



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

236 145

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 02 09 83
(21) PV 6405-83

(51) Int. Cl.³

C 07 D 495/16 ✓

(40) Zveřejněno 17 09 84
(45) Vydáno 01 08 87

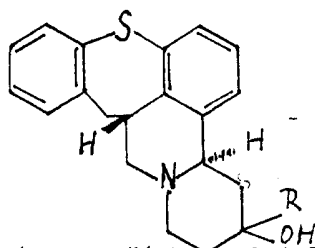
(75)
Autor vynálezu

ŠINDELÁŘ KAREL ing. CSc.,
PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
VALCHAŘ MARTIN RNDr. CSc.,
DLABAČ ANTONÍN MUDr. CSc., PRAHA

(54)

Terciární alkoholy 3b, 9a-trans-3b, 4, 5, 6, 7, 9, 9a, 10-
oktahydro-(1)benzothiepine(2,3,4-ed)pyrido(2,1-a)
isochinolinové řady a jejich hydrochloridy

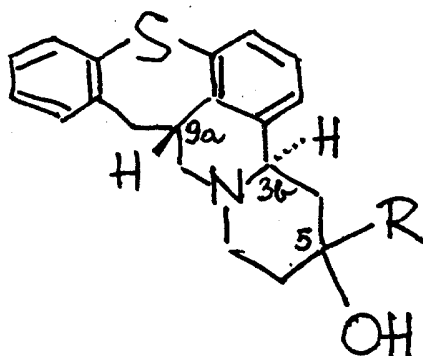
Vynález spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem jsou terciární alkoholy 3b, 9a-trans-3b, 4, 5, 6, 7, 9, 9a, 10-oktahydro-(1)benzothiepine(2,3,4-ed)pyrido(2,1-a)isochinolinové řady obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R značí terc. butyl nebo isopropyl, a jejich hydrochloridy. Tyto látky jsou neuroleptiky se silnou afinitou k dopaminovým receptorům v mozku a jako takové jsou použitelné v terapii schizofrenie jako antipsychotická léčiva. Jejich příprava spočívá v reakcích 3b, 9a-trans-3b, 4, 5, 6, 7, 9, 9a, 10-oktahydro-(1)benzothiepine(2,3,4-ed)pyrido(2,1-a)isochinolin-5-onu (jehož příprava je v příkladu popsána) s organokovovými činidly typu terc. butylmagnesiumchloridu a isopropyl-lithia. Získané báse poskytují neutralizační chlorovodíkem krystalické hydrochloridy.

Vynález se týká terciárních alkoholů 3b,9a-trans-3b,4,5,6,7,9,9a,10-oktahydro-(1)benzothiepine(2,3,4-ed)pyrido(2,1-a)-isochinolinové řady obecného vzorce I,



ve kterém R značí terc.butyl nebo isopropyl, a jejich hydrochloridů.

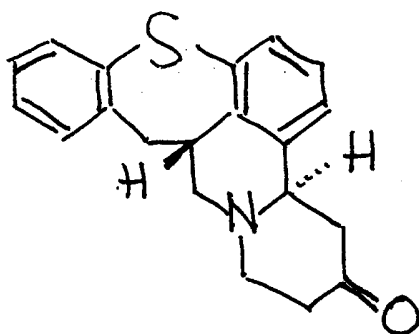
Látky vzorce I a jejich hydrochloridy jsou neuroleptiky se silnou afinitou k dopaminovým receptorům v krysím mozku. Jako takové jsou použitelné v terapii schizofrenie jako anti-psychotická léčiva.

Typickou látkou podle vynálezu je terc.butylderivát I, $R = C(CH_3)_3$. Tato látka při orálním podání je v dávce 200 mg/kg pro myši netoxická. V dávce 5 mg/kg orálně vyvolává velmi silné zvýšení hladiny kyseliny homovanilové ve striatu krysího mozku, z čehož vyplývá výrazné ovlivnění metabolismu dopaminu, jaké je typické pro velmi účinná neuroleptika. V intervalu 3 h po podání dochází ke zvýšení koncentrace kyseliny homovanilové na 527 % kontrolní hodnoty. Desetkrát nižší dávka, tj. 0,5 mg/kg zvyšuje hladinu jmenované kyseliny na 254 % kontrolní hodnoty a ještě 0,1mg/kg zvyšuje na 131 % vůči kontrole. Látka

má analgetickou účinnost v peritoneálním testu u myší, která je vyjádřena hodnotou $ED_{50} = 13,2 \text{ mg/kg}$.

Z podobných látek uvádí literatura (Bruderlein F.T. a spol., J.Med.Chem. 18, 185, 1975; Philipp A.H. a spol., J.Med.Chem. 22, 768, 1979) preparáty butaklamol a isobutaklamol, jejichž pentacyklický skelet však neobsahuje atom síry a proti látkám podle tohoto vynálezu obsahuje ve skeletu o dva uhlíkové atomy více. Látky vzorce I podle vynálezu jsou nové a nový je též jejich základní pentacyklický skelet.

Látky vzorce I podle vynálezu lze připravit reakcemi pentacyklického ketonu vzorce II



(II)

s příslušnými organokovovými činidly, tj. zejména s terc.butylmagnesiumchloridem, terc.butyllithiem, isopropylmagnesiumchloridem a isopropyllithiem. Reakce se provedou s výhodou v příslušných netečných rozpouštědlech, např. ve směsi etheru a benzenu nebo ve směsi pentanu a benzenu. Etheru je nutno použít v případě Grignardových činidel. Naproti tomu při reakcích organolithiových derivátů je výhodnější použít pentanu nebo petroletheru. Výchozí halogenidy i příslušná organokovová činidla jsou z literatury známá: terc.butylchlorid (Norris J.F., Olmsted A.W., Org.Syn., Coll.Vol. 1, 144, 1932), terc.butylmagnesiumchlorid (Puntambeker S.V., Zoellner E.A., Org.Syn., Coll.Vol. 1, 524, 1932), isopropylchlorid (Norris J.F., Taylor H.B., J.Amer.Chem.Soc. 46, 756, 1924), isopropyllithium (Gilman H. a spol., J.Amer.Chem.Soc. 63, 2479, 1941). Reakce poskytují směsi produktů, které je nutno separovat chromatografií na kysličníku hlinitém nebo na silikagelu. Získané base -

ať již olejovité nebo krystalické - poskytují neutralisací chlorovodíkem nebo kyselinou chlorovodíkovou hydrochloridy, které jsou vesměs krystalické. Vynález zahrnuje jak individuální racemáty látek vzorce I, tj. látky s definovanou konfigurací hydroxylové skupiny na uhlíku C₍₅₎ vůči konfiguraci na centrech 3b a 9a, tak i směsi racemátů, u nichž tento konfigurační vztah není známý. Výchozí keton vzorce II je novou látkou a jeho příprava je popsána v příkladu.

Identita všech nových látek v tomto vynálezu uvedených byla zajištěna jak analyticky, tak i pomocí spektrálních metod, zejména pomocí hmotových spekter. Dále uvedené příklady mají za účel ilustrovat některé možnosti vynálezu, avšak není jejich účelem tyto možnosti v plném rozsahu popisovat.

Příklad 1

3b,9a-trans-5(OH),9a(H)-trans-5-terc.butyl-3b,4,5,6,7,9,9a,10-oktahydro-(1)benzothiepi(2,3,4-ed)pyrido(2,1-a)isochinolin-5-ol

Ke směsi 4,9 g hořčíku a 20 ml etheru se přidá 0,5 g terc.butylchloridu a potom se ke směsi, míchané v dusíkové atmosféře, přidá během 6,5 h po kapkách roztok 18,5 g terc.butylchloridu ve 100 ml etheru. Směs se míchá ještě 15 min a během 2 min se po kapkách přidá roztok 3,95 g 3b,9a-trans-3b,4,5,6,7,9,9a,10-oktahydro-(1)benzothiepi(2,3,4-ed)pyrido(2,1-a)isochinolin-5-onu (II) v 60 ml benzenu. Směs se míchá ještě 30 min, přes noc se ponechá v klidu při teplotě místnosti a potom se vaří 4 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se zředí 100 ml benzenu a rozloží pomalým přidáním 150 ml 20% roztoku chloridu amonného. Organická vrstva se oddělí, vysuší uhličitanem draselným a odpaří. Zbytek se chromatografuje na sloupci 200 g silikagelu. Chloroformem se eluuje 3,31 g homogenní žádané base, která krystaluje z ethanolu jako ethanolový solvát tající při 98 až 108,5 °C. Neutralisací chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru poskytuje hydrochlorid, krystalující jako hemihydrát, t.t. 255 až 260 °C za rozkladu. Pro přisouzení konfigurace na uhlíku C₍₅₎ bylo použito analogie s dvojicí butaklamol-isobutaklamol (citováno) a při velké stereoselektivě účinku látek tohoto typu potvrzuje přisouzenou konfigura-

ci též nalezená biologická aktivita.

236 145

Použitý výchozí 3b,9a-trans-3b,4,5,6,7,9,9a,10-oktahydro-(1)benzothiepin(2,3,4-ed)pyrido(2,1-a)isochinolin-5-on je látkou novou, kterou lze připravit dále uvedeným postupem :

K míchané suspensi 3,8 g lithiualuminiumhydridu ve 100 ml etheru se přikape během 5 min v dusíkové atmosféře roztok 10 g chloridu hlinitého ve 100 ml etheru a směs se míchá 10 min. K vzniklému roztoku hydridu hlinitého se za míchání přikape během 20 min roztok 11,85 g 10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitrilu (Šindelář K. a spol., Collect.Czech.Chem. Commun. 48, 1187, 1983) ve směsi 100 ml etheru a 50 ml tetrahydrofuranu. Směs se vaří 3 h pod zpětným chladičem, po ochlazení se rozloží vodou a přidá se 150 ml 3M-H₂SO₄. Vodná kyselá vrstva se oddělí, zalkalísuje 20% roztokem hydroxidu sodného a produkt se extrahuje směsí benzenu a chloroformu. Extrakt se zfiltruje, vysuší a odpaří. Získá se 11,8 g (98 %) homogenního olejovitého 10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-methylaminu. Neutralisací vzorku chlorovodíkem v etheru vznikne hydrochlorid, který krystaluje ze směsi ethanolu a etheru a taje při 220,5 až 223 °C.

Směs 39,4 g acetanhydridu a 17,8 g 100% kyseliny mravenčí se míchá 2 h při 60 °C a potom ponechá v klidu 48 h. K vzniklému směsnému anhydridu kyseliny mravenčí a kyseliny octové se přidá 36,4 g předešlého aminu, směs se míchá 7 h při teplotě místnosti a potom ponechá v klidu přes noc. Nalije se do směsi 350 g ledu a vody, zneutralisuje se 10% roztokem hydroxidu sodného a produkt se extrahuje směsí etheru a benzenu. Extrakt se vysuší uhličitanem draselným a odpaří. Zbytek krystaluje po smísení se 70 ml etheru; 29,4 g (72 %) N-(10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-ylmethyl)formamidu, t.t. 89 až 93 °C. Rekrystalisací ze směsi benzenu a petroletheru se získá vzorek čisté látky tající při 93 až 96 °C.

Směs 400 g kyseliny polyfosforečné a 33,2 g předešlého formamidu se míchá a zahřívá 4 h na 160 až 170 °C. Po ochlazení se nalije na led, zalkalísuje se roztokem 430 g hydroxidu sodného v 500 ml vody a extrahuje se chloroformem. Extrakt se vysuší uhličitanem draselným, odpaří a nehomogenní zbytek se

chromatografuje na koloně 1 kg neutrálního oxidu hlinitého (aktivita II). Elucí benzenem se odstraní 0,5 g méně polárních znečištěnin a směsí benzenu a chloroformu se eluuje 10,5 g homogenní olejovité base 12,12a-dihydro-1H-(1)benzothie-pino(2,3,4-ed)isochinolinu. Elucí ethanollem se získá 13,3 g směsi, která kromě žádané látky obsahuje dvě další komponenty. Tato frakce se rechromatografuje na 400 g silikagelu a elucí chloroformem poskytne ještě 3,66 g jmenované žádané báse. Obě frakce base se spojí a společně převedou působením chlorovodíku v etheru na krystalický hydrochlorid, který se získá ve výtěžku 12,6 g. Krystaluje z ethanolu a taje při 223 až 225 °C (malá část až 280 °C).

Směs 13,1 g předešlého hydrochloridu a 100 ml methylvinylketonu se zahřívá 2 h pod zpětným chladičem v lázni udržované na 100 °C. Po ochlazení se směs zředí etherem a pevná látka se zfiltruje. Rozloží se 10% roztokem hydroxidu sodného a směs basí se extrahuje chloroformem. Extrakt se odpaří a zbytek se chromatografuje na koloně 400 g silikagelu. Směsí benzenu a chloroformu se nejprve eluuje 6,75 g méně polárního racemátu žádaného produktu, kterému přísluší 3b,9a-cis-konfigurace a který není pro další syntesu užitečný. Po mezifrakci sestávající ze směsi obou racemátů se toutéž směsí rozpouštědel eluuje 4,2 g polárnějšího racemátu, kterému přísluší 3b,9a-trans-konfigurace a jde o žádaný 3b,4,5,6,7,9,9a,10-oktahydro-(1)-benzothie-pino(2,3,4-ed)pyrido(2,1-a)isochinolin-5-on. Krystaluje ze směsi benzenu a petroletheru a ve zcela čistém stavu taje při 161,5 až 163 °C.

Příklad 2

3b,9a-trans-5-isopropyl-3b,4,5,6,7,9,9a,10-oktahydro-(1)benzothie-pino(2,3,4-ed)pyrido(2,1-a)isochinolin-5-oly

K vroucí směsi 2,0 g lithia a 100 ml pentanu se v dusíkové atmosféře přikape během 1 h roztok 11,3 g isopropylchloridu ve 100 ml pentanu. Směs se vaří 2 h pod zpětným chladičem, nerozpuštěné lithium se oddělí dekantací a k roztoku isopropyl-lithia se přidá roztok 2,3 g 3b,9a-trans-3b,4,5,6,7,9,9a,10-oktahydro-(1)benzothie-pino(2,3,4-ed)pyrido(2,1-a)isochinolin-5-onu (jeho příprava byla popsána v příkladu 1) v 50 ml benzenu.

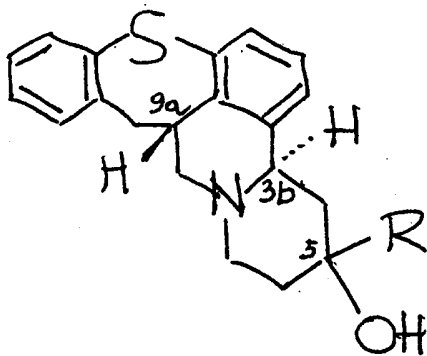
Směs se vaří 1 h pod zpětným chladičem, ponechá 3 dny v klidu při teplotě místnosti, zředí se benzenem a rozloží vodou. Organická vrstva se oddělí a odpaří a zbytek se chromatografuje na 60 g silikagelu. Chloroformem se nejprve eluuje 0,42 g minoritního stereoisomeru žádané látky, který je olejovitý a převede se působením chlorovodíku v etheru na hydrochlorid, který krystaluje ze směsi acetonu a 96% ethanolu jako hemihydrát, t.t. 216 až 218,5 °C.

Pokračování chromatografie elucí ethylacetátem poskytuje 1,04 g olejovitého převažujícího stereoisomeru žádaného produktu. Jako v předešlém případě se převede na hydrochlorid, který krystaluje ze směsi acetonu a ethanolu a taje za rozkladu při 240 až 245 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

236 145

Terciární alkoholy 3b,9a-trans-3b,4,5,6,7,9,9a,10-oktahydro-(1)benzothiepine(2,3,4-ed)pyrido(2,1-a)isochinolinové řady obecného vzorce I,



ve kterém R značí terc.butyl nebo isopropyl, a jejich hydrochloridy.