



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

225894

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 513/04

(22) Přihlášeno 15 11 82
(21) (PV 8130-82)

(40) Zveřejněno 24 06 83

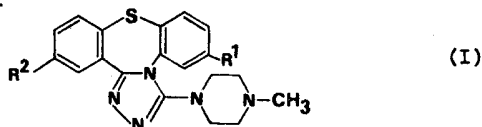
(45) Vydáno 15 10 85

(75)
Autor vynálezu

POLÍVKA ZDENĚK ing. CSc., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
DLABAČ ANTONÍN MUDr. CSc., PRAHA, WILDT STANISLAV RNDr., PARDUBICE

(54) Způsob přípravy 3-(4-methylpiperazino)dibenzo-(b,f)-1,2,4-triazolo-
(4,3-d)-1,4-thiazepinů a jejich methansulfonátů

Vynález se týká způsobu přípravy 3-(4-methylpiperazino)-dibenzo(b,f)-1,2,4-triazolo-
(4,3-d)-1,4-thiazepinů obecného vzorce I,



ve kterém R^1 a R^2 jsou stejné nebo různé a značí atom vodíku nebo atom chloru, a jejich methansulfonátů.

Látky vzorce I jsou meziprodukty syntézy farmakodynamicky účinných látek, přičemž jejich methansulfonáty jsou samy o sobě vysoce farmakologicky účinné. Již nízké dávky mají efekty připomínající účinky pentetrazolu nebo tryptaminu (křečový účinek). Při intravenosním podání mají jednak krátkodobý hypotenzivní účinek, jednak hypertenzivní účinek u normotenzních krys. V testu in vitro projevují účinek spasmolytický, převážně anti-cholinergického charakteru, který je v jednom případě potvrzen též účinkem mydriatickým. V jednom případě byl zaznamenán účinek hypoglykemický, v jednom případě účinek pozitivně inotropní (kardiostimulační). O jednotlivých látkách podle vynálezu, testovaných ve formě dimethansulfonátů, lze uvést toto:

3-(4-Methylpiperazino)dibenzo(b,f)-1,2,4-triazolo(4,3-d)-1,4-thiazepin (I, $R^1 = R^2 = H$): Akutní toxicita u myši při orálním podání, LD_{50} mezi 50 a 100 mg/kg (dávka 100 mg/kg vyvolává 100% mortalitu, dávka 50 mg/kg vyvolává mortalitu u části zvířat). Akutní toxicita při i.v. podání myším, LD_{50} je 1,4 mg/kg (samice); při i.v. podání krysím samicím, LD_{50} je 1,35 mg/kg. U obou zvířecích druhů vyvolává látka tonickoextensorové křeče podobného druhu, jaké pozorujeme po podání pentetrazolu.

225894

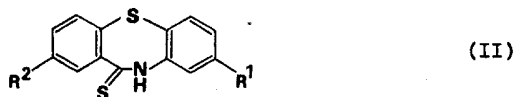
6-Chlor-3-(4-methylpiperazino)dibenzo(b,f)-1,2,4-triazolo(4,3-d)-1,4-thiazepin (I, $R^1 = Cl$, $R^2 = H$): Akutní toxicita u myších samic při intravenosním podání, $LD_{50} = 0,4 \text{ mg/kg}$; u kryš LD_{50} je $0,26 \text{ mg/kg}$ při i.v. podání. Průvodním zjevem toxických dávek jsou tonicko-extensorové křeče podobného typu jako po pentetrazolu. Při podání orální dávky 60 mg/kg myšim byly pozorovány podobné křeče a 60 % zvířat uhynulo. V i. v. dávce látka vyvolává krátkodobé hluboké poklesy krevního tlaku u normotensních kryš. V testech in vitro (na izolovaném kryším duodenu) inhibuje látka v koncentracích 1 až $10 \text{ } \mu\text{g/ml}$ kontrakce hladkého svalstva vyvolávané jak acetylcholinem, tak i baryumchloridem. Na izolovaném preparátu předšíní králičího srdce má látka v koncentraci 10 až $25 \text{ } \mu\text{g/ml}$ pozitivně inotropní, tj. kardiostimulační efekt. Po orální dávce $0,4 \text{ mg/kg}$ u kryš dochází po 2 h k snížení hladiny krevního cukru o 15 až 22 % (výsledky dvou pokusů); již orální dávka $0,2 \text{ mg/kg}$ p.o. působí pokles glykemie o 18 %.

12-Chlor-3-(4-methylpiperazino)dibenzo(b,f)-1,2,4-triazolo-(4,3-d)-1,4-thiazepin (I, $R^1 = H$, $R^2 = Cl$): Akutní toxicita u kryš při i.v. podání, $LD_{50} = 7,8 \text{ mg/kg}$; průvodním zjevem toxických dávek jsou křeče podobného typu jako po tryptaminu (klonické až válivé). U myší je $LD_{50} = 12,5 \text{ mg/kg}$ v. V orální dávce 40 mg/kg inhibuje látka lokomotorickou aktivitu myší v paprskovém testu podle Dewse na hodnotu nižší než 50 % ve srovnání s kontrolou. V dávkách 20 a 40 mg/kg p.o. vyvolává látka ataxi u 20, resp. 30 % myší v testu rotující tyčky.

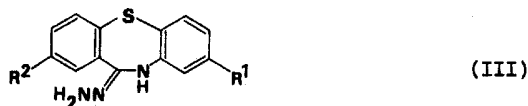
V dávce $2,5 \text{ mg/kg}$ i.v. vyvolává látka prudké a krátkodobé vzestupy krevního tlaku u normotensních kryš. V koncentracích 0,1 až $1,0 \text{ } \mu\text{g/ml}$ má látka spasmolytický efekt na izolovaném kryším duodenu vůči acetylcholinovým kontrakcím, který je specifický (anticholinergický), protože též koncentrace neovlivňuje baryumchloridové kontrakce. Anticholinergický charakter účinků látky je potvrzen též mydriatickým účinkem na myší zornici, který se projevuje v intraperitoneálních dávkách 1,0 až $2,5 \text{ mg/kg}$.

Látky vzorce I byly zahrnuty do patentů a přihlášek společnosti Upjohn Co. (Belg. 795.790, Západoněm. zveřejňovací spis 2,306.762, U.S. 3,850.942 a U.S. 3,886.175; Chem. Abstr. 79, 126 553, 1973); z hlediska patentové literatury tedy nejde o látky nové. Při bližším pohledu na citované spisy však zjistíme, že ani jedna z látek 3-piperazindibenzo-(b,f)-1,2,4-triazolo(4,3-d)-1,4-thiazepinového typu, pokud jsou v uvedených spisech popsány, není charakterizována ani teplotou tání, tj. nutno mít za to, že ani jedna z nich nebyla připravena a že převážná část citovaných spisů je fiktivní povahy. Z hlediska zvyklostí ve vědecké chemické literatuře je nutné na takové látky pohlížet jako na dosud nepopsané, tj. nové. Bez ohledu na toto pojetí je způsob přípravy látek podle citovaných spisů odlišný od způsobu, který nyní popisujeme. Fiktivnost citovaných spisů jsme potvrdili i tím, že jsme shledali způsob přípravy tam popisovaný nereprodukovatelným.

Způsob přípravy látek vzorce I podle tohoto vynálezu spočívá ve čtyřstupňovém postupu, který vychází z thiolaktamů obecného vzorce II

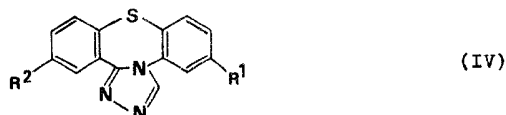


ve kterém R^1 a R^2 značí totéž jako ve vzorci I. Tyto thiolaktamy se v prvním stupni podrobí působení hydrazinhydrátu ve vroucím ethanolu nebo 1-butanolu, přičemž resultují nové hydrazony obecného vzorce III,



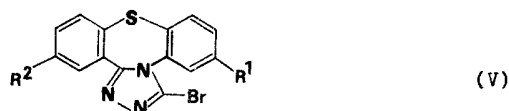
v kterém R^1 a R^2 značí opět totéž jako ve vzorci I. Tyto látky lze formulovat též jako tautomerní hydraziny s endocyklickou dvojnou vazbou a exocyklickým zbytkem $-NHNH_2$ (použité spektrální metody neumožnily jasné rozlišení těchto struktur). Výchozí thiolaktamy jsou zčásti látky známé (Západoněm. zveřejňovací spis 2,301.399; US 3,853.882; Chem. Abstr. 79, 105 308, 1973), zčásti nové a v tomto případě je popis jejich přípravy zahrnut do příkladů.

Delším stupněm podle vynálezu je reakce hydrazinových derivátů III s orthomravenčanem ethylnatým v ethanolu za přítomnosti kyseliny sírové; reakce vede k cyklizaci na dibenzo-(b,f)-1,2,4-triazolo(4,3-d)-1,4-thiazepiny obecného vzorce IV,



ve kterém R^1 a R^2 značí opět totéž jako ve vzorci I.

Třetím stupněm postupu podle vynálezu je bromace látek vzorce IV bromem ve směsi pyridinu a chloroformu. Bromace probíhá jednoznačně do nejreaktivnější polohy skeletu, kterou je poloha 3 a resultují 3-bromdibenzo(b,f)-1,2,4-triazolo(4,3-d)-1,4-thiazepiny obecného vzorce V,



ve kterém R^1 a R^2 značí opět totéž jako v předešlých vzorcích. Závěrečným stupněm je substituční reakce těchto bromderivátů (V) s přebytkem vroucím 1-methylpiperazinem, kterou se získají krystalické látky vzorce I a jejich neutralizací kyselinou methansulfonovou krystalické dimethansulfonáty, které jsou rozpustné ve vodě a vhodné k farmakologickým testům i k případné výrobě léčivých forem. Všechny nové látky podle vynálezu i nové mezi-produkty jsou krystalické, jejich vzorky byly vyčištěny krystalizací do konstantní teploty tání a tyto hodnoty jsou uvedeny v příkladech. Pro zjištění identity produktů byly všechny tyto látky analyzovány a podrobeny studiu běžnými spektrálními metodami. Ve všech případech byla identita látek potvrzena.

Příklad 1

3-(4-Methylpiperazino)dibenzo(b,f)-1,2,4-triazolo(4,3-d)-1,4-thiazepin (I, $R^1 = R^2 = H$). Směs 4,95 g 3-bromdibenzo(b,f)-1,2,4-triazolo(4,3-d)-1,4-thiazepinu a 12 g 1-methylpiperazinu se za míchání vaří 8 h v lázni o teplotě 160 až 170 °C. Po stání přes noc při teplotě místnosti se reakční směs zředí 120 ml vody, zalkalizuje 5 ml vodného amoniaku a vyextrahuje dichlormethanem. Extrakt se promyje vodou a potom se za účelem oddělení neutrálních a bazických látek protřepe se 60 ml 5% kyseliny chlorovodíkové. Zpracováním dichlormethanového roztoku se regeneruje 1,7 g nezměněného výchozího bromderivátu V ($R^1 = R^2 = H$). Kyselý vodný roztok se zalkalizuje konc. vodným amoniakem a bazický produkt se izoluje extrakcí dichlormethanem. Extrakt se vysuší uhlíčitánem draselným a odpaří ve vakuu. Zbytek se krystaluje z 30 ml ethanolu. Získá se 2,25 g žádané báze tající při 240 až 241 °C. Další rekrystalizací z ethanolu se získá analyticky čistá látka tající při 242 až 243 °C. Neutralizací 0,4 g báze pomocí 0,23 g kyseliny methansulfonové se získá 0,45 g dimethansulfonátu, který v čistém stavu taje při 242 až 244 °C (ethanol s malým množstvím vody).

Použitý výchozí 3-bromdibenzo(b,f)-1,2,4-triazolo(4,3-d)-1,4-thiazepin (V, $R^1 = R^2 = H$) nebyl zatím v literatuře popsán. Lze jej připravit dále uvedeným postupem ze známého dibenzo(b,f)-1,4-thiazepin-11(10H)-thionu (Západoněm. zveřejňovací spis 2,301.399; U.S. 3,853.882; Chem. Abstr. 79, 105 308, 1973):

Směs 15,8 g dibenzo(b,f)-1,4-thiazepin-11(10H)-thionu, 11,4 g 100% hydrazinhydrátu a 450 ml 1-butanolu se za míchání vaří 30 min pod zpětným chladičem. Po ochlazení se roztok zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se zředí 200 ml vody a směs se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve 40 ml dichlormethanu, roztok se zfiltruje a filtrát se přivede ke krystalizaci přidávkou 150 ml hexanu. Stáním přes noc se vyloučí 10,1 g (64 %) prakticky čistého dibenzo(b,f)-1,4-thiazepin-11(10H)-hydrazonu III, $R^1 = R^2 = H$). Rekrystalizací vzorku ze směsi hexanu a chloroformu se získá analyticky čistá látka tající při 121 až 123 °C.

K míchané směsi 47,3 g předešlého hydrazonu, 2 100 ml ethanolu a 116,2 g orthomravenčanu ethylnatého se během 5 min přikape 22,3 ml kyseliny sírové. Směs se míchá 2 h při teplotě místnosti a potom se zahřívá 1 h na 70 °C. Po ochlazení se za míchání zneutralizuje pomalým přidáním roztoku 72,5 g natriumhydrogenkarbonátu v 790 ml vody, směs se odpaří za sníženého tlaku na 1/3 původního objemu, zbytek se zředí 400 ml vody a extrahuje se dichlormethanem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se uhličitánem draselným a odpaří se za sníženého tlaku. Nehomogenní zbytek se chromatografuje na sloupci 300 g silikagelu (Lachema 100/160). Dichlormethanové eluáty se odhodí a spojené chloroformové eluáty se odpaří. Zbytek se krystaluje z 550 ml ethanolu. Odsátím a zpracováním matečného louhu se získá celkem 26,5 g (54 %) dibenzo(b,f)-1,2,4-triazolo(4,3-d)-1,4-thiazepinu (IV, $R^1 = R^2 = H$) tajícího při 213,5 až 215 °C. Krystalizací vzorku z ethanolu se získá analyticky čistý produkt tající při 215 až 216 °C.

K roztoku 5,2 g předešlého triazoloderivátu v 50 ml chloroformu se přidá 3,2 g pyridinu a k směsi, vroucí pod zpětným chladičem, se za míchání během 15 min přikape roztok 3,36 g bromu ve 20 ml chloroformu. Směs se vaří ještě 30 min, za míchání se přidá dalších 3,2 ml pyridinu a 1,1 ml bromu a vaří se za míchání dalších 30 min. Ponechá se 48 h v klidu při teplotě místnosti a chloroformový roztok se promyje 50 ml 5% roztoku sirnatanu sodného a vodou. Vysuší se síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku do sucha. Zbytek se rozpustí v chloroformu a chromatografuje se přes sloupec 65 g silikagelu (Merck 60). Již první chloroformové frakce eluují 7,6 g surového žádaného 3-bromdibenzo(b,f)-1,2,4-triazolo(4,3-d)-1,4-thiazepinu (V, $R^1 = R^2 = H$). Krystalizací ze směsi ethanolu a chloroformu a zpracováním matečných louhů se získá 4,9 g (74 %) produktu tajícího při 192 až 194 °C. Rekrystalizací ze směsi chloroformu a ethanolu se tato teplota táhne již nezvyšuje.

P ř í k l a d 2

6-Chlor-3-(4-methylpiperazino)dibenzo(b,f)-1,2,4-triazolo(4,3-d)-1,4-thiazepin (I, $R^1 = Cl$, $R^2 = H$). Směs 15,0 g 3-brom-6-chlordibenzo(b,f)-1,2,4-triazolo(4,3-d)-1,4-thiazepinu (V, $R^1 = Cl$, $R^2 = H$) a 40 g 1-methylpiperazinu se vaří 7,5 h pod zpětným chladičem. Zpracuje se analogicky jako v příkladu 1 a získá se 12,7 g (81 %) žádaného produktu tajícího při 202 až 205 °C. Krystalizací vzorku z ethanolu se získá analyticky čistá látka tající při 203,5 až 205,5 °C. Neutralizací kyselinou methansulfonovou v ethanolu se získá dimethansulfonát tající v čistém stavu při 231,5 až 233 °C.

Výchozí 3-brom-6-chlordibenzo(b,f)-1,2,4-triazolo(4,3-d)-1,4-thiazepin (V, $R^1 = Cl$, $R^2 = H$) nebyl zatím v literatuře popsán a lze jej připravit dále uvedeným postupem ze známého 8-chlordibenzo(b,f)-1,4-thiazepin-11(10H)-onu (Protiva M., Hach V.: Collect. Czech. Chem. Commun. 24, 207, 1959):

Směs 65,4 g 8-chlordibenzo(b,f)-1,4-thiazepin-11(10H)-onu, 900 ml pyridinu a 44,4 g sulfidu fosforečného se za míchání vaří pod dusíkem 4,5 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se směs vlije do roztoku 1 325 g chloridu sodného v 5 l vody. Vyloučený produkt se odsaje a promyje důkladně vodou a vysuší ve vakuu. Surový produkt se krystaluje ze směsi 160 ml dimethylformamidu a 150 ml ethanolu. Získá se 50 g (72 %) 8-chlordibenzo(b,f)-1,4-thiazepin-11(10H)-thionu tajícího při 267 až 270 °C. Krystalizací vzorku z této směsi rozpouštědlem se získá analyticky čistá látka tající při 272 až 272,5 °C.

Reakcí směsí 38 g 8-chlordibenzo(b,f)-1,4-thiazepin-11(10H)thionu, 27,5 g 100% hydratinhydrátu v 570 ml ethanolu při 5hodinovém varu pod zpětným chladičem a podobným zpracováním jako v příkladu 1 se získá 32,7 g (87 %) 8-chlordibenzo(b,f)-1,4-thiazepin-11(10H)-hydrazonu tajícího při 134 až 136 °C. Krystalizací vzorku ze směsi chloroformu a hexanu se získá zcela čistá látka tající při 136,5 až 138 °C.

K roztoku 30,9 g předešlého hydrazonu ve 1 200 ml ethanolu se přidá 58,2 g orthomra-venčanu ethylnatého a potom za míchání během 15 min se přikape 12,7 ml kyseliny sírové. Směs se míchá 1,5 h při teplotě místnosti a potom se zpracuje podobným způsobem, jak je to popsáno v příkladu 1 pro analogickou sloučeninu. Získá se 28,6 g (89 %) téměř čistého 6-chlordibenzo(b,f)-1,2,4-triazolo(4,3-d)-1,4-thiazepinu (IV, $R^1 = Cl$, $R^2 = H$) tajícího při 239 až 241 °C. Krystalizací vzorku ze směsi chloroformu a hexanu se získá analyticky čistá látka s t. t. 242 až 244 °C.

V dalším stupni se 25,2 g předešlého triazoloderivátu bromuje ve směsi 220 ml chloroformu a 28 g pyridinu pomocí 28,2 g bromu podobně, jak to je popsáno v příkladu 1. Analogicky získaný surový produkt se chromatografuje na sloupci 150 g silikagelu. Již první chloroformové eluáty představují žádaný 3-brom-8-chlordibenzo(b,f)-1,2,4-triazolo(4,3-d)-1,4-thiazepin (V, $R^1 = Cl$, $R^2 = H$). Krystalizací ze směsi chloroformu a hexanu se získá 26,7 g (83 %) téměř čistého produktu tajícího při 195 až 200 °C. Krystalizací vzorku z ethanolu se získá analyticky čistý produkt s t. t. 199 až 200 °C.

P ř í k l a d 3

12-Chlor-3-(4-methylpiperazino)dibenzo(b,f)-1,2,4-triazolo(4,3-d)-1,4-thiazepin (I, $R^1 = H$, $R^2 = Cl$). Substituční reakce 14,6 g 3-brom-12-chlordibenzo(b,f)-1,2,4-triazolo(4,3-d)-1,4-thiazepinu s 32 g vroucího 1-methylpiperazinu se provede analogicky jako v příkladech 1 a 2. Zpracováním se získá 11,0 g surové báze tající při 233 až 235 °C. Krystalizací vzorku se získá analyticky čistý produkt tající při 235 až 236,5 °C (ethanol). Neutralizací kyselinou methansulfonovou v ethanolu se získá dimethansulfonát tající v čistém stavu při 262 až 263,5 °C (vodný ethanol).

Výchozí 3-brom-12-chlordibenzo(b,f)-1,2,4-triazolo(4,3-d)-1,4-thiazepin zatím nebyl v literatuře popsán. Připraví se např. následujícím postupem ze známého 2-chlordibenzo(b,f)-1,4-thiazepin-11(10H)-onu (Jaques R. a spol.: *Helv. Chim. Acta* **42**, 1 265, 1959):

Jmenovaný laktam (65,4 g) se podrobí reakci s 44,4 g sulfidu fosforečného v 800 ml pyridinu (var 4,5 h pod zpětným chladičem). Analogickým zpracováním, jak je to popsáno pro podobný případ v příkladu 2, se získá 58,7 g (85 %) 2-chlordibenzo(b,f)-1,4-thiazepin-11(10H)-thionu (II, $R^1 = H$, $R^2 = Cl$) tajícího při 263 až 267 °C. Krystalizací z chloroformu se získá analyticky čistá látka tající při 265 až 267 °C.

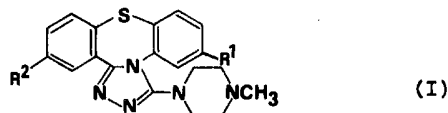
Reakcí směsí 33,3 g předešlého thiolaktamu s 24 g 100% hydrazinhydrátu v 500 ml vroucího ethanolu (5 h) se získá podobně jako v předešlých případech 32,8 g (98 %) surového 2-chlordibenzo(b,f)-1,4-thiazepin-10(11H)-hydrazonu (III, $R^1 = H$, $R^2 = Cl$), t. t. 135 až 140 °C. Krystalizací vzorku ze směsi chloroformu a hexanu se získá analyticky čistý produkt tající při 142 až 144 °C.

Ke směsi 30,3 g předešlého hydrazinového derivátu, 1 170 ml ethanolu a 57,1 g orthomra-venčanu ethylnatého se za míchání přikape 12,5 ml kyseliny sírové a směs se míchá 1 h při laboratorní teplotě. Podobným zpracováním jako v příkladech 1 a 2 se získá 25,6 g (81 %) 12-chlordibenzo(b,f)-1,2,4-triazolo(4,3-d)-1,4-thiazepinu (IV, $R^1 = H$, $R^2 = Cl$) tajícího při 239 až 240,5 °C. Krystalizací vzorku ze směsi ethanolu a chloroformu se získá analyticky čistá látka tající při 240 až 241 °C.

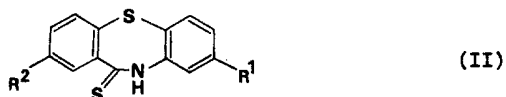
Bromecí 24,3 g předešlého triazolderivátu ve směsi 300 ml chloroformu a 27 g pyridinu pomocí 27,2 g bromu, provedenou podobně jako v příkladech 1 a 2, se získá chromatografií surového produktu 24,3 g (78 %) surového 3-brom-12-chlordibenzo(b,f)-1,2,4-triazolo(4,3-d)-1,4-thiazepinu (V, $R^1 = H$, $R^2 = Cl$) tajícího při 221 až 225 °C. Krystalizací vzorku ze směsi chloroformu a hexanu se získá analyticky čistá látka tající při 225 až 227 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

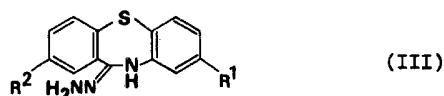
Způsob přípravy 3-(4-methylpiperazino)dibenzo(b,f)-1,2,4-triazolo(4,3-d)-1,4-thiazepinů obecného vzorce I,



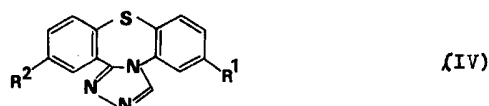
ve kterém R^1 a R^2 jsou stejné nebo různé a značí atom vodíku nebo atom chloru, a jejich methansulfonátů vyznačující se tím, že se dibenzo(b,f)-1,4-thiazepin-10(11H)-thiony obecného vzorce II,



ve kterém R^1 a R^2 značí totéž jako ve vzorci I, podrobí působení hydrazinhydrátu ve vroucím ethanolu nebo 1-butanolu, získané hydrazony obecného vzorce III,



ve kterém R^1 a R^2 značí totéž jako v předešlých vzorcích, se cyklizují reakcí s orthomravenčanem ethylnatým v ethanolu za přítomnosti kyseliny sírové na dibenzo(b,f)-1,2,4-triazolo(4,3-d)-1,4-thiazepiny obecného vzorce IV,



ve kterém R^1 a R^2 značí totéž jako v předešlých vzorcích, ty se v následujícím stupni bromují bromem ve směsi chloroformu a pyridinu za vzniku 3-bromdibenzo(b,f)-1,2,4-triazolo(4,3-d)-1,4-thiazepinů obecného vzorce V,



kde R^1 a R^2 značí rovněž totéž jako v předešlých vzorcích, a ty se podrobí následující, substituční reakci s vroucím přebytkem 1-methylpiperazinem, načež se získané báze vzorce I převedou neutralizací kyselinou methansulfonovou na dimethansulfonáty.