



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

224 988

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 17 08 82
(21) PV 6046 - 82

(51) Int. Cl.³ C 07 D 487/04

(40) Zveřejněno 27 05 83
(45) Vydáno 01 12 84

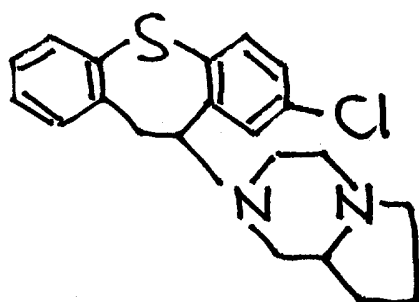
(75)
Autor vynálezu

JÍLEK JIŘÍ RNDr. DrSc.,
PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
METYŠOVÁ JIŘINA RNDr. PhMr. CSc., PRAHA

(54)

Derivát oktahydropyrrolo(1,2-a)pyrazinu a jeho methansulfonát

Vynález se týká nového derivátu oktahydropyrrolo(1,2-a)-pyrazinu vzorce I



(I)

a jeho methansulfonátu. Látce I přísluší název 2-chlor-11-/oktahydropyrrolo(1,2-a)pyrazin-2-yl/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu. Tato látka a její methansulfonát jsou neuroleptiky použitelnými v terapii psychos schizofrenního typu. Je to doloženo vlastnostmi zjištěnými v testech na pokusných zvířatech.

Testován byl methansulfonát látky I, při čemž uváděné dávky jsou přepočty na basi. Akutní toxicita na myších, $LD_{50} = 34 \text{ mg/kg}$ i.v. Diskoordinální účinek v testu rotující tyčky na myších, ED_{50} (střední účinná dávka vyvolávající ataxii u 50 % zvířat) je $0,45 \text{ mg/kg}$ i.v. Kataleptický účinek u krys, ED_{50} (střední účinná dávka vyvolávající katalepsii u 50 % zvířat) je $3,6 \text{ mg/kg}$ i.p.

Látku vzorce I lze připravit substituční reakcí 2,11-dichlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (Jílek J.O. a spol., Collect.Czech.Chem.Comm. 33, 1831, 1968) s oktahydropyrrolo(1,2-a)pyrazinem /1,4-diazabicyklo(4,3,0)nonanem/ (Nazarova L.S. a spol., Chim.-Farm.Žurnal 10(1), 88, 1976) ve vroucím chloroformu. Produkt má dvě centra chiralit, takže lze předpokládat vznik stereoisomerní směsi. Base sice dobře krystaluje, avšak její NMR spektrum není dobře rozlišené, což naznačuje přítomnost

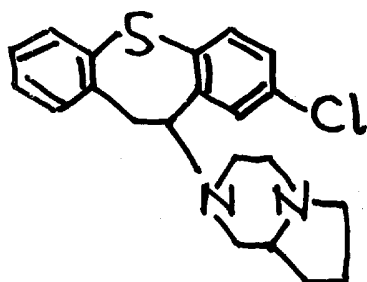
obou stereoisomerů. Neutralisací kyselinou methansulfonovou se získá amorfni methansulfonát, který je výborně rozpustný ve vodě a vhodný k provádění farmakologických testů i k výrobě lékových forem. Látka vzorce I se tedy připraví takto :

Směs 2,8 g 2,11-dichlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu, 1,9 g oktahydropyrrolo(1,2-a)pyrazinu a 4 ml chloroformu se vaří 7 h pod zpětným chladičem. Potom se odpaří ve vakuu, zbytek se smísí s 30 ml vody a 5 ml hydroxidu amonného a extrahuje se benzenem. Extrakt se protřepe s 10 ml 3M-HCl, vyloučený hydrochlorid se zfiltruje, promyje se benzenem a suspenduje se v 30 ml vody. Suspense se zalkalísuje 10 ml hydroxidu amonného a base se izoluje extrakcí benzenem. Zpracováním extraktu se získá 2,55 g (69 %) sklovitého produktu, který krystaluje z ethanolu, t.t. 145 až 150 °C. Neutralisací této krystalické base (700 mg) methansulfonovou kyselinou (180 mg) ve 3 ml ethanolu a odpařením roztoku se získá 880 mg amorfniho methansulfonátu, který je výborně rozpustný ve vodě a vhodný k provádění farmakologických testů.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

224 988

Derivát oktahydropyrrolo(1,2-a)pyrazinu vzorce I



(I)

a jeho methansulfonát.