



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 211/70

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

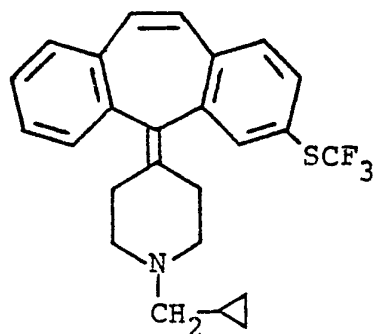
11

626 345

<p>21 Gesuchsnummer: 8771/80</p> <p>62 Teilgesuch von: 15712/76</p> <p>22 Anmeldungsdatum: 14.12.1976</p> <p>30 Priorität(en): 22.12.1975 US 642863</p> <p>24 Patent erteilt: 13.11.1981</p> <p>45 Patentschrift veröffentlicht: 13.11.1981</p>	<p>73 Inhaber: Merck & Co., Inc., Rahway/NJ (US)</p> <p>72 Erfinder: David Carroll Remy, North Wales/PA (US) George Gal, Watchung/NJ (US) Seemon Hayden Pines, Murray Hill/NJ (US)</p> <p>74 Vertreter: E. Blum & Co., Zürich</p>
---	---

54 Verfahren zur Herstellung eines neuen Cyproheptadinderivates.

57 Es wird ein neues Cyproheptadinderivat der Formel

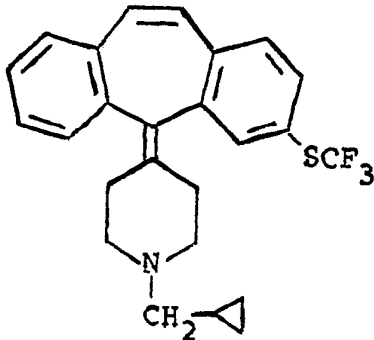


welches als Racemat vorliegt, hergestellt. Diese Verbindung wird erhalten, indem man ein entsprechendes Brom- oder Jodderivat mit CF_3SCl behandelt.

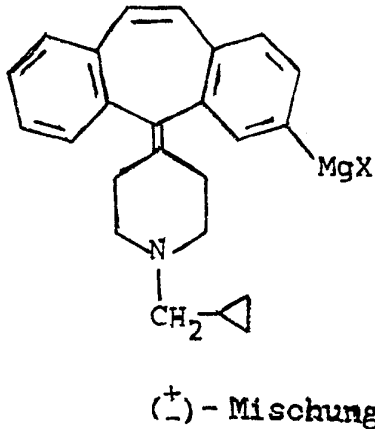
Die erhaltene Verbindung kann als antipsychotisches Mittel verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung eines neuen Cyproheptadin-derivates der Formel



das als Racemat vorliegt, und dessen pharmazeutisch annehmbaren Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



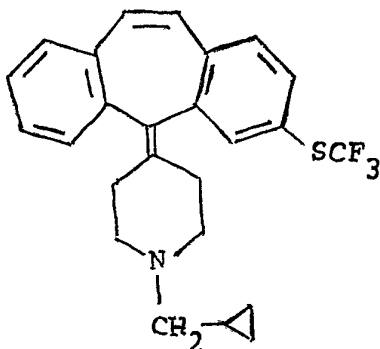
wobei in dieser Verbindung X ein Brom- oder Jodatombedeutet, mit CF_3SCl behandelt und eine erhaltene Verbindung gegebenenfalls in das entsprechende Salz überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die erhaltene Verbindung, die als Racemat vorliegt, in die optisch aktive Verbindung auftrennt.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die entsprechende (–)-Verbindung herstellt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man zur Herstellung einer optisch aktiven Verbindung von einem entsprechend optisch aktiven Ausgangsmaterial ausgeht.

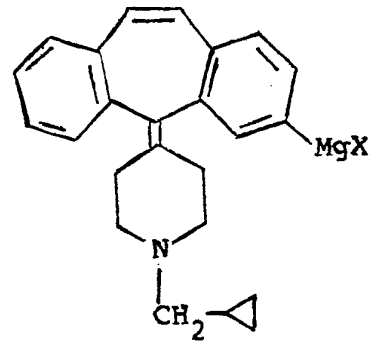
5. Verfahren nach Anspruch 4 zur Herstellung einer Verbindung der Formel



welches das (–)-Isomer bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel

5

10



die als (–)-Isomer vorliegt, wobei in dieser Verbindung 15 X ein Brom- oder Jodatombedeutet, mit CF_3SCl behandelt.

Trifluormethylthio substituierte Cyproheptadinderivate, die diesen Substituenten in einem der Benzolringe tragen, und die eine Cycloalkyl-alkylgruppe am Piperidinstickstoff tragen, sind wirksame antipsychotische Mittel mit einer geringen Neigung zur Bewirkung extrapyramidaler Nebeneffekte wie sie im Zusammenhang mit den meisten bisher bekannten Tranquillizern beobachtet wurden. Die Tranquillizeraktivität ist hauptsächlich beim optisch linksdrehenden Enantiomeren festzustellen während die optisch rechtsdrehenden Enantiomeren anticholinergische Aktivität zeigen. Jedes der beiden Enantiomeren ist als Quelle für das andere nützlich, indem man eine Racemisierung ausführen kann.

Nach dem Stand der Technik wurde angenommen, dass in der Reihe der Dibenzocycloheptenverbindungen diejenigen Substanzen, welche eine Piperidinyldengruppierung in der 5-Stellung aufweisen, keine nachweisbare antipsychotische Wirkung zeigen. In jüngster Zeit hat sich jedoch herausgestellt, dass das 3-Cyanocyproheptadin und insbesondere das optisch linksdrehende Enantiomer davon, eine antipsychotische Wirksamkeit aufweist.

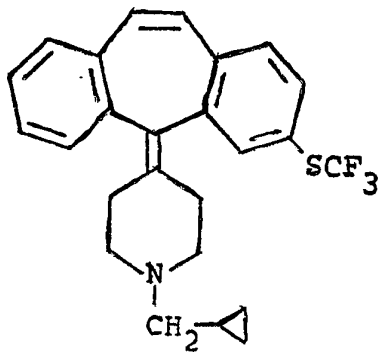
Überraschenderweise hat es sich nun herausgestellt, dass die Trifluormethylthioderivate von Cyproheptadin, welche eine Cycloalkyl-alkylgruppe am Piperidinstickstoff tragen, ebenso wirksame antipsychotische Mittel sind, welche eine geringe Neigung zur Bewirkung extrapyramidaler Seiteneffekte zeigen.

Die antipsychotische Aktivität wird vorzugsweise und vor allem beim optisch linksdrehenden Enantiomeren angetroffen, während die optisch rechtsdrehenden Enantiomeren zwar keine antipsychotische Aktivität zeigen, jedoch anticholinergisch wirksam sind. Jedes Enantiomer ist darüber hinaus als Quelle für das andere ausnutzbar, da ein Verfahren zur Racemisierung der einzelnen Isomeren besteht.

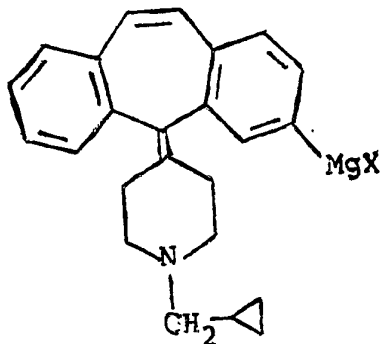
Dementsprechend ist es ein Ziel der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung einer neuen Verbindung zur Verfügung zu stellen, welche ein antipsychotisches Mittel ist, das eine geringe Neigung zur Bewirkung extrapyramidaler Seiteneffekte zeigt, welche nach dem Stand der Technik bei den meisten bisher bekannten Tranquillizern beobachtet werden und darüber hinaus ist es ebenfalls Ziel der Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung einer neuen Verbindung zur Verfügung zu stellen, welche sich durch anticholinergische Aktivität auszeichnen.

Die erfindungsgemäss erhaltene neue Verbindung kann zur Behandlung von Psychosen verwendet werden, indem man diese neue antipsychotisch wirksame Verbindung oder pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindung enthalten, einem Patienten verabreicht. Das im erfindungsgemässen Verfahren verwendete Ausgangsprodukt ist ebenfalls neu.

Die erfindungsgemäss herstellbare neue Verbindung weist die folgende Strukturformel auf:



und sie liegt als Racemat vor. Das erfindungsgemässe Verfahren zu ihrer Herstellung ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



(⁺/₋) - Mischung

wobei in dieser Verbindung X ein Brom- oder Jodatom bedeutet, mit CF_3SCl behandelt und eine erhaltene Verbindung gegebenenfalls in das entsprechende Salz überführt.

Die neue Verbindung, die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellt wird sowie die bevorzugten Verbindungen, existieren unter diesen als (-) oder optisch linksdrehende Enantiomere sowie als Mischungen der beiden Enantiomere. Eine bevorzugte Ausführungsform betrifft dementsprechend auch die Herstellung der links- und rechtsdrehenden Enantiomere und sämtliche Mischungen der beiden, einschliesslich der racemischen Mischungen.

Bei der vorliegenden Erfindung ist es bevorzugt, dass das (-) oder optisch linksdrehende Enantiomer hergestellt wird.

Die pharmazeutisch akzeptablen Salze der neuartigen Verbindung, die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellt wird, sind die Säureadditionssalze die aus der neuen Verbindung durch Einwirkung organischer oder anorganischer Säuren hergestellt werden können, und die nach dem Stand der Technik pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze sind, zum Beispiel die Hydrochloride, Hydrobromide, Dihydrogenphosphate, Sulfate, Zitate, Pamoessäuresalze, Pyruvate, Napsylate, Isothionate, Maleate, Fumarate oder ähnliche.

Diese Salze werden bevorzugt erhalten, indem man Lösungen äquimolarer Mengen der freien Basenverbindung und der erwünschten Säure in geeigneten Lösungsmitteln, wie z.B. Wasser, Alkoholen, Äther oder Chloroform, miteinander vermischt und das Produkt isoliert, indem man das abgetrennte Salz sammelt oder das Lösungsmittel abdampft.

Die Einführung von Kernsubstituenten in die aromatischen Ringe der Cyproheptadinderivate und Analoge bewirkt nicht nur wesentliche Änderungen der biologischen Spektren dieser Verbindungen, sondern es wird auch optische Isomerie bewirkt. Optische Isomerie die auf eingeschränkte intermolekulare Rotation zurückzuführen ist, ist als Atropisomerie bekannt. Die so erhaltenen Enantiomere oder optischen Isomere werden ebenso auch als Atropisomere bezeichnet [s. auch Ebnother et al., *Helv. Chim. Acta*, 48, 1237-1249 (1965)]. Im Falle der Cyproheptadinderivate und Analoga, die unsymmetrisch substituiert sind, wie z.B. die 3-substituierten Analoga und Derivate, stammt die Atropisomerie von der nichtbindenden Wechselwirkung zwischen den aromatischen Protonen in der 4- und 6-Stellung und den allylischen Protonen des Piperidinringes her. Diese nichtbindenden Wechselwirkungen verhindern das Umklappen des 7gliedrigen Ringes in den Cyproheptadinderivaten und Analoga, wodurch Atropisomerie bewirkt wird. Im Falle dieser Cyproheptadin Analoga und Derivate ist die Aktivierungsenergie-Barriere gegenüber der Inversion (Umklappen) ausreichend hoch, so dass eine Isolation und Charakterisierung der Atropisomere möglich ist.

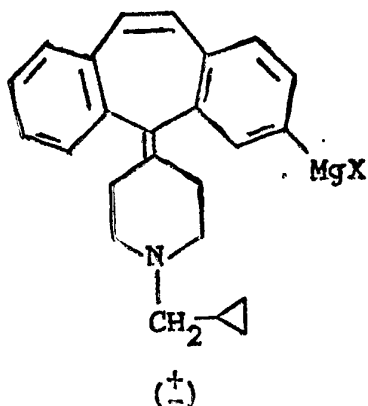
Die Verabreichung der nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellten Verbindung an einen psychotischen Patienten kann oral, rektal, intravenös, intramuskulär oder subkutan erfolgen. Dosierungen von etwa 0,1 bis etwa 20 mg pro Kilogramm Körpergewicht und Tag, und vorzugsweise von etwa 0,5 bis etwa 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht und Tag, bezogen auf die aktive Komponente, sind im allgemeinen geeignet, und wenn dies bevorzugt ist, kann die Verbindung in Teildosen, 2- bis 4mal täglich verabreicht werden.

Es sei festgehalten, dass die genaue Einheitsdosierungsform und die Dosierungshöhe von den Erfordernissen des behandelten Individuums abhängt und dementsprechend der Entscheidung des Therapeuten überlassen bleibt.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, welche eine nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellte Verbindung als aktiven Wirkstoff enthalten, können im Falle der oralen Verabreichung irgendwelche üblichen Verabreichungsformen sein, wie zum Beispiel Tabletten, Kapseln, Plättchen, wässrige oder ölige Suspensionen, dispergierbare Pulver oder Granulate, Emulsionen, harte oder weiche Kapseln, Sirupe oder Elixiere. Für die intravenöse und intramuskuläre sowie subkutane Verabreichung können die pharmazeutischen Zusammensetzungen nach dem Stand der Technik bekannte Verabreichungsformen für sterile injizierbare Präparationen sein, wie zum Beispiel sterile wässrige oder ölige Lösungen oder Suspensionen. Die Menge des aktiven Wirkstoffes, der in der Einheitsdosierung der oben beschriebenen pharmazeutischen Zusammensetzungen bevorzugt anwesend ist, kann im Bereich von etwa 1 bis etwa 400 mg, und vorzugsweise im Bereich von etwa 5 bis etwa 250 mg, liegen.

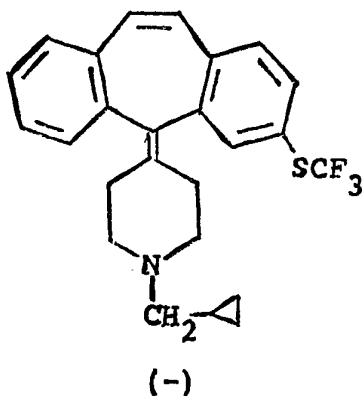
Für anticholinergische Anwendungszwecke kann die Verbindung, und vorzugsweise eine optisch rechtsdrehende Form, in Kapseln, Tabletten, flüssigen Suspensionen oder Lösungen in Mengen von etwa 0,5 bis etwa 1000 mg pro Dosierung 2- bis 4mal täglich verabreicht werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird bevorzugt ausgeführt, indem man eine Verbindung der Formel



mit Trifluormethylsulfenylchlorid in einem Lösungsmittel, wie zum Beispiel Tetrahydrofuran, Dioxan oder ähnlichen, bei Temperaturen von etwa -15°C bis etwa $+10^{\circ}\text{C}$ behandelt, anschliessend auf Zimmertemperatur während 1-4 Stunden erwärmt und schliesslich den Magnesiumkomplex zersetzt.

Zusätzliche bevorzugte Verfahrensweisen zur Herstellung der linksdrehenden oder (-)-Isomeren der Verbindung der Struktur



sind nachfolgend beschrieben:

Das Verfahren, das oben beschrieben wurde, um die racemischen Verbindungen herzustellen, ist in genau der gleichen Weise zur Herstellung des entsprechenden linksdrehenden oder (-)-Enantiomeren geeignet, wenn das jeweilige optisch linksdrehende Ausgangsmaterial angewandt wird.

Ein weiteres bevorzugtes Verfahren zur Herstellung der optisch linksdrehenden Verbindung besteht in der Auftrennung der racemischen Mischungen oder des entsprechenden Salzes durch fraktionierte Kristallisation, die auch als kinetisch kontrollierte Auftrennung in die optischen Isomeren bekannt ist. Die Verfahrensweise besteht darin, dass man eine übersättigte Lösung einer racemischen Mischung in einem geeigneten Lösungsmittel, wie zum Beispiel Acetonitril im Falle der freien Base, herstellt und diese Lösung mit etwas optisch linksdrehendem Enantiomer animpft und das optisch linksdrehende Produkt sammelt, welches auskristallisiert.

Den Mutterlaugen wird z.B. eine ausreichende Menge racemischer Verbindung zugefügt, so dass man gesättigte Lösungen bei erhöhter Temperatur erhält und schliesslich kühlt man ab, impft mit etwas rechtsdrehendem Isomer an und sammelt das rechtsdrehende Isomer, das sich abscheidet. Eine Wiederholung dieses Verfahrens stellt optisch links und op-

tisch rechtsdrehende Isomere aus dem racemischen Ausgangsmaterial zur Verfügung.

Alternativerweise kann die Auftrennung in die optischen Antipoden dadurch erreicht werden, dass man die fraktionierte Kristallisation auf diastereomere Salze anwendet und schliesslich die optisch aktiven freien Basen aus dem Salz freisetzt. Das Racemat wird vorzugsweise mit einer stöchiometrischen Menge eines D-Isomeren einer optisch aktiven Säure, wie zum Beispiel Di(p-tolyl)-weinsäure, Maleinsäure oder Weinsäure, in einem Lösungsmittel wie zum Beispiel einem niedrigen Alkohol, Benzol, Acetonitril, Nitromethan oder ähnlichen behandelt, und das Diastereomere, das kristallisiert, wird isoliert, umkristallisiert bis eine konstante optische Drehung erhalten wird, und schliesslich wird das (-)-Isomere der freien Base hergestellt, indem man mit einer Base behandelt.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die oben beschriebenen Verfahrensweisen zur Herstellung von (\pm)-1-Cyclopropylmethyl-4-(3-trifluormethylthio-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-ylidene)piperidin.

Beispiel 1

Zu einer Lösung von 45,3 g (\pm)-1-Cyclopropylmethyl-4-(3-jod-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-ylidene)piperidin in 150 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden 2,7 g Magnesiumdrehsäure und 500 mg Aluminiumisopropoxid zugefügt. Die Mischung wird unter Rühren auf Rückflussbedingungen erhitzt, während man eine Stickstoffschutzgasatmosphäre aufrechterhält, bis das Magnesium sich vollständig umgesetzt hat. Die Lösung wird auf -10°C gekühlt und es werden 13,7 g CF_3SCl langsam in die Lösung eingeleitet, während man eine Temperatur zwischen etwa -5°C und $+5^{\circ}\text{C}$ aufrechterhält. Die Lösung wird sodann auf Zimmertemperatur während einer Zeitspanne von 2-2,5 Stunden aufwärmen gelassen, und sodann wird nach Abkühlen auf 0°C 125 ml einer 10prozentigen Ammoniumchloridlösung langsam zugegeben und das Produkt wird in Äther extrahiert, man wäscht anschliessend mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird aus Acetonitril umkristallisiert, wodurch man (\pm)-1-Cyclopropylmethyl-4-(3-trifluormethylthio-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-ylidene)piperidin erhält.

Die gleiche Verbindung wird erhalten, wenn man die gleiche Verfahrensweise anwendet, jedoch anstelle der Jodverbindung die hier angewandt wurde, eine äquimolare Menge von (\pm)-1-Cyclopropylmethyl-4-(3-brom-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-ylidene)piperidin anwendet.

Beispiel 2

Eine Lösung von 10 g (+)-1-Cyclopropylmethyl-4-(3-trifluormethylthio-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-ylidene)piperidin in 50 ml wasserfreiem Toluol wird unter Rückfluss erhitzt, bis die Probe keine optische Aktivität mehr zeigt (dies tritt etwa nach 20 Stunden ein). Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird aus Acetonitril umkristallisiert, wodurch man (\pm)-1-Cyclopropylmethyl-4-(3-trifluormethylthio-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-ylidene)piperidin erhält.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Herstellung von optisch linksdrehenden Isomeren bzw. die Herstellung von (-)-1-Cyclopropylmethyl-4-(3-trifluormethylthio-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-ylidene)piperidin.

Unter Anwendung der Verfahrensweisen von Beispiel 1, jedoch unter Ersatz der racemischen Mischung, die dort als Ausgangsmaterial eingesetzt worden war, durch äquimolare Mengen der entsprechenden optisch linksdrehenden Isomeren wird entsprechend (-)-1-Cyclopropylmethyl-4-(3-trifluorme-

thylthio-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yliden)piperidin erhalten.

Beispiel 3

100 g (\pm)-1-Cyclopropylmethyl-4-(3-trifluormethylthio-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yliden)piperidin werden in 1000 ml Acetonitril bei erhöhter Temperatur gelöst. Die Lösung wird auf 25°C abgekühlt und mit 5,0 g des (–)-Isomeren angeimpft und während 30 Minuten bei der gleichen Temperatur gerührt. Die abgeschiedenen Kristalle werden durch Filtration gesammelt, mit einer kleinen Menge kaltem Acetonitril gewaschen und getrocknet. Die Kristalle, die so erhalten werden, sind optisch reines (–)-1-Cyclopropylmethyl-4-(3-trifluormethylthio-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yliden)piperidin.

Nach der Abtrennung des optisch linksdrehenden (–)-Isomeren wird Racemat des Piperidinderivates zur Mutterlauge zugesetzt. Die Mengen der Zugaben werden derart gewählt, dass im wesentlichen die gleichen Verhältnisse vorliegen wie bei der vorhergehenden Auftrennung, jedoch mit der Ausnahme, dass das vorherrschende Enantiomorphie das (+)-Isomere ist. Diese übersättigte Lösung wird mit dem (+)-Isomeren (5 g) bei 25°C angeimpft und während 30 Minuten gerührt. Trocknen der abgeschiedenen Kristalle ergibt das optisch rechtsdrehende Isomer.

Unter Wiederholung der hier angegebenen Verfahrensweise werden nacheinander das (–)- und das (+)-Isomere erhalten.

Die kinetisch kontrollierte Auftrennung in die optischen Antipoden kann auch an racemischen Salzen wie zum Beispiel dem Hydrochlorid oder aromatischen Sulfonaten in einem geeignet ausgewählten Lösungsmittel ausgeführt werden.

Beispiel 4

Zu einer Lösung von 42,7 g (\pm)-1-Cyclopropylmethyl-4-(3-trifluormethylthio-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yliden)piperidin in 350 ml Äthanol werden 15,1 g D-Weinsäure (das synthetische Produkt) in 80 ml Äthanol zugegeben.

Die Lösung wird im Vakuum auf 150 ml eingeengt. Das kristalline Salz, das sich beim Kühlen bildet, wird abfiltriert, mit kaltem Äthanol gewaschen und getrocknet. Das Salz wird aus Äthanol umkristallisiert bis das Produkt eine konstante optische Drehung zeigt. Dieses Material wird in einer kleinen

Menge Wasser suspendiert und wird mit 5prozentiger Natriumhydroxidlösung behandelt. Die freie Base, die sich abscheidet, wird in Chloroform extrahiert, gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und man erhält (–)-1-Cyclopropylmethyl-4-(3-trifluormethylthio-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yliden)piperidin.

Beispiel 5

10 Zu einer Lösung von 3,00 g (0,00702 Mol) (\pm)-1-Cyclopropylmethyl-4-(3-trifluormethylthio-5H-dibenzo(a,d)cyclohepten-5-yliden)piperidin in 30 ml Benzol gab man eine Aufschlämmung von 1,36 g (0,003509 Mol) Di-p-toluoyl-d-weinsäure in 10 ml Benzol. Die Mischung wurde so lange unter 15 Erwärmen gerührt, bis man eine homogene Lösung erhielt. Man liess die Lösung 2 Tage offen (an Luft) stehen. Dabei bildete sich ein Niederschlag, den man durch Filtration entfernte. Dieser Niederschlag wurde mit Benzol gewaschen gesammelt und getrocknet und man erhielt 0,88 g weisses kristallines Material. Ein Teil dieses Materials, nämlich 0,20 g, wurde in die freie Base zurückverwandelt, indem man Natriumbicarbonat sowie eine Ätherextraktion verwendete. Durch Verdampfen des Äthers erhielt man ein Produkt, das man aus 5 ml Acetonitril umkristallisierte. Es wies die folgenden Eigenschaften auf: (α)₅₈₉ = –59,4°, (α)₅₇₈ = –64°, (α)₅₄₆ = –77°, (α)₄₃₈ = –199° (C. 0,50 CHCl₃).

Durch Erwärmen von 25,45 g (0,0595 Mol) (–)-1-Cyclopropylmethyl-4-(3-trifluormethylthio-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yliden)piperidin, 11,85 ml 5,03 m wässrige Isäthionensäure und 400 ml Äthanol erhielt man das Isäthionatsalz. Die Lösung wurde zur Trockne eingedampft und dann zusammen mit Wasser verdampft. Man trennte das kristalline Produkt durch Filtration ab, es wurde mit Wasser gewaschen und bei 100°C (0,1 mm/P₂O₅) 20 Stunden lang getrocknet, wobei 35 man 31,00 g des gewünschten Isäthionat-Salzes, das einen Schmelzpunkt von 182,5-184°C hatte, erhielt.

(α)₅₈₉ = –58,4°, (α)₅₇₈ = –61,8°, (α)₅₄₀ = –74,5°, (α)₄₃₆ = –186° (C - 66,145 mg/10 ml CHCl₃).

Analyse für: C₂₇H₂₄F₃NS · C₂H₆O₄S

40 berechnet:	C 58,57	H 5,46	N 2,53	F 10,30	S 11,58
gefunden:	C 58,53	H 5,64	N 2,35	F 10,05	S 11,27
	58,83	5,63	2,40		
	58,66	5,66	2,34		

Molekulargewicht: 553,648.