



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

211326

(II)

(B1)

(22) Přihlášeno 29 09 80
(21) (PV 6528-80)

(40) Zveřejněno 30 06 81

(45) Vydáno 15 03 84

(51) Int. Cl.³
C 07 D 409/04

(75)

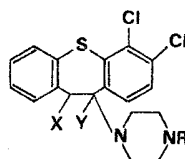
Autor vynálezu

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

(54) 3,4-Dichlor-11-piperazinodibenzo(b,f)thiepiny a jejich soli

Vynález se týká nových 3,4-dichlor-11-piperazinodibenzo(b,f)thiepinů. Zahrnuje jak látky s 10,11-dvojnou vazbou, tj. enaminy, tak i 10,11-dihydroderiváty. Jako N-substituent v piperazinovém zbytku se uplatňuje methyl nebo 2-hydroxyethyl. Vynález zahrnuje též farmaceuticky nezávadné soli. Látky podle vynálezu jsou jednak neuroleptika s nízkou centrálně tlumivou účinností, jednak trankvilizéry s velmi nízkou kataléptickou účinností; jsou použitelné v terapii schizofrenních psychos i neuros. Připravují se jednak substitučními reakcemi 3,4-11-trichlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu s 1-methylpiperazinem nebo 1-(2-hydroxyethyl)piperazinem, jednak reakcí 7,8-dichlordibenzo(b,f)thiepin-10(11H)-onu s uvedenými piperazinovými deriváty a chloridem titaničitým ve vroucím benzenu.

Tento vynález se týká nových 3,4-dichlor-11-piperazinodibenzo(b,f)thiepinů obecného vzorce I,



(I)

ve kterém značí methyl nebo 2-hydroxyethyl a X a Y jsou buď atomy vodíku nebo spolu dohromady značí další vazbu, a jejich farmaceuticky nezávadných solí s anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky podle vynálezu jsou neuroleptika s mírnou centrálně tlumivou účinností, která jsou použitelná v léčbě psychoschizofrenního okruhu. Pokud si zachovávají jen centrálně tlumivou komponentu, jsou to trankvilizéry použitelné v léčbě neuros, zvl. stavů neklidu a anxiety.

Farmakologické testy na zvířatech prokázaly pro jednotlivé látky tyto vlastnosti:

3,4-Dichlor-11-(4-methylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin byl testován ve formě maleinátu. Akutní toxicita na myších při orálním podání, $LD_{50} = 260$ mg/kg. V testu rotující tyčky na myších vyvolává látka poruchu koordinace pohybů, která vede k ataxii, střední účinná dávka $ED_{50} = 2,0$ mg/kg i. v. V testu katalepsie na krysách je střední účinná dávka vyšší než 50 mg/kg při orálním podání (tato dávka vyvolává katalepsi u 30 % zvířat). Látka je tedy trankvilizérem se slabou kataleptickou účinností.

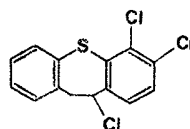
3,4-Dichlor-11-(4-/2-hydroxyethyl/piperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin byl testován rovněž ve formě maleinátu. Jeho akutní toxicita je $LD_{50} = 50$ mg/kg při i. v. podání. V testu rotující tyčky je střední účinná dávka vyvolávající ataxii $ED_{50} = 5,0$ mg/kg i. v. V testu katalepsie u krys je střední účinná dávka $ED_{50} = 8,7$ mg/kg orálně. V subkutánní dávce 10 mg/kg látka signifikantně tlumí spontánní motilitu myší ve známém prostředí. V dávkách 5 až 10 mg/kg i. v. prodlužuje thiopentalový spánek myší na dvojnásobek kontrolní hodnoty.

V dávce 10 mg/kg i. v. vykazuje signifikantní antiamfetaminový účinek u myší (tato dávka chrání 100 % myší před letálním efektem standardní dávky amfetaminu). Látka působí též antihistaminově: dávka 5 mg/kg s. c. chrání 50 % morčat před letálním efektem 5 mg/kg histaminu, podaného intrajugulárně. Má též velmi význačný antiarytmický efekt: dávka 0,5 mg/kg i. v. prodlužuje statisticky významně latenci komorových extrasystol u krys vyvolávaných akonitinem (pro chinidin jako standard je pro dosažení téhož efektu zapotřebí desetinásobné dávky). Látka je neuroleptikem s mírným trankvilizačním efektem.

3,4-Dichlor-11-(4-methylpiperazino)dibenzo(b,f)thiepin byl rovněž testován jako maleinát. Akutní toxicita, $LD_{50} = 228$ mg/kg orálně. Rotující tyčka, $ED_{50} = 3,1$ mg/kg i. v. Katalepsie, $ED_{50} = 12,5$ mg/kg orálně. Látka je neuroleptikem s mírnou trankvilizační účinností.

Látky podle vynálezu obecného vzorce I lze připravit způsoby, které jsou podrobně popsány v příkladech provedení. V podstatě jde o dva způsoby přípravy, které přicházejí v úvahu:

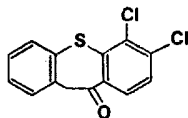
Při prvním se 3,4,11-trichlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin vzorce II



(II)

podrobí substituční reakci s 1-methylpiperazinem nebo 1-(2-hydroxyethyl)piperazinem při teplotách 60 až 100 °C. Je možné buď směs chloridu vzorce II s příslušným aminem (100% přebytek) zahřívat bez prostředí, nebo lze pracovat v prostředí vhodného netečného rozpouštědla. Osvědčeným prostředím pro tuto reakci je vroucí chloroform. Výchozí trichlorderivát vzorce II je látka nová, v literatuře dosud nepopsaná; jeho příprava je popsána v příkladu provedení. Tímto způsobem se získají látky obecného vzorce I, kde X=Y=H.

Při druhé metodě je výchozí látkou 6,7-dichlordibenzo(b,f)thiepin-10(11H)-on vzorce III



(III)

Tento keton se přivede k reakci s 1-methylpiperazinem nebo 1-(2-hydroxyethyl)piperazinem ve vroucím benzenu za přítomnosti chloridu titaničitého jako prostředku, který z reakční směsi odstraňuje vodu, vznikající současně s tvorbou enaminu. Tímto způsobem jsou totiž přístupné látky obecného vzorce I, kde X a Y spolu dohromady značí další vazbu. Tyto látky obecného vzorce I mají tedy enaminový charakter. Keton vzorce III je látka nová, v literatuře dosud nepopsaná. Způsob jeho přípravy je popsán v příkladu provedení.

Látky obecného vzorce I podle vynálezu jsou bazické povahy; neutralisací farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami je lze převést na krystalické soli, které jsou součástí předmětu vynálezu a které jsou výhodnější než báze k provádění farmakologických testů a k přípravě lékových forem.

Identita všech látek ve vynálezu popisovaných byla zajištěna analysami a spektry (UF, IČ, ¹H-NMR).

Příklady provedení

1. 3,4-Dichlor-11-(4-methylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin

Směs 10,0 g 3,4,11-trichlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu, 12 g 1-methylpiperazinu a 15 ml chloroformu se vaří 8 h pod zpětným chladičem. Chloroform se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se zředí 170 ml vody a extrahuje se benzenem. Benzenový roztok se promyje vodou a potom se protřepe se 75 ml 3M-HCl. Vyloučený pevný hydrochlorid se odsaje, promyje benzenem a rozloží vodným amoniakem. Uvolněná báze se extrahuje benzenem, extrakt se vysuší a odpaří. Získá se 7,3 g (61 %) báze, která zvolna krystaluje z petroletheru. Analytický vzorek taje při 126 °C (90% vodný ethanol). Neutralisací kyselinou maleinovou v ethanolu se získá krystalický maleinát, t. t. 178 až 179 °C.

Výchozí 3,4,11-trichlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin zatím nebyl v literatuře popsán. Lze jej získat dále popsanou syntesou ze známých surovin:

K roztoku 100 g hydroxidu draselného ve 1 200 ml vody se při 55 °C za míchání přidá 98,8 g 2,3-dichlorthiofenolu (C. S. Mahajanshetti a spol., J. Karnatek Univ. 6, 9, 1961; Chem. Abstr. 59, 8636 1963; Eli Lilly and Co., Fr. 1 481 052). Směs se míchá 10 min a potom se přidá 137 g kyseliny 2-jodbenzoové (W. Wachter. Ber. Deut. Chem. Ges. 26, 1744 1893) a 5 g mědi jako katalysátoru; směs se potom míchá a vaří 7 h pod zpětným chladičem.

Ještě za horka se zfiltruje a filtrát se po ochlazení okyselí 100 ml kyseliny solné. Po stání přes noc se vyloučený produkt izoluje filtrací, promyje se vodou a vysuší ve vakuu. Získá se 165 g (téměř teoretický výtěžek) surové kyseliny 2-(2,3-dichlorfenylothio)benzoové s t. t. 235 až 237 °C. Krystalisací z ethanolu se získá analyticky čistá látka, tající při 239 až 240 °C.

K míchané suspensi 22,1 g hydridu lithnohlinitého v 300 ml etheru se zvolna přikape suspence 130 g předešlé kyseliny ve 200 ml tetrahydrofuranu a 1 900 ml etheru. Směs se vaří 6 h pod zpětným chladičem, po ochlazení se rozloží pomalým přidáním 500 ml vlhkého etheru, 300 ml vody a konečně 900 ml zředěné kyseliny solné 1:3. Organická vrstva se oddělí, promyje se 900 ml 10% roztoku uhličitanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Stáním zbytku zvolna vykřystaluje 96,1 g (78 %) 2-(2,3-dichlorfenylthio)benzylalkoholu tajícího při 54 až 57 °C. Krystalisací ze směsi benzenu a petroletheru se získá analyticky čistá látka s t. t. 64 °C.

Pod zpětným chladičem se vaří roztok 96 g předešlého alkoholu ve 220 ml benzenu a během 45 min se přikape 60 g thionylchloridu. Směs se vaří ještě 30 min zpětným chladičem a potom se těkavé složky reakční směsi odpaří za sníženého tlaku. Zbytek (99,1 g, 97 %), který je podle chromatografie na tenké vrstvě homogenní a představuje žádaný 2-(2,3-dichlorfenylthio)benzylchlorid, se použije bez charakterisace do dalšího stupně.

Roztok 91 g právě pospaného surového chloridu ve 200 ml dimethylformamidu se míchá a přidá se 44,5 g kyanidu sodného. Směs se zahřívá 8 h na 100 až 110 °C. Dimethylformamid se odpaří ve vakuu, zbytek se zředí 150 ml vody a extrahuje se benzenem. Extrakt se promyje vodou, vysuší chloridem vápenatým a odpaří. Zbytek se rozpustí v benzenu a roztok se zfiltruje přes kolonu 1 kg neutrálního kysličníku hlinitého (akt. II). Odpařením filtrátu se získá 78 g (89 %) krystalického (2-/2,3-dichlorfenylthio/fenyl)acetonitrilu, tajícího při 68 až 71 °C. Krystalisací z cyklohexanu se získá analyticky čistý vzorek s t. t. 178 °C.

K roztoku 70,8 g předešlého nitrilu v 375 ml ethanolu se přidá roztok 68 g hydroxidu draselného v 300 ml vody a směs se míchá a vaří 18 h pod zpětným chladičem. Ethanol se odpaří, zbytek se zředí vodou a získaný roztok se promyje benzenem a zfiltruje s uhlím. Filtrát se za chlazení okyslí 3M-HCl. Vyloučený olejovitý produkt zkrystaluje po krátké době míchání emulze. Po stání přes noc se zfiltruje, promyje vodou a vysuší ve vakuu. Získá se 60,3 g (80 %) kyseliny (2-/2,3-dichlorfenylthio/fenyl)octové, t. t. 137 až 141 °C. Krystalisací ze směsi benzenu a petroletheru se získá analyticky čistá látka s t. t. 144 až 146 °C.

Směs 60,3 g předešlé kyseliny, 400 g kyseliny polyfosforečné a 180 ml toluenu se za prudkého míchání vaří 8 h pod zpětným chladičem (teplota lázně 130 až 135 °C). Po částečném ochlazení se směs rozloží 2,5 l ledové vody a extrahuje se toluenem. Organická fáze se promyje vodou, 5% roztokem hydroxidu sodného a znovu vodou, vysuší se uhličitane draselným a odpaří. Stáním zbytek krystaluje a poskytne 56,1 g (99 %) surového 6,7-dichlordibenzo(b,f)-thiepin-10(11H)-onu, t. t. 154 až 158 °C. Krystalisací z ethanolu se získá analyticky čistá látka s t. t. 160 až 161 °C.

K míchanému roztoku 35,5 g předešlého ketonu ve směsi 150 ml benzenu a 1 000 ml ethanolu se při 70 °C zvolna přikape roztok 13,5 g borohydridu sodného ve 150 ml vody, obsahující 1 ml 10% roztoku hydroxidu sodného. Směs se vaří 4 h pod zpětným chladičem, ethanol se odpaří, zbytek se zředí vodou a extrahuje benzenem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří. Získá se 34 g (95 %) surového 6,7-dichlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)-thiepin-10-olu, t. t. 117 až 120 °C. Krystalisací z vodného ethanolu se získá analyticky čistá látka s t. t. 127 °C.

K roztoku 26,5 g předešlého alkoholu ve 300 ml benzenu se přidá 25 g práškovitého bezvodého chloridu vápenatého a míchaná suspence se 30 min sytí bezvodým chlorovodíkem. Po 2 h stání se směs zfiltruje s karborafinem a filtrát se odpaří. Získá se 27,0 g (96 %) surového 3,4,11-trichlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)-thiepinu, t. t. 100 až 101 °C. Krystalisací z cyklohexanu se získá analyticky čistý produkt s t. t. 106,5 °C.

2. 3,4-Dichlor-11-(4-/2-hydroxyethyl/piperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)-thiepin

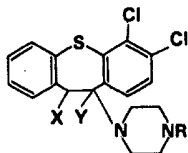
Směs 20 g 3,4,11-trichlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (popsán v předchozím příkladu provedení), 20 g 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu a 40 ml chloroformu se vaří 8 h pod zpětným chladičem a zpracuje podobně, jak je to popsáno v předchozím příkladu. Získá se 18,8 g (73 %) olejovité báze, která krystaluje z cyklohexanu jako solvát s polovinou molekuly tohoto rozpouštědla, t. t. 87 až 88 °C. Neutralisací kyselinou maleinovou poskytuje krystalický maleinát, t. t. 145 až 146 °C (aceton).

3. 3,4-Dichlor-11-(4-methylpiperazino)dibenzo(b,f)thiepin

K míchanému roztoku 12,4 g 6,7-dichlordibenzo(b,f)thiepin-10(11H)-onu (viz. 1. příklad provedení) a 21 g 1-methylpiperazinu ve 100 ml benzenu se během 5 min přikape roztok 4,0 g chloridu titaničitého v 25 ml benzenu. Směs se míchá a vaří 24 h pod zpětným chladičem. Potom se ochladí a po kapkách rozloží 125 ml vody. Po 40 min míchání se vyloučená pevná látka odfiltruje a promyje benzenem. Filtrát se rozdělí, benzenová vrstva se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek krystaluje po smísení s trochou petrol-etheru. Získá se 12,0 g (76 %) surové báze, t. t. 135 až 139 °C. Krystalisací z ethanolu se získá analyticky čistá látka s t. t. 143 až 144 °C. Neutralisací kyselinou maleinovou v ethanolu poskytuje krystalický maleinát, t. t. 224 °C (90% vodný ethanol).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

3,4-Dichlor-11-piperazinodibenzo(b,f)thiepinu obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R značí methyl nebo 2-hydroxyethyl a X a Y buď jsou atomy vodíku, nebo spolu dohromady značí další vazbu, a jejich farmaceuticky nezávadné soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.