



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

227 530

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 19 08 82
(21) PV 6073-82

(51) Int. Cl.³

C 07 D 495/08
C 07 D 337/14,
C 07 D 241/04,

(40) Zveřejněno 26 08 83

(45) Vydáno 01 09 85

(75)

Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,

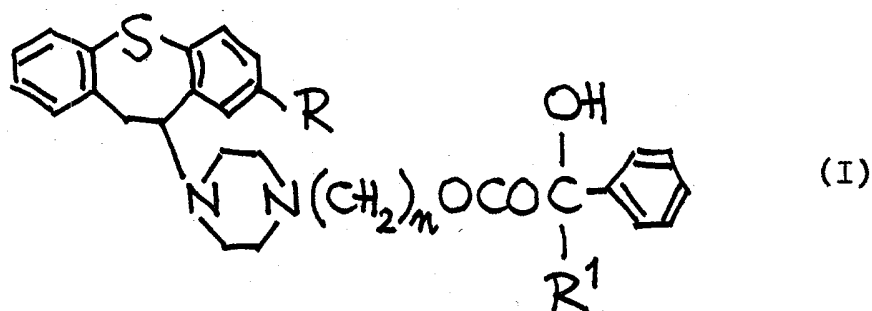
JÍLEK JIŘÍ RNDr. DrSc.,

DLABAČ ANTONÍN MUDr. CSc., PRAHA

(54)

Estery 8-substituovaných 10-/4-(hydroxyalkyl)-
piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f) thiepinů
a jejich soli

Tento vynález se týká esterů 8-substituovaných 10-/4-(hydroxyalkyl)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinů obecného vzorce I,



ve kterém R značí atom chloru nebo methylthioskupinu, R^1 značí atom vodíku nebo fenyl a n značí 2 nebo 3, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky vzorce I a jejich soli jsou nízkokataleptickými neuroleptiky s centrální anticholinergickou komponentou účinku, která je vyjádřena antagonismem vůči účinku oxotremorinu. Speciální farmakologický profil látek podle vynálezu z nich činí antipsychotika se silně sníženými vedlejšími extrapyramidovými efekty. Uvedené efekty byly zjištěny při testech na pokusných zvířatech, jak je to konkrétně dále uvedeno pro jednotlivé látky.

2-Chlor-11-/4-(2-mandeloyloxyethyl)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, $R = Cl$, $R^1 = H$, $n = 2$) byl testován ve formě monomethansulfonátu. Akutní toxicita u myší, $LD_{50} = 420$ mg/kg p.o. Diskoordinální účinek v testu rotující tyčky u myší, ED_{50} (střední účinná dávka vyvolávající ataxii u 50 % zvířat v době maxima efektu) je 10,5 mg/kg p.o. Kataleptický účinek u krys, ED_{50} (střední účinná dávka vyvolávající katalepsii u 50 % zvířat) je 23 mg/kg p.o. V orální dávce 40 mg/kg látka

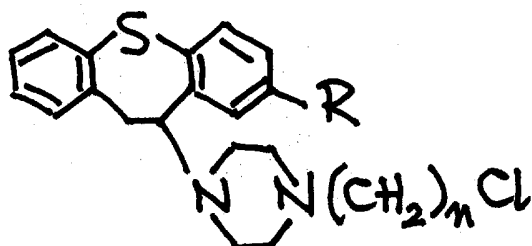
signifikantně antagonisuje tremor u myši vyvolávaný oxotremorinem, což naznačuje centrální antiparkinsonický efekt.

2-Methylthio-11-/4-(3-mandeloyloxypropyl)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, $R = SCH_3$, $R^1 = H$, $n = 3$) byl testován jako maleinát. Akutní toxicita u myši, $LD_{50} = 530$ mg/kg p.o. Diskoordinační účinek v testu rotující tyčky u myši, $ED_{50} = 11$ mg/kg p.o. Kataleptický účinek u krys, $ED_{50} = 6,7$ mg/kg p.o. V dávkách vyšších než 40 mg/kg p.o. byl prokázán intenzivní anti-oxotremorinový efekt u myši. Po podání látky krysám dochází k významnému zvýšení hladiny kyseliny homovanilové v mozku, což prokazuje zvýšenou metabolisaci mozkového dopaminu, a což je typické pro neuroleptika.

2-Chlor-11-/4-(2-benziloyloxyethyl)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, $R = Cl$, $R^1 = C_6H_5$, $n = 2$) byl testován jako methansulfonát. Je velmi málo toxický, protože do orální dávky 400 mg/kg nevyvolává hynutí myši v testu akutní toxicity. Má nízký inkoordinační účinek v testu rotující tyčky u myši; dávka 100 mg/kg p.o. vyvolává ataxii u 10 % zvířat. Rovněž kataleptický efekt je velmi nízký; dávka 200 mg/kg p.o. vyvolává katalepsii u 10 % krys. V dávce 40 mg/kg p.o. má intenzivní antioxotremorinový efekt u myši. U této látky centrální anticholinergické působení převyšuje neuroleptické efekty.

2-Methylthio-11-/4-(3-benziloyloxypropyl)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, $R = SCH_3$, $R^1 = C_6H_5$, $n = 3$) byl testován ve formě methansulfonátu. Akutní toxicita u myši, $LD_{50} = 530$ mg/kg p.o. Diskoordinační účinek v testu rotující tyčky u myši, $ED_{50} = 78$ mg/kg p.o. Kataleptický účinek u krys; $ED_{50} = 22$ mg/kg p.o.

Látky vzorce I podle vynálezu lze připravit reakcemi 8-substituovaných 10-/4-(chloralkyl)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinů obecného vzorce II,



(II)

ve kterém R a n značí totéž jako ve vzorci I, s draselnými solemi kyseliny mandlové a kyseliny benzilové, s výhodou ve vroucím 2-propanolu. Výchozí látky vzorce II jsou nové a jejich příprava je popsána v příkladech. Rovněž příprava draselných solí kyseliny mandlové a kyseliny benzilové je popsána v příkladech. Použitá kyselina ($\pm$)-mandlová vnáší do molekul konečných produktů druhé centrum chiralit, takže resultující estery jsou směsí stereoisomerů (dvou racemátů). Přesto mají tyto base zčásti tendenci ke krystalisaci a lze je poměrně snadno získat jako homogenní substance. Neutralisací basí vzorce I farmaceuticky nezávadnými kyselinami, s výhodou kyselinou methansulfonovou nebo kyselinou maleinovou, se připraví krystalické soli, které jsou výhodnější než base pro farmakologické testy i pro výrobu lékových forem. Všechny nové látky v tomto vynálezu popsané byly co do identity zajištěny analýsami a spektry.

Příklad 1

2-Chlor-11-/4-(2-mandeloyloxyethyl)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin. Směs 3,14 g draselné soli kyseliny ($\pm$)-mandlové, 6,50 g 2-chlor-11-/4-(2-chlorethyl)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu a 90 ml 2-propanolu se vaří 7 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se směs zředí 90 ml benzenem. Po stání přes noc se odsaje vyloučený chlorid draselný a filtrát se odpaří ve vakuu. Získá se 8,40 g (100 %) olejovité base - směsi stereoisomerů. Neutralisací této base kyselinou maleinovou v acetonu se získá krystalický bis(hydrogenmaleinát), který lze překrystalovat ze směsi acetonu a etheru; t.t. 121 až 123 °C. Neutralisací olejovité base kyselinou methansulfonovou v acetonu se získá krystalický monomethansulfonát, který se přečistí krystalisací ze směsi 90% ethanolu a etheru, t.t. 186 až 189 °C.

Použitá draselná sůl kyseliny ($\pm$)-mandlové se připraví neutralisací roztoku 30 g této kyseliny v 80 ml methanolu roztokem 13 g 85% hydroxidu draselného ve 20 ml vody. Roztok se odpaří ve vakuu do sucha, zbytek se vysuší a rozetře na prášek. Získá se 39 g draselné soli.

Použitý 2-chlor-11-/4-(2-chlorethyl)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin je látkou novou a získá se např. tímto postupem : K roztoku 30,0 g hemihydrátu 2-chlor-11-/4-(2-hydroxy-

ethyl)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (Jílek J.O. a spol., Collect.Czech.Chem.Comm. 36, 2226, 1971) ve směsi 250 ml benzenu a 12,5 g pyridinu se za míchání při 10 °C zvolna přikape 16,4 g thionylchloridu. Směs se míchá ještě 2 h při teplotě místnosti, rozloží se 250 ml vody a zalkalísuje 5% hydroxidem sodným. Produkt se extrahuje benzenem, extrakt se promyje vodou a potom se protřepe s přebytkem 3M-HCl. Vyloučený hydrochlorid se odsaje, suspenduje se ve vodné fázi filtrátu, suspence se zalkalísuje 10% roztokem hydroxidu sodného a produkt se znovu extrahuje benzenem. Odpařením extraktu se získá 29,5 g surového produktu, který se rozpustí v 50 ml benzenu a chromatografuje se na sloupci 120 g neutrálního kysličníku hlinitého (aktivita II). Elucí benzenem se získá 24,4 g homogenního produktu, který státním krystaluje, t.t. 105 až 106 °C (cyklohexan). Pro charakterisaci lze neutralizačními reakcemi připravit krystalické soli (maleinát, t.t. 151 až 153 °C; monomethansulfonát, t.t. 168 až 169 °C).

Příklad 2

2-Methylthio-11-/4-(3-mandeloyloxypropyl)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin. Směs 3,0 g draselné soli kyseliny ([±])-mandlové (viz příklad 1), 6,6 g 2-methylthio-11-/4-(3-chlorpropyl)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu a 90 ml 2-propanolu se vaří 7 h pod zpětným chladičem, ponechá se v klidu přes noc, odfiltruje se vyloučený chlorid draselný a filtrát se odpaří ve vakuu. Získá se 7,7 g krystalické base (91 %) tající při 116 až 119 °C. Dvěma krystalisacemi z 85% ethanolu se dosáhne konstantní teploty tání 120 až 121 °C a substance je zřejmě jedním homogenním racemátem. Neutralisací kyselinou maleinovou ve vodném acetonu se získá maleinát, který krystaluje z ethanolu a taje při 137 až 139 °C.

Použitý výchozí 2-methylthio-11-/4-(3-chlorpropyl)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin je látkou novou, kterou lze získat dále uvedeným postupem : K roztoku 20 g 2-methylthio-11-/4-(3-hydroxypropyl)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (Jílek J.O. a spol., citováno) ve 200 ml chloroformu se přidá 8 ml pyridinu a potom se za míchání zvolna přikape 24 g thionylchloridu tak, aby teplota nepřekročila 40 až 45 °C. Směs se ponechá při teplotě místnosti přes noc, rozloží se 200 ml 10% rozto-

ku hydroxidu sodného a za vnějšího chlazení ledovou vodou se silně zalkalísuje 35% roztokem hydroxidu sodného. Chloroformová fáze se oddělí a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v 250 ml benzenu, roztok se protřepe s 200 ml 3M-HCl, vyloučený hydrochlorid se odsaje a suspenduje se ve vodě. Suspense se zalkalísuje 15% hydroxidem sodným a base se extrahuje benzenem. Extrakt se odpaří a zbytek se chromatografuje na sloupci 500 g neutrálního kysličníku hlinitého (aktivita II). Elucí benzenem se získá 13,5 g (65 %) homogenního olejovitého produktu, který je vhodný k dalšímu zpracování. Pro charakterisaci lze neutralisací příslušnými kyselinami připravit krystalické soli (maleinát, t.t. 162 až 164 °C; dimethansulfonát, t.t. 160 až 163 °C).

Příklad 3

2-Chlor-11-/4-(2-benziloyloxyethyl)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin. Směs 5,10 g 2-chlor-11-/4-(2-chlorethyl)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (viz příklad 1), 3,45 g draselné soli kyseliny benzilové a 90 ml 2-propanolu se vaří 7 h pod zpětným chladičem. Směs se zředí 90 ml benzenu, chlorid draselný se odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Získá se 7,7 g (100 %) surové sklovité base, která nemá tendenci ke krystalizaci. Je však homogenní a neutralisací kyselinou maleinovou ve směsi acetonu a etheru poskytuje bez obtíží krystalický maleinát, t.t. 180 až 182 °C (vodný ethanol). Podobně neutralisací kyselinou methansulfonovou v acetonu poskytuje krystalický monomethansulfonát tající při 139 až 141 °C (aceton).

Použitá draselná sůl kyseliny benzilové se připraví neutralisací roztoku 30 g této kyseliny v 90 ml methanolu roztokem 25 g 85% hydroxidu draselného ve 25 ml vody. Vyloučená krystalická sůl se zfiltruje, promyje methanolem a vysuší; 28,5 g.

Příklad 4

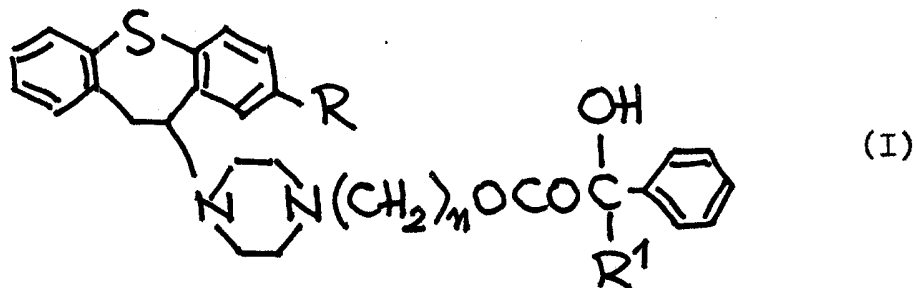
2-Methylthio-11-/4-(3-benziloyloxypropyl)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin. Připraví se analogicky jako předešlá látka ze 6,4 g 2-Methylthio-11-/4-(3-chlorpropyl)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (viz příklad 2) a 4,0 g draselné soli kyseliny benzilové (viz příklad 3) v 90 ml vroucího 2-propanolu. Získá se 9,2 g (98 %) surové sklovité base, která nemá tendenci ke krystalizaci. Přesto je zřejmě opět homogenní,

protože neutralisací příslušnými kyselinami poskytuje hladce krystalický maleinát, který krystaluje z acetonu a taje při 94 až 97 °C, a dále krystalický monomethansulfonát, který krystaluje rovněž z acetonu a taje při 185 až 186 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

227 530

Estery 8-substituovaných 10-/4-(hydroxyalkyl)piperazino/-
10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinů obecného vzorce I,



ve kterém R značí atom chloru nebo methylthioskupinu, R^1 značí atom vodíku nebo fenyl a n značí 2 nebo 3, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.