin-10(11H)-on o temperaturze wrzenia 165–168° przy 0,005 mm Hg. Zasadę przeprowadza się za pomocą etanolowego roztworu kwasu solnego w chlorowoderek o temperaturze topnienia 122–124°.

b) Analogiczne, jak sposobem opisanym pod a), otrzymuje się dwubenzo[f, b]-tiopin-10(11H)-onu i chlorku 2-metyloamino-etylowego 11-(2'-dwumetyloaminoetylo)-dwubenzo[b, f]-tiepin-10(11H)-on, o temperaturze wrzenia 160–161° przy 0,005 mm Hg, chlorowoderek topnieje w temperaturze 206–208° z absolutnego etanolu. Z chlorkiem 3-dwumetyloaminopropylowym otrzymuje się 11-(3'-dwumetyloaminopropyl)-dwubenzo[b, f]-tiepin-10(11H)-on o temperaturze wrzenia 187–189° przy 0,01 mm Hg, chlorowoderek topnieje w temperaturze 197–200° z absolutnego etanolu. Z chlorkiem 3-dwumetyloamino-2-metylopropylowym otrzymuje się 11-(3'-

-dwumetyloamino-2'-metylopropylo)-dwubenzo[b, f] tiepin-10(11H)-on o temperaturze wrzenia 181—182° przy 0,005 mm Hg, o temperaturze topnienia po krystalizacji z eteru naftowego 85—86°. Z chlorkiem 3-piperydynopropylowym otrzymuje się 11-(3'-piperydynopropylo)-dwubenzo[b, f]-tiepin-10(11H)-on o temperaturze wrzenia 193—196° przy 0,01 mm Hg, o temperaturze topnienia chlorowodoru po krystalizacji z absolutnego etanolu 203—206°.

c) Analogicznie do dwubenzo[b, f]-tiepin-10(11H)-onu wytwarza się 8-chloro-dwubenzo[b, f]-tiepin-10(11H)-on o temperaturze topnienia 141°, który sposobem opisanym pod a) przeprowadza się za pomocą chlorku 2-metyloaminoetylowego w 8-chloro-11-(2'-dwumetyloaminoetylo)-dwubenzo[b, f] tiepin-10(11H)-on o temperaturze topnienia 108—109° z mieszaniny eteru etylowego i eteru naftowego, chlorkiem 3-dwumetyloaminopropylowym przeprowadza się w 8-chloro-11-(3'-dwumetyloaminopropylo)-dwubenzo[b, f]-tiepin-10(11H)-on o temperaturze wrzenia 180—183° przy 0,01 mm Hg, o temperaturze topnienia 62—63° z pentanu.

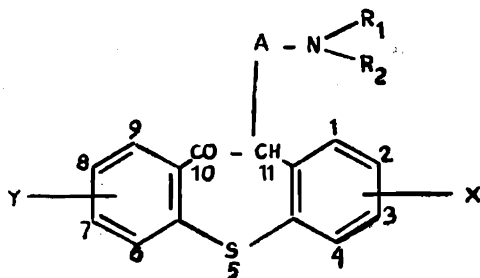
d) Dalej otrzymuje się analogicznym sposobem, jak opisany pod a), z 3-chloro-dwubenzo[b, f]-tiepin-10(11H)-onu i chlorku 2-dwumetyloaminoetylowego 3-chloro-11-(2'-dwumetyloaminoetylo)-dwubenzo[b, f]-tiepin-10(11H)-on o temperaturze topnienia 91—92°.

Z 2-chloro-dwubenzo[b, f]-tiepin-10(11H)-onu i chlorku 3-dwumetyloaminopropylowego otrzymuje się 2-chloro-11-(3'-dwumetyloaminopropylo)-dwubenzo[b, f]-tiepin-10(11H)-on o temperaturze wrzenia 168—172° przy ciśnieniu 0,001 mm Hg, chlorowodorek tego związku ma temperaturę topnienia 192—196°C z absolutnego etanolu. Z 2-chloro-8-me-

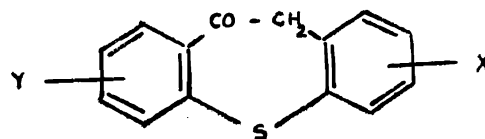
tylo-dwubenzo[b, f]-tiepin-10(11H)-onu i chlorku 3-dwumetyloaminopropylowego otrzymuje się 2-chloro-8-metylo-11-(3'-dwumetyloaminopropylo)-dwubenzo[b, f]-tiepin-10(11H)-on o temperaturze wrzenia 197—200° przy ciśnieniu 0,002 mm Hg, chlorowodorek ma temperaturę topnienia 168—172°. Z 8-metoksy-dwubenzo[b, f]-tiepin-10(11H)-onu i chlorku 3-dwumetyloaminopropylowego otrzymuje się 8-metoksy-11-(3'-dwumetyloaminopropylo)-dwubenzo[b, f]-tiepin-10(11H)-on o temperaturze wrzenia 205—208° przy ciśnieniu 0,5 mm Hg, chlorowodorek topnieje w temperaturze 186—188°.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych tiepiny o wzorze ogólnym 1, w którym X i Y oznaczają wodór, chlorowec o liczbie atomowej do 35, niższe grupy alkilowe, alkoksylowe lub alkilotio, A oznacza rozgałęzioną lub nie rozgałęzioną resztę alkilenową o 2—5 atomach węgla, R₁ i R₂ oznaczają reszty alkilowe lub R₁ i R₂ razem z sąsiadującym atomem azotu i ewentualnie z niższą grupą alkiloiminową jako członem pierścienia, oznaczają nasyconą resztę heterocykliczną o 5—7 członach pierścienia, znamieny tym, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym X i Y mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, w obecności zasadowego środka kondensującego, kondensuje się ze zdolnym do reakcji estrem aminoalkoholu o wzorze ogólnym 3, w którym A, R₁ i R₂ mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1 i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.



wzór 1



wzór 2



wzór 3