



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

200 861

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 06 10 78
(21) PV 6514-78

(51) Int. Cl.³C 07 D 409/12

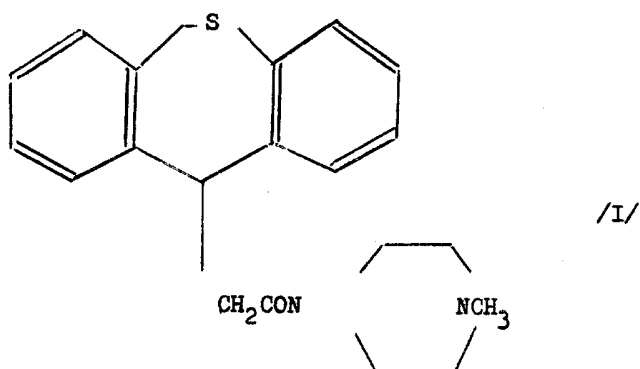
(40) Zveřejněno 31 01 80
(45) Vydáno 01 01 83

(75)
Autor vynálezu VALENTA VLADIMÍR ing. CSc.,
PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA a
BARTOŠOVÁ MARIE MUDr. CSc., PARDUBICE

(54) Methylypiperazid kyseliny 6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-octové

1

Vynález se týká methylypiperazidu kyseliny 6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11 octové
vzorce I



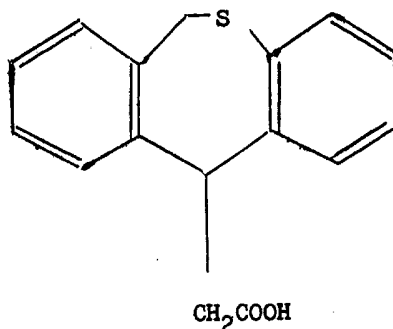
a jeho farmaceuticky nezávadných solí s anorganickými a organickými kyselinami.

Látka vzorce I a její soli se vyznačují farmakodynamickou aktivitou, která je činí použitelnými jako léčiva. Látku vzorce I lze označit jako spasmolytikum s mírnou tran-
kvilizační účinností. Na zvířatech byla testována při parenterálním podání ve formě hydrogenmaleinátu. Její akutní toxicita na myších je dána střední smrtnou dávkou LD₅₀

200 881

= 62,5 mg/kg i.v. Spasmolytická účinnost byla prokázána v testech in vitro na izolovaném krysím střevě. V koncentraci 10 µg/ml tlumí spasmy, vyvolávané acetylcholinem nebo baryumchloridem, na 50 %. V i.v. dávkách 2,5 až 5,0 mg/kg prodlužuje trvání thiopenalového spánku u myši na dvojnásobek kontrolní hodnoty, což naznačuje centrálně tlumivé působení.

Způsob přípravy látky vzorce I je popsán v příkladu provedení. Spočívá v převedení kyseliny 6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-octové vzorce II na chlorid a v jeho reakci s 1-methylpiperazinem.



/II/

Výchozí kyselina vzorce II byla sice uvedena v patentech jako výchozí látka syntesis jiných substancí /Fr. 1,547.207; N.S.R. 1,618.112; Jihoafr. 68/01.636; Holand. přihl. 67/17.154 a 68/03.656/, avšak způsob její přípravy popsán nebyl. Z toho důvodu je uveden nyní použitý způsob přípravy kyseliny vzorce II v příkladu provedení. Vychází ze známého 11-chlor-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu /Seidlová V. et al., Monatch.Chem. 96, 650, 1965/, kterým se alkyluje malonan ethylnatý. Získá se /6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yl/malonan ethylnatý, který se zmydelní na příslušnou malonovou kyselinu. Thermickou dekarboxylací ve směsi pyridinu a piperidinu se získá žádaná kyselina vzorce II.

Příklad provedení

K suspenzi 2,4 g práškovitého hydridu sodného v 350 ml absolutního benzenu se během 30 minut za míchání přikape roztok 16,0 g malonanu ethylnatého v 50 ml benzenu. Při teplotě 50 až 80 °C se potom během dalších 30 minut přikape roztok 24,6 g 11-chlor-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu ve 150 ml benzenu a směs se vaří 12 hodin pod zpětným chladičem. Po ochlazení se přidá 100 ml vody a po protřepání se benzenová vrstva oddělí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek poskytne krystalizací z malého objemu chloroformu 34,6 g /92 %/ /6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yl/-malonanu ethylnatého s t.t. 88 až 96 °C. Rekrytalizací ze směsi ethanolu a cyklohexanu se získá čistá látka s t.t. 100 až 101 °C.

K roztoku 145 g hydroxidu draselného ve 145 ml vody se přidá roztok 37,9 g přeštělého malonového esteru v 290 ml ethanolu a směs byla vařena 3,5 hodiny pod zpětným chladičem. Potom byl odpařen ethanol a zbylý alkalický vodný roztok byl po ochlazení

promyt benzenem. Po filtraci s aktivním uhlím byl okyselen přidáním 185 ml kyseliny solné. Po stání přes noc byl odsát vyloučený monohydrát kyseliny /6,11-dihydrodibenzo /b,e/ thiepin-11-yl/malonové, který byl promyt trochou vody a vysušen ve vakuu. Byl získán ve výtěžku 31,6 g t.t. 165 až 167 °C. Opatrnou krystalizací z ethanolu lze získat solvát s molekulou ethanolu, který taje při 112 až 115 °C. Při krystalizaci větších kvant, při které je nutné delší zahřívání roztoku, dochází k částečné dekarboxylaci.

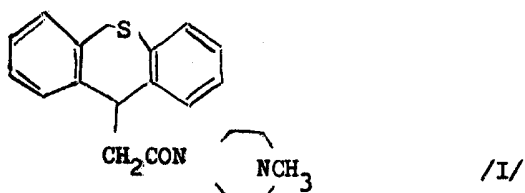
Směs 80 ml pyridinu, 6 ml piperidinu a 38,2 g monohydrátu předešlé kyseliny byla zvolna za míchání zahřáta k varu a vařena 3 hodiny pod zpětným chladičem. Ještě teplý roztok se potom za míchání vlije do 430 ml 5M-HCl při 80 °C. Vyloučená kyselina 6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-octová se odsaje po stání do druhého dne a promyje vodou. Po vysušení se získá 30,1 g produktu s t.t. 209 až 212 °C. Analytický produkt, který se získá krystalizací z methanolu, taje při 209,5 až 212,5 °C.

Směs 30,0 g předešlé kyseliny, 250 ml benzenu a 19 ml thionylchloridu se míchá 2 hodiny při 60 až 70 °C. Vzniklý čirý roztok byl destilací ve vakuu zbaven těkavých podílů, viskózní zbytek byl rozpuštěn ve 20 ml benzenu a přidávkem směsi cyklohexanu a petroletheru byla indukována krystalizace. Odsátím a vysušením ve vakuu se získá 29 g /88 %/ krystalického chloridu kyseliny 6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-octové. Krystalizací ze směsi cyklohexanu a petroletheru se získá analyticky čistý vzorek s t.t. 112 až 115 °C.

K roztoku 23 g 1-methylpiperazinu v 50 ml benzenu se za míchání během 30 minut přikape roztok 29 g předešlého chloridu kyseliny ve 180 ml benzenu a směs se míchá bez zahřívání 2 hodiny. Potom se za míchání zahřívá ještě 3 hodiny na 50 až 60 °C. Po stání přes noc se projemy několikrát vodou a basický produkt se převede do vodné fáze protřepáním s přebytečnou zředěnou kyselinou solnou. Kyselý vodný roztok se oddělí, zalkalizuje 5M-NaOH a produkt se izoluje extrakcí benzenem. Extrakt se vysuší bezvodým uhlíčitánem draselným a odpaří za sníženého tlaku. Získá se 31 g /88 %/ surové olejovité base. Neutralizací pomocí 11,6 g kyseliny maleinové v etahnolickém roztoku a stáním do druhého dne se získá krystalický hydrogenmaleinát, který po krystalizaci ze směsi ethanolu a etheru je čistý a taje při 174 až 174,5 °C. Produktem je hydrogenmaleinát žádaného 4-methylpiperazidu kyseliny 6,11-dihydrodibenzo/b,e/-thiepin-11-octové.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Methylpiperazid kyseliny 6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-octové vzorce I



a jeho farmaceuticky nezávadné soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.