

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

268 627

(21) PV 6936-88.Z
(22) Přihlášeno 20 10 88

(40) Zveřejněno 14 08 89
(45) Vydáno 31 08 90

(11)

(13) B1

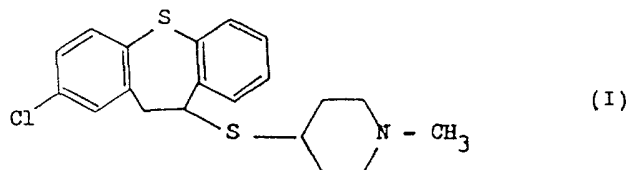
(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 409/12

(75)
Autor vynálezu VALENTA VLADIMÍR ing. CSc.,
PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
HOLÁ VLADISLAVA MUDr. CSc., PRAHA

(54) 1-Methyl-4-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/-
thiepin-10-ylthio)piperidin a jeho hydrochlorid

(57) Řešení se týká oblasti syntetických léčiv. Jeho předmětem je 1-methyl-4-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/-thiepin-10-yl thio)piperidin (I) a jeho hydrochlorid. Látka I ve formě hydrochloridu vykazuje značnou antimikrobiální účinnost v testech in vitro a je potenciálním chemoterapeutikem. Kromě toho potencuje jedovatost yohimbinu a vykazuje ataxickou účinnost v testu rotující tyčky na myších; je tedy mírně centrálně tlumivě účinná a vykazují typickou vlastnost antidepresiv. Látka I je přístupná alkylací sodné soli 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/-thiepin-10-thiolu 4-chlor-1-methylpiperidinem. Hydrochlorid se připraví neutralizací base I chlorovodíkem.

Vynález se týká nového 1-methyl-4-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-ylthio)piperidinu vzorce I



a jeho hydrochloridu.

Látka vzorce I ve formě hydrochloridu vykazuje značnou antimikrobiální účinnost v testech in vitro a postihuje široké spektrum mikroorganismů. Tím se stává potenciálním chemoterapeutikem. Kromě toho potencuje jedovatost yohimbinu u myši, což je typickou vlastností antidepresivních látek. Ve vysokých dávkách vykazuje ataxickou účinnost v testu rotující tyčky u myši, což naznačuje mírné centrálně tlumivé působení.

Minimální inhibiční koncentrace látky I (ve formě hydrochloridu) v testech in vitro (v $\mu\text{g/ml}$) vůči jednotlivým mikroorganismům jsou tyto: *Streptococcus* β -haemolyticus 25, *Streptococcus faecalis* 25, *Staphylococcus pyogenes aureus* 6,25, *Pseudomonas aeruginosa* 100, *Escherichia coli* 50, *Proteus vulgaris* 50, *Trichophyton mentagrophytes* 25, *Candida albicans* 50, *Aspergillus niger* 50. Střední účinná dávka v testu rotující tyčky ED_{50} = 144 mg/kg p.o. Střední účinná dávka pro potenciaci toxicity yohimbinu u myši ED_{50} = 86 mg/kg p.o.

Látka vzorce I je přístupná např. alkylací sodné soli 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-thiolu 4-chlor-1-methylpiperidinem. Výchozí thiol je látkou novou, jejíž příprava je popsána v příkladu. Přípravu 4-chlor-1-methylpiperidinu popsali např. A. Adlerová a spol. (Česk. Farm. 12, 122, 1963). Alkylaci lze provést za různých podmínek. Podle příkladu se postupuje tak, že se jmenovaný thiol předem převede na sodnou sůl rozpuštěním v roztoku ethoxidu sodného v ethanolu, roztok se odpaří, ke zbylým sodným solím se přidá roztok 4-chlor-1-methylpiperidinu v dimethylformamidu a směs se zahřívá na 90 °C. Basický produkt se izoluje převedením do vodné fáze zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, base se uvolní vodným amoniakem a izoluje se extrakcí organickým rozpouštědlem. Base vzorce I je krystalická a vhodná k charakterisaci spektry. Neu tralisací chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru poskytuje krystalický hydrochlorid, který je vhodný k provádění biologických testů i k výrobě léčivých forem.

Následující příklad je pouze ilustrací možností přípravy látky vzorce I podle vynálezu.

Příklad

2-Chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-thiol (4,2 g) se rozpustí v roztoku ethoxidu sodného, připraveného rozpuštěním 0,35 g sodíku v 25 ml ethanolu. Ethanol se odpaří za sníženého tlaku a ke zbytku se přidá roztok 2,0 g 4-chlor-1-methylpiperidinu v 10 ml dimethylformamidu. Směs se míchá 10 min při 50 °C a potom 3,5 h při 90 °C. Po ochlazení se zředí 50 ml benzenem a dimethylformamid se odstraní opakovaným promýváním vodou. Zbylý benzenový roztok se protřepe třikrát s 15 ml 2,5M-HCl, spojené vodné roztoky se zalkalisují koncentrovaným vodným amoniakem a base se izoluje extrakcí benzenem. Extrakt se vysuší bezvodým uhlíčitánem draselným a odpaří se za sníženého tlaku. Získá se 3,1 g (55 %) téměř homogenní base vzorce I, která krystalizuje ze směsi cyklohexanu, benzenem a petroletheru a v čistém stavu taje při 174 až 177 °C. Hydrochlorid, připravený z base neutralisací chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru, krystalizuje ve dvou formách. Pomalou krystalisací z ethanolu se získá forma A tající při 240 až 245 °C. Opakovaným srážením z roztoku ve směsi ethanolu a acetonu pomocí etheru se získá forma B, která taje při 208 až 212 °C.

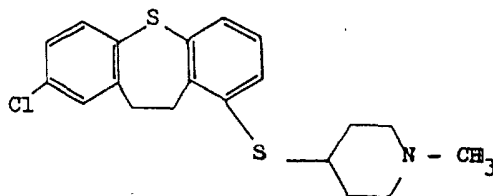
Výchozí 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-thiol se připraví ze známého 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/-thiepinu (Pelz K. a spol., Collect.Czech.Chem. Commun. 33, 1852 (1968) dále popsaným způsobem:

Směs 4,2 g 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu, 1,3 g thiomociviny a 10 ml dimethylformamidu se míchá 3,5 h při 80 °C a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek krystalisuje ze směsi ethanolu a acetonu a vyčistí se krystalisací z 2-propanolu. Ve výtěžku 5,0 g (94%) se získá forma A S-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-yl)isothiuroniumchloridu tající při 137 až 140 °C. Krystalisací ze směsi ethanolu a etheru se získá forma B tající při 183,5 až 184 °C.

Směs 4,4 g předešlé látky (formy A nebo B) a 6 ml 5M-NaOH se míchá a vaří pod zpětným chladičem 2 h v dusíkové atmosféře. Směs se zředí 15 ml vody, okyselí se 5M-H₂SO₄ na pH 2 a produkt se izoluje extrakcí benzenem. Zpracováním extraktu se získá 3,3 g (99 %) surového thiolu tajícího při 90 až 110 °C. Krystalisací z cyklohexanu se získá čistá látka s t.t. 100 až 102 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1-Methyl-4-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-ylthio)piperidin vzorce I



(I)

a jeho hydrochlorid.