



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

213 292

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 26 01 81
(21) PV 572-81

(51) Int. Cl.³

C 07 D 409/04

(40) Zveřejněno 31 08 81
(45) Vydáno 01 02 84

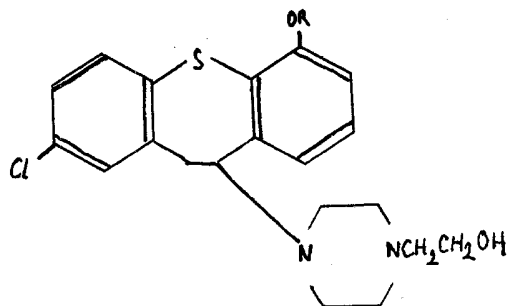
(75)

Autor vynálezu PROTIVA MIROSLAV ing.dr.DrSc., ŠEDIVÝ ZDENĚK POMYKÁČEK JOSEF, PRAHA

(54) Způsob přípravy nových derivátů 2-chlor-10-piperazine-10,11-dihydrodibenzo (b,f) thiepinu s kyslíkatou funkcí v poloze 6 a jejich solí.

Vynález se týká způsobu přípravy nových 2-chlor-6-methoxy (a hydroxy)-10-/4-(2-hydroxyethyl)piperazine-10,11-dihydrodibenzo (b,f) thiepinů a jejich solí. Tyto látky jsou meziprodukty přípravy léčiv s neurotropní a psychotropní aktivitou a samy o sobě mají vlastnosti nekataleptických trankvilizérů. Jejich způsob přípravy spočívá v substituční reakci 2,10-dichlor-6-methoxy-10,11-dihydrodibenzo (b,f) thiepinu s 1-(2-hydroxyethyl)piperazinem, v následující demethylaci bromidem boritým v chlorbenzenu a konečně v přípravě solí neutralizací basí získaných v předešlých dvou stupních.

Tento vynález se týká způsobu přípravy nových derivátů 2-chlor-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu s kyslíkatou funkcí v poloze 6 obecného vzorce I,

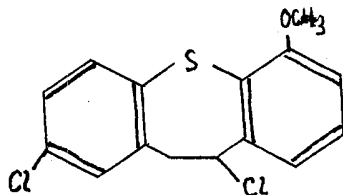


(I)

ve kterém R značí atom vodíku nebo methylevou skupinu, a jejichž soli s anorganickými i organickými kyselinami.

Látky podle vynálezu jsou meziprodukty přípravy farmakodynamicky účinných substancí s neuretropní a psychotropní účinností. Některé z nich, samy o sobě, již určitou neuretropní a psychotropní účinnost mají. Tak 2-chlor-6-methoxy-10-/4-(2-hydroxyethyl)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R=CH₃) byl testován na zvířatech ve formě bis(methansulfonátu) při orálním podání. Vykázal akutní toxicitu na myších, LD₅₀ = 440 mg/kg. V testu rotující tyčky má intensivní inkoordinační působení; střední účinná dávka ED₅₀ = 3,1 mg/kg. Naproti tomu v dávce 100 mg/kg látka nepůsobí katalepticky u krys a neinhibuje orální stereotypie u krys, vyvolané apomorfinem; pouze poněkud tlumí apomorfinem navozenou agitaci. Látku lze tedy označit jako nekataleptický trankvilizér.

Způsob přípravy látek vzorce I podle tohoto vynálezu spočívá v dvouступňovém procesu, který vychází z 2,10-dichlor-6-methoxy-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu vzorce II



(II)

Látka vzorce II se v prvním stupni podrobí substituční reakci s 1-(2-hydroxyethyl)piperazinem, kterou resultuje látka vzorce I, R=CH₃. Tuto substituční reakci lze provést za různých podmínek. Zvláště výhodné je pracovat s přebytkem 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu, který potom slouží současně jako kondensační činidlo; použitý přebytek musí být nejméně 100%. Reakci lze provést buď bez prostředí při teplotách okolo 100 °C nebo ve vhodném netečném rozpouštědle, např. ve vřecím chlořoformu. Substituční reakci lze provést též za použití ekvivalentu 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu; potom je nutné pracovat za přítomnosti kondensačního činidla, např. bezvodého alkalického uhličitánu a to opět buď bez prostředí nebo ve vhodném rozpouštědle (aceton, methylethylketon, dimethylformamid atd.).

V druhém stupni se 2-chlor-6-methoxy-10-/4-(2-hydroxyethyl)-piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R=CH₃) podrobí demethylaci. K tomu se použije s výhodou bromidu boritého a jako prostředí chlorbenzenu; reakce probíhá za mírných podmínek, tj. nejlépe při teplotě místnosti. Vzniklý primární produkt (bromoboritý ester nedefinovaného složení) se podrobí hydrolýze zředěným vřecím ethanolickým roztokem hydroxidu sodného a žádaná fenolická base se izoluje na základě svého amfoterního charakteru.

Je to 2-chlor-6-hydroxy-10-/4-(2-hydroxyethyl)piperazine/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R = H).

Výchozí 2,10-dichlor-6-methoxy-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin vzorce II je látkou novou, jehož příprava ze známých meziproduktů je popsána v příkladu provedení.

Konečné látky podle vynálezu obecného vzorce I jsou basické povahy a neutralisací anorganickými nebo organickými kyselinami poskytují krystalické soli, jejichž příprava je zahrnuta do předmětu tohoto vynálezu.

Identita všech kritických látek ve vynálezu popisovaných, tj. zejména konečných produktů a nových meziproduktů, byla zajištěna analysami a spektry (UF, IČ, $^1\text{H-NMR}$, MS).

Příklady provedení :

1. 2-Chlor-6-methoxy-10-/4-(2-hydroxyethyl)piperazine/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R=CH₃).

Roztok 2,10-dichlor-6-methoxy-10,11-dihydrodibenzo(b,f) thiepinu (11,4 g) a 9,5 g 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu v 35 ml chloroformu se vaří 6 h pod zpětným chladičem. Chloroform se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se zředí vodou a extrahuje benzenem. Extrakt se promyje vodou a base se převede do vodné fáze třepáním s přebytkem 1,25M-H₂SO₄. Vodná vrstva roztoku sulfátu se oddělí, zalkalísuje koncentrovaným vodným amoniakem a base se extrahuje benzenem. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Ve výtěžku 11,0 g (74 %) se získá žádaná olejovitá base, která krystaluje ze směsi benzenu a petroletheru a taje při 136-138 °C. Neutralisací kyselinou methansulfonovou v ethanolu a přidáním etheru se získá krystalický bis(methansulfonát), který v čistém stavu taje při 192-194 °C (ethanol-ether).

Použitý výchozí 2,10-dichlor-6-methoxy-10,11-dihydrodibenzo-(b,f)thiepin je látkou novou, která zatím nebyla v literatuře popsána. Je přístupný dále uvedeným postupem ze známých výchozích látek:

Směs 44 g 2,5-dichloracetofenonu (M.Rajšner a spol., Collect.Czech.Chem.Comm. 43, 1276, 1978), 34 g 2-methoxythiofenolu (F.Mauthner, Ber.Deut.Chem.Ges. 39, 1348, 1906), 38 g bezvodého uhličitánu draselného a 1 g práškovité mědi (čerstvě připravená) se míchá a zahřívá 1 h na 140 °C. Po ochlazení na 80 °C se hustá směs zředí 10 ml ethanolu a vaří 3 h pod zpětným chladičem. Po stání přes noc se zředí 200 ml vody a extrahuje se benzenem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Krystalisací odparku z methanolu se získá 19,3 g (28 %) 5-chlor-2-(2-methoxyfenylthio)acetofenonu s t.t. 81-82 °C (methanol).

Směs 28,5 g předešlého produktu, 4,7 g síry a 17 g morfinu se míchá a zahřívá 4,5 h pod zpětným chladičem v lázni o teplotě 145 °C. Po ochlazení se směs zředí 150 ml chloroformu a roztok se zfiltruje s aktivním uhlím. Filtrát se promyje vodou a zředěnou kyselinou solnou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se krystaluje ze směsi benzenu a petroletheru. Získá se 23 g (60%) surového thioerfolidu kyseliny /5-chlor-2-(2-methoxyfenylthio)fenyl/octové tajícího při 153-156 °C. Čistá látka se získá krystalisací z benzenu, t.t. 162-163 °C.

K roztoku 18 g hydroxidu draselného v 45 ml ethanolu se přidá 25,5 g předešlého thioerfolidu a směs se za míchání vaří 2 h pod zpětným chladičem (lázeň 120 °C). Po ochlazení se směs zředí 250 ml vody, roztok se zfiltruje a filtrát se okyselí zředěnou kyselinou solnou.

Vyloučený pevný produkt se odsaje, promyje vodou a překrystaluje z vodného ethanolu. Získá se 18,0 g (91 %) kyseliny (5-chlor-2-(2-methoxyfenylthio)fenyl)octové tající při 127-132 °C. Čistá látka se získá další krystalizací ze 70% ethanolu, t.t. 137-138 °C.

Směs 15,8 g kyseliny /5-chlor-2-(2-methoxyfenylthio)fenyl/octové, 80 ml toluenu a 100 g kyseliny polyfosforečné se míchá a vaří 11 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se směs nalije do 250 ml ledové studené vody a produkt se extrahuje benzenem. Extrakt se promyje vodou a 3% hydroxidem sodným, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Získá se 12,9 g (87 %) krystalického 2-chlor-6-methoxy-dibenzo(b,f)thiepin-10(11H)-onu s t.t. 134-137 °C. Čistá látka se získá krystalizací z benzenu, t.t. 137-139 °C.

K míchané suspensi 11,0 g předešlého ketonu ve 160 ml ethanolu se při 75 °C během 15 min přikape roztok 7,2 g hydrátu sedneboritého ve 70 ml vody, který obsahuje 1 ml 20% roztoku hydroxidu sodného. Směs se vaří 6 h pod zpětným chladičem, při čemž vznikne čirý roztok. Ethanol se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se zředí 150 ml vody a produkt se extrahuje teplým benzenem. Extrakt se promyje 2% roztokem hydroxidu sodného a vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Získá se 2-chlor-6-methoxy-10,11-dihydrodibenzo-(b,f)thiepin-10-ol v teoretickém výtěžku 11,0 g, t.t. 133-135 °C. Krystalizací ze směsi benzenu a petroletheru se získá vzorek zcela čisté látky, t.t. 137-138 °C.

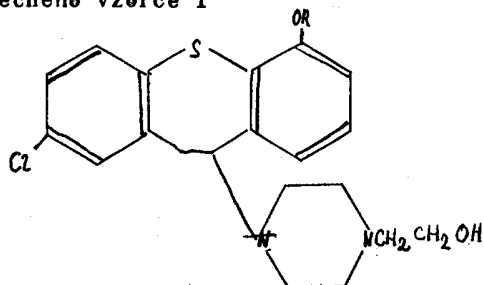
K roztoku 14,7 g předešlého alkoholu ve 250 ml benzenu se přidá 20 g práškovitého bezvodého chloridu vápenatého a suspence se sytí bezvodým chlorovodíkem při 20 °C po dobu 4 h. Chlorid vápenatý se odfiltruje, promyje benzenem a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek krystaluje po přidání hexanu: 13,9 g (88 %) žádaného 2,10-dichlor-6-methoxy-10,11-dihydrodibenzo-(b,f)thiepinu tajícího při 83-85 °C. Krystalizací ze směsi benzenu a petroletheru se získá čistá látka s t.t. 85-87 °C.

2. 2-Chlor-6-hydroxy-10-/4-(2-hydroxyethyl)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R = H).

K míchanému roztoku 3,1 g 2-chlor-6-methoxy-10-/4-(2-hydroxyethyl)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (příkl.1) v 50 ml chlorbenzenu se přikape při 15 °C během 15 min roztok 5,76 g bromidu boritého ve 30 ml chlorbenzenu. Směs se míchá 7 h při teplotě místnosti a ponechá v klidu přes noc. Potom se rozleží přidáním roztoku 1,5 g kyseliny methansulfonové ve 30 ml vody, směs se míchá a chladí 5 min a vyloučená pevná látka se odsaje. Přidá se k vedné fázi filtrátu, suspence se zalkalizuje 10% roztokem hydroxidu sodného (na pH 8,0), přidá se 80 ml ethanolu a roztok se vaří 5,5 h pod zpětným chladičem. Ethanol se oddestiluje, zbytek se zředí 60 ml vody a směs se neutralizuje pomocí 2,0 ml kyseliny octové. Získá se 0,45 g (15 %) surové žádané base, která se odsaje a promyje trochu vody. Extrahuje se potom vroucí směsí 15 ml ethanolu a 2 ml vody a nerozpuštěná frakce se opakovaně krystaluje ze směsi ethanolu a benzenu. Tak se dospěje k čistému produktu, který taje při 197,5-200 °C.

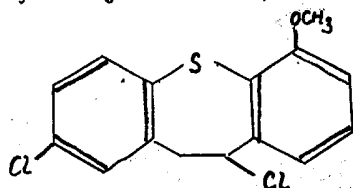
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy nových derivátů 2-chlor-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu s kyslíkatou funkcí v poloze 6 obecného vzorce I



(I)

ve kterém R značí atom vodíku nebo methylovou skupinu, a jejich soli s anorganickými i organickými kyselinami, vyznačující se tím, že se 2,10-dichlor-6-methoxy-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin vzorce II



(II)

podrobí substituční reakci s 1-(2-hydroxyethyl)piperazinem, získaný 2-chlor-6-methoxy-10-/4-(2-hydroxyethyl)piperazine/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin popřípadě se demethyluje a získaná base vzorce I se převede neutralisací anorganickými nebo organickými kyselinami na sůl.

2. Způsob podle bodu 1 přípravy látky vzorce I, kde $R = CH_3$, vyznačující se tím, že substituční reakce látky vzorce II s 1-(2-hydroxyethyl)piperazinem se provádí pomocí 100-300% přebytku tohoto aminu ve vřoucím chlороformu.

3. Způsob podle bodu 1 přípravy látky vzorce I, kde $R = H$, vyznačující se tím, že demethylace 2-chlor-6-methoxy-10-/4-(2-hydroxyethyl)piperazine/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu se provádí pomocí bromidu beritého v chlorbenzenu při teplotě místnosti, nedefinovaný primární produkt se podrobí hydrolyse vřoucím vodně-alkoholickým zředěným roztokem hydroxidu sodného a produkt se izoluje na bázi svého amfeterního charakteru.