



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

239 095

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 10 05 84
(21) PV 3454-84

(51) Int. Cl.
C 07 D 409/04

(40) Zveřejněno 15 05 85
(45) Vydáno 01 06 87

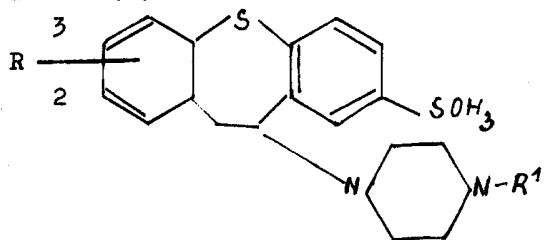
(75)
Autor vynálezu

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

(54)

Způsob přípravy fenolických derivátů 8-methylthio-
-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo (b, f)
thiepinu a jejich solí

Způsob přípravy fenolických derivátů
8-methylthio-10-piperazino-10, 11-dihydro-
dibenzo(b, f)thiepinu obecného vzorce I,

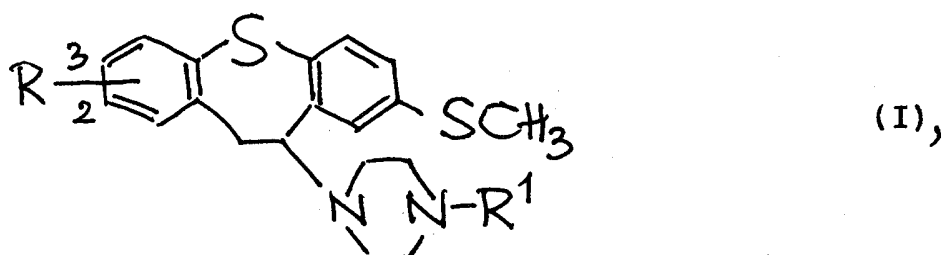


ve kterém R značí hydroxylovou skupinu
v poloze 2 nebo 3 a R¹ značí atom vodíku
nebo methyl, jakož i jejich soli s farma-
ceuticky nezávadnými anorganickými nebo
organickými kyselinami. Některé z látek
podle vynálezu se vyznačují intenzivní
neuroleptickou účinností a jsou použitel-
né jako antipsychotická léčiva.

Způsob přípravy spočívá v demethylaci
příslušných methoxy-analogů reakcí s bro-
midem boritým v dichlormethanu nebo chlor-
benzenu při teplotě místnosti. Po alkalic-
ké hydrolýze získané báze vzorce I se při-
padně převedou neutralizací kyselinami na
příslušné soli.

239 095

Vynález se týká způsobu přípravy fenolických derivátů 8-methylthio-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu obecného vzorce I,



ve kterém R značí hydroxylovou skupinu v poloze 2 nebo v poloze 3 a R^1 značí atom vodíku nebo methyl, a jejich solí s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

2- a 3-Hydroxyderiváty neuroleptik 10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinové řady jsou významnými metabolity těchto neuroleptických preparátů. V některých případech jsou tyto metabolity farmakologicky účinné podobně jako látky nehydroxylované (viz např. Šindelář K. et al., Collect.Czech.Chem. Commun. 39, 3 548, 1974), jindy jsou prakticky neučinné (Šindelář K. et al., Collect.Czech.Chem. Commun. 40, 3 530, 1975).

V rámci studie metabolismu neuroleptika methiothepinu (I, $R = H$, $R^1 = CH_3$) (Eschenhof E. et al., Arzneim.-Forsch. 26, 262, 1976) byl jako metabolit tohoto neuroleptika identifikován jeho 3-hydroxyderivát (I, $R = 3-OH$, $R^1 = CH_3$). Tato látka je v citované práci uvedena v seznamu sloučenin, které byly údajně synteticky připraveny jako standardy pro metabolickou studii. Nejsou však k dispozici žádné údaje o tom, jak tato látka byla připravena, ani jaké má fyzikální nebo farmakologické vlastnosti. Hydroxyderiváty vzorce I, u nichž $R^1 = H$, jsou látky nové, v literatuře zatím nezaznamenané.

Nyní byl vypracován způsob přípravy látek vzorce I, který

je předmětem tohoto vynálezu. Spočívá v demethylaci příslušných methyletherů vzorce I, ve kterém R značí methoxylovou skupinu v poloze 2 nebo v poloze 3 a R^1 značí atom vodíku nebo methyl. Tato demethylace se provede s výhodou pomocí bromidu boritého při teplotě místnosti v dichlormethanu nebo v chlorbenzenu. Získaný primární produkt se podrobí hydrolyze vodně-ethanolickým roztokem alkalického hydroxidu a získané produkty vzorce I podle vynálezu se izolují buď jako krystalické base, nebo jako soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami. Další podrobnosti provedení přípravy látek vzorce I jsou uvedeny v příkladech, které však pouze ilustrují možnosti vynálezu, avšak není jejich účelem všechny tyto možnosti vyčerpávajícím způsobem popisovat. Pokud jsou výchozí methylethery známe, je uvedena literatura, kde je popsána jejich příprava. Pokud nejsou známe, je popis jejich přípravy zahrnut v příkladech. Identita všech látek ve vynálezu popsaných byla zajištěna pomocí analýz a obvyklých spektrálních metod.

Některé látky podle vynálezu jsou neurolepticky vysoce účinné a lze je použít jako antipsychotická léčiva proti schizofrenii. Takovou látkou je zejména 3-hydroxy-8-methylthio-10-(4-methylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin, který byl na zvířatech testován ve formě maleinátu při orálním podání. Akutní toxicita u myší, $LD_{50} = 136$ mg/kg. V testu rotující tyčky u myší vykazuje velmi intenzivní diskoordinační účinek, $ED_{50} = 1,7$ mg/kg; tento účinek odeznívá do 24 h po podání. Za použití⁵⁰ paprskové metody u myší lze prokázat jeho velmi silný centrálně tlumivý účinek, který se projevuje inhibicí spontánní motorické aktivity zvířat; $D_{50} = 2,1$ mg/kg. Za 24 h po podání působí v tomto testu statisticky významně dávka 4 mg/kg a D_{50} je 3,1 mg/kg. Látka má relativně silný kataleptický účinek u krys; $ED_{50} = 7,4$ mg/kg. Dávka 25 mg/kg vyvolává katalepsii u 40 % zvířat ještě za 24 h po podání; do 48 h účinek mizí.

Příklady

1. 10-(4-Methylpiperazino)-8-methylthio-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-2-ol

K míchanému roztoku 5,7 g 2-methoxy-10-(4-methylpiperazino)-8-methylthio-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (NSR zveřejňovací spis 2 412 521; U.S.patent 3 954 769) v 70 ml chlorbenzenu se

při 15 až 20 °C přikape během 15 min roztok 11,1 g bromidu boritého ve 30 ml chlorbenzenu. Směs se míchá 6 h při teplotě místnosti, ponechá se v klidu přes noc a za míchání se přikape roztok 3,0 g kyseliny methansulfonové v 60 ml vody. Vyloučená sraženina se po 15 min míchání odsaje, promyje 20 ml vody a přidá ke směsi 180 ml ethanolu a 80 ml 3% roztoku hydroxidu sodného. Směs se vaří 8 h pod zpětným chladičem, odpaří se ve vakuu, zbytek se zředí 60 ml vody a roztok se zneutralizuje kyselinou octovou. Vyloučený produkt se extrahuje chloroformem, extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Získá se 1,75 g (32 %) žádané base, která krystaluje ze směsi etheru a petroletheru. Neutralizaci kyselinou maleinovou ve směsi ethanolu a etheru poskytuje bis(hydrogenmaleinát), který v čistém stavu taje při 158 až 159 °C (ethanol-ether).

2. 10-(4-Methylpiperazino)-8-methylthio-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-3-ol

K roztoku 6,0 g 3-methoxy-10-(4-methylpiperazino)-8-methylthio-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (NSR zveřejňovací spis 2 412 521; U.S.patent 3 954 769) ve 100 ml dichlormethanu se za míchání během 15 min přikape roztok 11,7 g bromidu boritého v dalších 50 ml dichlormethanu. Směs se míchá 6 h při teplotě místnosti, ponechá v klidu přes noc a odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí ve směsi 100 ml ethanolu a 75 ml 5% vodného roztoku hydroxidu sodného a roztok se míchá 8 h při teplotě místnosti. Po stání přes noc se znovu odpaří ve vakuu, zbytek se slabě okyselí kyselinou octovou, přidá se 100 ml 5% roztoku uhličitanu sodného a extrahuje se chloroformem. Extrakt se promyje vodou, vysuší uhličitanem draselným a odpaří. Zbytek se krystaluje z ethanolu. Získá se 2,4 g (42 %) žádané krystalické base, tající při 199 až 200 °C.

3. 8-Methylthio-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-3-ol

K míchanému roztoku 3,0 g 3-methoxy-8-methylthio-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu v 50 ml chlorbenzenu se během 15 min přikape roztok 6,02 g bromidu boritého v 30 ml chlorbenzenu při 15 °C a směs se míchá 6 h při teplotě místnosti. Ponechá se v klidu přes noc a protřepe se s roztokem 1,5 g kyseliny methansulfonové v 30 ml vody. Vyloučená sraženina se zfiltruje, spojí se s vodnou vrstvou filtrátu, suspenze se zalkalizuje 30%

roztokem hydroxidu sodného na pH 8, přidá se 60 ml ethanolu a vaří se 5 h pod zpětným chladičem. Ethanol se odpaří ve vakuu, zbytek se rozpustí ve vodě a zneutralizuje kyselinou octovou. Vyloučený olej se izoluje dekantací a přiměje se ke krystalizaci rozpouštěním v 10 ml ethanolu a přidavkem etheru. Vyloučí se 0,7 g (20 %) hydrobromidu žádané látky, který krystaluje z ethanolu a taje při 146 až 148 °C. Reakcí roztoku této soli v ethanolu s kyselinou methansulfonovou se získá krystalický dimethansulfonát, který krystaluje z vodného ethanolu jako hemihydrát a taje při 173,5 °C.

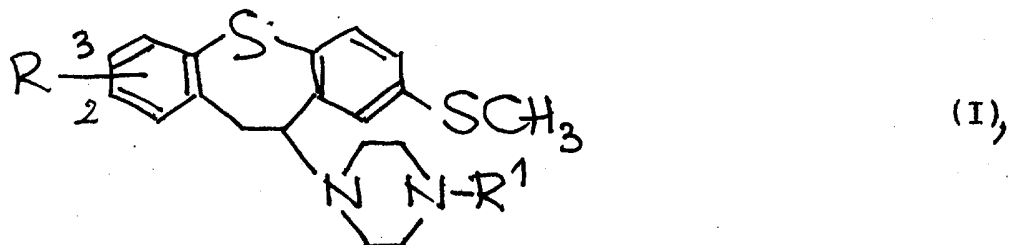
Použitý výchozí 3-methoxy-8-methylthio-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin je látkou novou, kterou lze připravit dále popsáním způsobem :

Směs 21 g 10-chlor-3-methoxy-8-methylthio-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (Šindelář K. et al., Collect.Czech.Chem.Comm. 40, 3 530, 1975) a 40 g 1-ethoxykarbonylpiperazinu se míchá a zahřívá 4,5 h na 110 °C. Ponechá se v klidu přes noc, potom se zředí 200 ml vody a extrahuje se benzenem. Benzenová vrstva se promyje vodou, vysuší uhličitánem draselným a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v 200 ml etheru a k roztoku se přidá slabý přebytek roztoku chlorovodíku v etheru. Vyloučený hydrochlorid se zfiltruje, promyje se etherem, suspenduje ve 200 ml vody a přidá se 25 ml konc. vodného amoniaku. Uvolněná base se izoluje extrakcí benzenem. Zpracováním extraktu se získá 20,9 g (72 %) olejovité base 10-(4-ethoxykarbonylpiperazino)-3-methoxy-8-methylthio-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu. Pro charakterizaci lze převést vzorek neutralizací kyselinou maleinovou v ethanolu na maleinát, který krystaluje z acetonu a v čistém stavu taje při 134 až 135 °C.

Směs 19,9 g předešlé base, 10 g hydroxidu draselného a 20 ml ethanolu se míchá a vaří 3 h v lázni vyhřáté na 120 °C. Ponechá se v klidu přes noc a roztřepe se mezi 200 ml vody a 200 ml benzenem. Benzenová vrstva se promyje vodou a protřepe se přebytečnou 3M-HCl. Vyloučený hydrochlorid se zfiltruje, promyje benzenem a rozloží zředěným vodným amoniakem. Uvolněná base se izoluje extrakcí benzenem. Zpracováním extraktu se získá 14,2 g (86 %) 3-methoxy-8-methylthio-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu tajícího při 118 až 121 °C (ether-petrolether). Neutra-

lizací kyselinou maleinovou se získá krystalický maleinát, který krystaluje z acetonu a taje při 166 až 167 °C.

Způsob přípravy fenolických derivátů 8-methylthio-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu obecného vzorce I,



ve kterém R značí hydroxylovou skupinu v poloze 2 nebo v poloze 3 a R^1 značí atom vodíku nebo methyl, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami, vyznačující se tím, že se methylethery, odpovídající rovněž vzorci I, ve kterém však R je methoxylová skupina v poloze 2 nebo 3, demethylují působením bromidu boritého v chlorovaném uhlovodíku při teplotě místnosti, primární produkty se hydrolyzují vodně-alkoholickými roztoky alkalických hydroxidů a produkty se izolují buď jako base, nebo přímo jako soli, získané neutralizací surových basí.