



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

211324

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 29 09 80
(21) (PV 6527-80)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 409/04

(40) Zveřejněno 30 06 81

(45) Vydáno 15 03 84

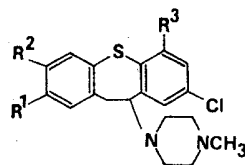
(75)
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., ŠEDIVÝ ZDENĚK,
POMYKÁČEK JOSEF, METYŠOVÁ JIŘINA RNDr. PhMr. CSc., PRAHA

(54) Trisubstituované 4-methylpiperazinoderiváty 10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu a jejich soli

Tento vynález se týká 2-chlor-4,8-dimethoxy (a dihydroxy)-11-(4-methylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinů a 2-chlor-4,7-dimethoxy(a dihydroxy)-11-(4-methylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f) thiepinů a jejich solí s farmaceuticky nezávadnými kyselinami. Význam látek podle vynálezu spočívá jednak v tom, že to jsou mírné trankvilizéry - téměř prosté kataleptické účinnosti - použitelné v terapii neuros, jednak v tom, že to jsou potenciální metabolity neuroleptika chlorothiepinu. Připravují se substitučními reakcemi 2,11-dichlor-4,8-dimethoxy- a 2,11-dichlor-4,7-dimethoxy-10, 11-dihydrodibenzo(b,f) thiepinu s 1-methylpiperazinem a následující demethylací bromidem boritým v chlorbenzenu.

Vynález se týká trisubstituovaných 4-methylpiperazinoderivátů 10,11-dihydrodibenzo-(b,f)thiepinu obecného vzorce I



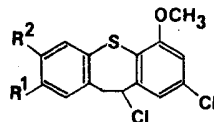
(I)

ve kterém jeden ze substituentů R^1 , R^2 je atom vodíku a druhý je methoxyl nebo hydroxyl a R^3 je methoxyl nebo hydroxyl, přičemž je-li jeden ze substituentů R^1 , R^2 methoxyl, je R^3 rovněž methoxyl a je-li jeden ze substituentů R^1 , R^2 hydroxyl, je R^3 rovněž hydroxyl, a jejich farmaceuticky nezávadných solí s anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky podle tohoto vynálezu jsou mírnými trankvilizéry, které jsou téměř prosté kateptické účinnosti. Lze je tedy použít v terapii neuros, zvláště při stavech neklidu a anxiosty. Jejich centrálně tlumivá účinnost se projevuje v testu rotující tyčky na myších, kde tyto látky navozují pohybovou inkoordinaci a vyvolávají ataxii. Tak např. jednou látkou podle vynálezu je 2-chlor-4,8-dimethoxy-11-(4-methylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo-(b,f)thiepin, který byl testován ve formě dimethansulfonátu. Jeho střední účinná dávka, která vyvolává ataxii u myši v testu rotující tyčky je $ED_{50} = 32,8$ mg/kg při orálním podání.

Orální dávka této látky 50 mg/kg je kateptická pouze pro 10 % zvířat z použité skupiny krys; látku lze tedy hodnotit prakticky jako nekateptickou. Jinou látkou podle vynálezu je 2-chlor-4,7-dimethoxy-11-(4-methylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo-(b,f)thiepin, který byl testován rovněž jako dimethansulfonát. V testu rotující tyčky je látka značně účinná; $ED_{50} = 7,2$ mg/kg orálně. V testu katepsie na krysách opět orální dávka 50 mg/kg vyvolává katepsii pouze u 10 % zvířat, takže látka je hodnocena jako prakticky nekateptická.

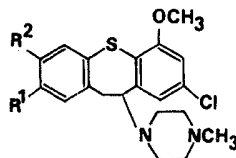
Způsob přípravy látek podle vynálezu jsou podrobně popsány v příkladech provedení. Uplatňují se při nich v podstatě dvě reakce. První je substituční reakce chlorderivátů obecného vzorce II,



(II)

ve kterém jeden ze substituentů R^1 , R^2 značí atom vodíku a druhý značí methoxylovou skupinu, s 1-methylpiperazinem. Provádí se za zvýšené teploty 50 až 100 °C, za použití nejméně 100% přebytku 1-methylpiperazinu, který slouží jednak jako reakční komponenta, jednak jako činidlo, které váže vznikající chlorovodík, bez prostředí nebo v prostředí vhodného netečného rozpouštědla. Výhodné je provedení reakce ve vroucím chloroformu. Výchozí chlorderiváty obecného vzorce II jsou látky nové, které dosud nebyly v literatuře popsány. Jejich příprava je popsána v příkladech provedení. Právě popsanou reakcí se získají látky vzorce I, ve kterých jeden ze substituentů R^1 , R^2 je vodíkový atom a druhý je methoxyl a R^3 značí methoxyl.

Druhá reakce, která se v souvislosti s tímto vynálezem uplatňuje, je demethylace methoxysloučenin obecného vzorce III,



(III)

ve kterém jeden ze substituentů R^1 , R^2 je atom vodíku a druhý značí methoxyl. Tato demethylace se provádí působením bromidu boritého v netečných chlorovaných uhlovodících, jako dichlormethanu, chloroformu a zvláště s výhodou v chlorbenzenu. Touto reakcí vznikají látky vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R^1 , R^2 je atom vodíku a druhý je hydroxyl a R^3 je hydroxyl. Příprava látek obecného vzorce III je popsána v příkladech provedení.

Látky podle vynálezu jsou bazické povahy, takže neutralisací farmaceuticky vhodnými kyselinami poskytují krystalické soli, které jsou většinou vhodnější než volné báze k přípravě léčkových forem a k provádění farmakologických testů. Hydroxysloučeniny podle vynálezu jsou látky amfoterní povahy, které již, jako báze se chovají, jako vnitřní soli; typické pro ně jsou vysoké teploty tání. Tyto vnitřní soli jsou již jako takové vhodné k farmaceutickému využití. Tyto hydroxysloučeniny jsou kromě toho potenciálními metabolity neuroleptika chlorothepinu (oktoklothepin), což z nich rovněž činí látky důležité.

Identita všech látek ve vynálezu popsaných byla zajištěna analysami a spektry (UF, IČ, $^1\text{H-NMR}$, MS).

Příklady provedení:

1. 2-Chlor-4,8-dimethoxy-11-(4-methylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin

Směs 3,7 g 2,11-dichlor-4,8-dimethoxy-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu, 3,2 g 1-methylpiperazinu a 10 ml chloroformu se vaří 7 h pod zpětným chladičem. Chloroform se odpaří, zbytek se zředí benzenem, roztok se promyje 3% hydroxidem sodným a báze se extrahuje do přebytečné 1,25M- H_2SO_4 . Oddělená vodná vrstva se zalkalísuje vodným amoniakem a báze se extrahuje benzenem. Extrakt se suší síranem hořečnatým, zfiltruje se aktivním uhlím a odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek krystaluje z petroletheru. Získá se 3,4 g (77 %) surové báze tající při 116 až 118 °C. Krystalisací z methanolu se získá analyticky čistá látka s t. t. 135 až 137 °C. Neutralisací kyselinou methansulfonovou v ethanolu se získá krystalický di(methansulfonát), který z ethanolu krystaluje a v čistém stavu taje při 205 až 206 °C.

Výchozí 2,11-dichlor-4,8-dimethoxy-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu je látkou novou, kterou lze připravit dále uvedeným postupem z popsaných surovin:

K roztoku 109 g 85% hydroxidu draselného v 1 litru vody se přidá 86 g 4-chlor-2-methoxythiofenolu (J. O. Jílek a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. 43, 1747, 1978) a po 10 min míchání se přidá ještě 129 g kyseliny (2-jod-5-methoxyfenyl)octové (S. Archer, U. S. 2 548 852) a 2 g čerstvě vyredukované mědi jako katalysátoru. Směs se míchá a vaří 24 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se zfiltruje s aktivním uhlím a filtrát se okyselí zředěnou kyselinou solnou. Vyloučený olejovitý produkt se extrahuje benzenem, extrakt se vysuší a odpaří. Zbytek krystaluje ze směsi benzenu a petroletheru; 99 g (67 %) kyseliny (2-/4-chlor-2-methoxyfenylthio/-5-methoxyfenyl)octové, t. t. 118 až 121 °C. Opakováním krystalisace se získá analyticky čistá substance s t. t. 122 až 125 °C.

Směs 75 g předešlé kyseliny, 750 g kyseliny polyfosforečné a 400 ml toluenu se míchá a vaří 3 h pod zpětným chladičem (lázeň 130 °C). Po částečném ochlazení se nalije do 5 litrů ledové vody a extrahuje se benzenem. Extrakt se promyje vodou a 5% roztokem hydroxidu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Získá se 47 g (66 %) surového 8-chlor-2,6-dimethoxydibenzo(b,f)thiepin-10(11H)-onu s t. t. 190 až 200 °C. Krystalisací z benzenu se získá analyticky čistá substance tající při 201 až 202 °C.

K míchané suspensi 41 g předešlého ketonu v 600 ml ethanolu se při 70 °C zvolna přidá roztok 19 g hydridu sodnoboritého ve 190 ml vody obsahující 3 ml 20% hydroxidu draselného. Směs se vaří 5 h pod zpětným chladičem, ethanol se odpaří ve vakuu, zbytek se zředí vodou a extrahuje benzenem. Extrakt se promyje 2% hydroxidem sodným vodou, vysuší se síranem ho-

řečnatým, zfiltruje se s aktivním uhlím a odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek zvolna při stání krystaluje. Získá se 40,2 g (97 %) téměř čistého 8-chlor-2,6-dimethoxy-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-olu tajícího při 102 až 104 °C. Krystalisací ze směsi benzenu a petroletheru se získá analyticky čistá substance s t. t. 104 až 105 °C.

Míchaný roztok 35,7 g předešlého alkoholu v 600 ml benzenu se sytí 3,5 h bezvodým chlorovodíkem za přítomnosti 50 g práškovitého bezvodého chloridu vápenatého. Směs se zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 36,3 g (93 %) téměř čistého 2,11-dichlor-4,8-dimethoxy-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu tajícího při 143 až 146 °C. Krystalisací z benzenu se získá čistá substance s t. t. 145 až 148 °C.

2. 2-Chlor-4,7-dimethoxy-11-(4-methylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin

Směs 3,4 g 2,11-dichlor-4,7-dimethoxy-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu, 3,0 g 1-methylpiperazinu a 8 ml chloroformu se vaří 8 h pod zpětným chladičem a zpracuje se podobně jako v 1. příkladu. Získá se 2,3 g (57 %) báze s t. t. 110 až 114 °C. Krystalisací z ethanolu se získá čistá látka s t. t. 118 až 120 °C. Neutralisací kyselinou methansulfonovou v ethanolu se získá krystalický di(methansulfonát) tající při 194 až 197 °C (ethanol).

Výchozí 2,11-dichlor-4,7-dimethoxy-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin je látkou novou, která se připraví dále uvedeným postupem z popsanych surovin:

K roztoku 146 g hydroxidu draselného v 1,5 l vody se přidá 122 g 4-chlor-2-methoxythiofenolu (literatura citována) a směs se míchá 30 min při 55 až 60 °C. Potom se přidá 187 g kyseliny 2-jod-4-methoxybenzoové (K. Šindelář a spol., Collect, Czech, Chem. Commun, 39, 3548, 1974) a 3 g mědi a směs se míchá a vaří 16 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se zředí 500 ml vody, zfiltruje se s aktivním uhlím a filtrát se okyselí zředěnou kyselinou solnou 1:1. Po stání přes noc se vyloučený produkt odsaje, promyje se vodou, vysuší ve vakuu a krystaluje ze směsi 800 ml benzenu a 350 ml petroletheru. Získá se 145 g (70 %) surové kyseliny 2-(4-chlor-2-methoxyfenylthio)-4-methoxybenzoové tající při 175 až 178 °C. Krystalisací z vodného ethanolu se získá čistá látka s t. t. 183 až 185 °C.

K míchané suspenzi 145 g předešlé kyseliny v 800 ml benzenu se během 45 min přikape 360 ml 50% roztoku natriumdihydridobis(2-methoxyethoxy)aluminátu v benzenu. Vzniklý čirý roztok se míchá 5 h při teplotě místnosti a ponechá v klidu přes noc. Potom se za míchání a vnějšího chlazení rozloží pomalým přidáním 1,7 l 10% hydroxidu sodného. Směs se míchá ještě 1 h, benzenová vrstva se oddělí, promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Získá se 113 g surového 2-(4-chlor-2-methoxyfenylthio)-4-methoxybenzylalkoholu, který se použije do další práce v tomto stavu.

Celé kvantum předešlého meziproductu se třepe 20 min se 113 ml kyseliny solné při 20 °C. Surový 2-(4-chlor-2-methoxyfenylthio)-4-methoxybenzylchlorid se extrahuje benzenem, extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Olejovitý zbytek (115 g) se rozpustí ve 230 ml acetonu a k roztoku se přidá 21 g 95% kyanidu sodného a 3,0 g jodidu draselného. Směs se míchá a 20 h se vaří pod zpětným chladičem. Po ochlazení se vyloučená pevná látka odfiltruje, filtrát se odpaří, zbytek rozpustí v benzenu, roztok se promyje vodou, vysuší a odpaří. Získá se 116 g surového olejovitého (2-/4-chlor-2-methoxyfenylthio/-4-methoxyfenyl)acetonitrilu, který se do další práce použije v tomto stavu.

Celé kvantum produktu se rozpustí v 600 ml ethanolu, přidá se roztok 104 g hydroxidu draselného v 500 ml vody a směs se vaří 18 h pod zpětným chladičem. Ethanol se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se zředí 1,5 l vody a promyje se benzenem. Vodná vrstva se zfiltruje s aktivním uhlím a filtrát se okyselí zředěnou kyselinou solnou 1:1. Vyloučený olejovitý produkt krystaluje během stání přes noc; 113 g (75 %, počítáno na výchozí substituovanou benzoovou kyselinu) kyseliny (2-/4-chlor-2-methoxyfenylthio/-4-methoxyfenyl)octové, t. t. 119 až 122 °C. Krystalisací z vodného ethanolu se získá čistá látka s t. t. 135 až 137 °C.

Tato kyselina (80 g) se cyklisuje pomocí 800 g kyseliny polyfosforečné v přítomnosti 330 ml vroucího toluenu podobně, jak je to pro analogický případ popsáno v 1. příkladu. Získá se 64,5 g (85 %) surového 8-chlor-3,6-dimethoxydibenzo(b,f)thiepin-10(11H)-onu, t. t. 157 až 165 °C. Krystalisací ze směsi benzenu a petroletheru se připraví čistá látka s t. t. 181 až 183 °C.

Předešlý keton (48,5 g) se redukuje pomocí 21,6 g hydridu sodnoboritého podobně jako v analogickém případě v příkladu 1. Získá se 47 g (95 %) surového 8-chlor-3,6-dimethoxy-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-olu tajícího při 142 až 143 °C. Krystalisací z benzenu se získá čistá látka s t. t. 146 až 147 °C.

Roztok 46 g předešlého alkoholu v 800 ml benzenu se sytí chlorovodíkem v přítomnosti 50 g bezvodého práškovitého chloridu vápenatého podobně jako v analogickém případě v příkladu 1. Podobným zpracováním reakční směsi se získá 47 g (96 %) surového 2,11-dichlor-4,7-dimethoxy-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu tajícího neostře při 90 až 110 °C. Krystalisací z benzenu se získá čistá látka s t. t. 135 až 137 °C.

3. 2-Chlor-4,8-dihydroxy-11-(4-methylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin

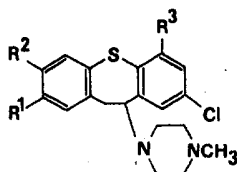
K míchanému roztoku 6,6 g 2-chlor-4,8-dimethoxy-11-(4-methylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (viz příklad 1) ve 100 ml chlorbenzenu se během 10 min při 15 až 20 °C přikape roztok 25 g bromidu boritého ve 40 ml chlorbenzenu. Směs se míchá 8 h při teplotě místnosti, ponechá v klidu přes noc a potom se přidá roztok 3,3 g kyseliny methansulfonové v 60 ml vody. Směs se míchá 15 min, pevná látka se odfiltruje a přidá se k vodné vrstvě, která se oddělí z filtrátu. Suspense se zalkalísuje 33 ml 25% roztoku hydroxidu sodného na pH 8. Potom se přidá 150 ml ethanolu a roztok se vaří 4 h pod zpětným chladičem. Aby bylo udrženo pH v rozmezí 7,5 až 8,0, přidá se během uvedené doby postupně 8 ml 20% hydroxidu sodného. Ethanol se potom odpaří, zbytek se zředí 100 ml vody, vyloučená pevná látka se isoluje filtrací, promyje se vodou a vysuší ve vakuu. Získá se 3,4 g směsi dvou složek. Chromatografiuje se na koloně 105 g silikagelu (Merck 60). Elucí chloroformem, který obsahuje 5 a potom 8 % ethanolu, se získá 2,1 g méně polární komponenty. Elucí samotným ethanollem se získá 0,75 g žádané látky s t. t. 263 až 264 °C (ethanol-benzen).

4. 2-Chlor-4,7-dihydroxy-11-(4-methylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin

2-Chlor-4,7-dimethoxy-11-(4-methylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (2,3 g, viz příklad 2) se demethyluje pomocí 8,65 g bromidu boritého v 65 ml chlorbenzenu a směs se zpracuje podobně jako v příkladu 3. Chromatografií surového produktu na silikagelu se získá 0,33 g žádané látky s t. t. 156 až 158 °C (vodný ethanol).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Trisubstituované 4-methylpiperazinoderiváty 10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu obecného vzorce I



(I)

ve kterém jeden ze substituentů R^1 , R^2 je atom vodíku a druhý je methoxyl nebo hydroxyl a R^3 je methoxyl nebo hydroxyl, přičemž je-li jeden ze substituentů R^1 , R^2 methoxyl, je R^3 rovněž methoxyl a je-li jeden ze substituentů R^1 , R^2 hydroxyl, je R^3 rovněž hydroxyl, a jejich farmaceuticky nezávadné soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.