



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

230245
(11) (B1)

{51} Int. Cl.³
C 07 D 495/04

(22) Přihlášeno 06 04 83
(21) (PV 2433-83)

(40) Zveřejněno 25 11 83

(45) Vydáno 15 08 86

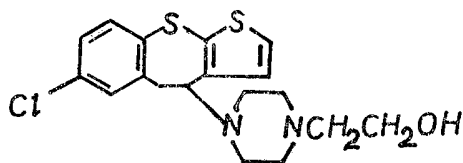
(75)
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., POLÍVKA ZDENĚK ing. CSc., DLABAČ
ANTONÍN MUDr. CSc., PRAHA

[54] Derivát 7-chlor-4-piperazino-4,5-dihydrothieno(2,3-b)-1-benzothiepinu

1

Vynález se týká derivátu 7-chlor-4-piperazino-4,5-dihydrothieno(2,3-b)-1-benzothiepinu vzorce I



(I)

a jeho soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látka vzorce I podle vynálezu a její soli jsou velmi účinnými trankvilizéry s minimální kataleptickou komponentou účinnosti. Jsou tedy použitelné v terapii neklidných neurotiků a psychotiků a jejich podávání nevyvolává extrapyramidové vedlejší příznaky, které jsou obvyklé při používání katalepticky účinných neuroleptik.

V testech na zvířatech byla látka I používána ve formě svého bis(hydrogenmaleinátu) a byla podávána orálně. Uváděné dávky jsou přepočty na bázi. V testu na myších

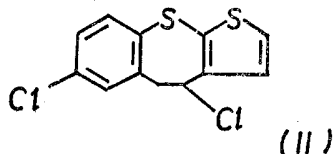
2

je málo toxická; její střední smrtná dávka LD₅₀ je přibližně 500 mg/kg. Má intenzivní diskoordinační účinek u myší v testu rotující tyčky; střední účinná dávka v době maxima účinku LD₅₀ je 3,7 mg/kg. Je vysoce účinná centrálně tlumivě, protože v dávce 10 mg/kg tlumí spontánní lokomotorickou aktivitu myší (paprsková metoda podle Dewse) na 3,6 % kontrolní hodnoty. V dávce 50 mg/kg vyvolává katalepsii u 20 % krys v pokuse, což je možno označit jako účinek velmi mírný. V téže dávce je neúčinná anti-apomorfínově u krys.

V literatuře byla zatím popsána syntheses a farmakologie těchto derivátů 4-piperazino-4,5-dihydrothieno(2,3-b)-1-benzothiepinu: 4-(4-methylpiperazino)-4,5-dihydrothieno(2,3-b)-1-benzothiepinu (látka A) (Rajšner M. a spol., Farmaco, Ed. Sc. **23**, 140, **1968**), 2-chlor-4-(4-methylpiperazino)-4,5-dihydrothieno(2,3-b)-1-benzothiepinu (látka B) (Rajšner M. a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. **35**, 378, **1970**), 8-fluor-4-(4-methylpiperazino)-4,5-dihydrothieno(2,3-b)-1-benzothiepinu (látka C) (Rajšner M. a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. **44**, 2 997, **1979**) a 2-chlor-8-fluor-10-(4-methylpiperazino)-4,5-dihydrothieno(2,3-b)-1-benzothiepinu (látka D) (Polívka Z. a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. **46**, 2 222, **1981**). Všechny tyto čtyři

látky jsou v první řadě zřetelně až podstatně jedovatější než látka I podle vynálezu (hodnoty LD₅₀ se pohybují od 80 do 170 mg/kg). Dále jsou příliš účinné v testu rotující tyčky, takže jejich diskoordinační působení je příliš vysoké (u látky A při intravenosním podání ED₅₀ = 0,064 mg/kg a u látek B, C a D je ED₅₀ při orálním podání 0,36 až 0,54 mg/kg). Všechny dříve popsané látky mají konečně vyšší kataleptické působení než látka I podle vynálezu (látka C je dokonce vysoce katalepticky účinná, ED₅₀ = 1,4 mg/kg p. o.). Je tedy možno uzavřít, že látka I podle tohoto vynálezu je z dosud známých látek této řady nejméně toxická, je vysoce účinná centrálně tlumivě a současně je nejméně katalepticky účinná, takže svým celkovým profilem je nejspeci-fičtější známým trunkvilizérem této řady.

Látka vzorce I je přístupná reakcí 4,7-dichlor-4,5-dihydrothieno(2,3-b)-1-benzothiepinu vzorce II



s 1-(2-hydroxyethyl)piperazinem nejlépe ve vroucím chloroformu. Dále popsaným postupem získaná báze krystaluje z benzenu jako benzenový solvát a neutralizací kyselinami poskytuje soli, z nichž bis(hydrogenmaleinát) se ukázal být vhodným k farmakologickému testování i k přípravě lékových forem pro orální použití. Látka vzorce II je látkou novou, která dosud nebyla v literatuře popsána a způsob její přípravy z látek známých v příkladu. Identita všech nových látek ve vynálezu posaných, tj. jak konečného produktu, tak i nových meziproductů, byla zajištěna analyticky a obvyklými spektrálními metodami. Následující příklad tento vynález pouze ilustruje, avšak nikterak neomezuje.

Směs 3,2 g 4,7-dichlor-4,5-dihydrothieno(2,3-b)-1-benzothiepinu, 2,9 g 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu a 3,0 ml chloroformu se míchá a vaří 5 h v dusíkové atmosféře pod zpětným chladičem. Po stání přes noc se přidá 100 ml vody a směs se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se promyje vodou a protřepe se s 50 ml 5% kyseliny chlorovodíkové. Vyloučený hydrochlorid se přivede do roztoku přidáním 100 ml vody, vodný roztok se oddělí, zalkalizuje se vodným amoniakem a báze se izoluje extrakcí dichlormethanem. Vysušením a odpařením extraktu se získá 3,6 g (85 %) surového 7-chlor-4-[4-(2-hydroxyethyl)piperazino]-4,5-dihydrothieno(2,3-b)-1-benzothiepinu (I). Krystalizací z ethanolu se získá neostře tající (116

až 126 °C) ethanolový solvát. Proto je lépe krystalovat ze směsi benzenu a hexanu, čímž se získá báze tající při 130 až 136 °C, která je 6 : 1 solvát s benzenem. Neutralizací kyselinou maleinovou ve směsi ethanolu a etheru poskytuje bis(hydrogenmaleinát), který krystaluje ze směsi ethanolu a etheru a taje při 129 až 130 °C.

Potřebný výchozí 4,7-dichlor-4,5-dihydrothieno(2,3-b)-1-benzothiepin (II), který je novou látkou, může být připraven dále popsaným postupem ze známých surovin, tj. 2,5-dichloracetofenonu (Rajšner M. a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. **43**, 1276, **1978**) a 2-thiofenthiole (Houff. W. H., Schuetz R. D., J. Amer. Chem. Soc. **75**, 6316, **1953**):

K míchané směsi 18,3 g 2,5-dichloracetofenonu, 12,5 g 2-thiofenthiole a 0,4 g mědi se zvolna přidá 24 g uhličitanu draselného a směs se potom bez míchání zahřívá 1 h na 130 až 140 °C (teplota lázně) v dusíkové atmosféře. Po ochlazení se směs zředí 300 ml benzenem, zfiltruje se přes 1 cm vrstvu silikagelu, filtrát se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje přes sloupec 600 g neutrálního oxidu hlinitého (aktivita II). Směsí 80 % benzenu a 20 % chloroformu se eluuje 3,2 g výchozího 2,5-dichloracetofenonu a potom se směsí stejných dílů (tj. 1 : 1) uvedených rozpouštědel eluuje 8,7 g (41 %) surového 5-chlor-2-(2-thienylthio)acetofenonu, t. t. 70 až 74 °C. Krystalizací ze směsi benzenu a hexanu se získá čistá látka tající při 74 až 76 °C.

Směs 26,1 g předešlého ketonu, 5,0 g sirného květu a 18,6 g morfolinu se míchá a zahřívá v dusíkové atmosféře pod zpětným chladičem 2 h na 140 °C (teplota lázně). Po ochlazení na 60 °C se zředí chloroformem a zfiltruje se s karborafinem. Filtrát se promyje vodou, 5% kyselinou chlorovodíkovou a znovu vodou, vysuší se uhličitanem draselným a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na koloně 300 g silikagelu (Silpearl). Elucí směsí 60 % benzenu a 40 % petroletheru se odstraní výchozí keton a současně reakcí vzniklý thiomorfolid kyseliny 5-chlor-2-(2-thienylthio)fenylglyoxylové (t. t. 120 až 123 °C). Následující elucí samotným benzenem se získá 27,7 g olejovitého thiomorfolidu kyseliny [5-chlor-2-(2-thienylthio)fenyl]octové, ke kterému se přidá roztok 20,8 g hydroxidu draselného ve 42 ml ethanolu a směs se za míchání vaří 2,5 h pod zpětným chladičem. Potom se zředí 230 ml vody a roztok se po ochlazení okyslí za míchání 50 ml kyseliny chlorovodíkové. Vyloučená kyselina [5-chlor-2-(2-thienylthio)fenyl]octová se extrahuje benzenem, extrakt se promyje vodou, vysuší směsí síranu sodného a síranu hořečnatého a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se krystaluje nejdříve ze směsi dichlormethanu a hexanu a potom ze směsi ethanolu a hexanu; získaný produkt taje při 133

až 136 °C. Po zpracování matečných louhů chromatografií na 120 g silikagelu a krystalizací benzenových eluátů ze směsi ethanolu a hexanu se získá další podíl produktu, takže celkový výtěžek je 9,4 g (34 % počítáno na výchozí keton). Krystalizací z ethanolu se získá zcela čistá látka, t. t. 134 až 138 °C.

Směs 6,4 g předešlé kyseliny, 8,0 g oxidu fosforečného a 65 ml toluenu se míchá a vaří 3 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se promyje 5% roztokem hydroxidu draselného a vodou. Okyselením vodné fáze se regeneruje 2,0 g výchozí kyseliny (t. t. 133 až 136 °C). Toluenový roztok se vysuší uhlíčitánem draselným a odpaří. Zbytek poskytné krystalizací ze směsi 20 ml benzenu a 10 ml hexanu 2,8 g 7-chlorthieno(2,3-b)-1-benzothiepin-4(5H)-onu, t. t. 154 až 157 stupňů C. Odpařením matečného louhu a chromatografií zbytku na sloupci 30 g silikagelu při eluci benzenem se získá další 1,0 g jmenovaného produktu, takže celkový výtěžek činí 3,8 g (92 % na konversi). Krystalizací ze směsi hexanu a benzenu se získá čistá látka tající při 156 až 157 °C.

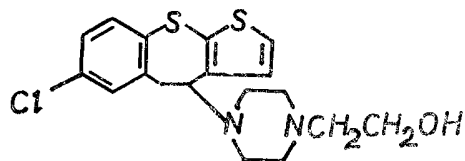
K míchanému roztoku 4,1 g předešlého ketonu ve směsi 40 ml ethanolu a 20 ml tetrahydrofuranu se zvolna přidá 0,45 g borohydridu sodného a směs se vaří 10 min. pod zpětným chladičem. Potom se odpaří ve vakuu, k zbytku se přidá 60 ml vody a extrahuje se benzenem. Extrakt se promyje vodou, vysuší uhlíčitánem draselným a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se krystaluje ze směsi ethanolu a hexanu a matečný lough se zpracuje obvyklým způsobem. Získá se 3,5 g (80 %) 7-chlor-4,5-dihydrothieno(2,3-b)-1-benzothiepin-4-olu, t. t. 133 až 134 °C (ethanol).

K roztoku 3,5 g předešlého alkoholu v 35 mililitrech benzenu se přidá 1,3 g práškového bezvodého chloridu vápenatého a suspenze se sytí 2 h pomalým proudem chlorovodíku při 10 až 15 °C. Po stání přes noc se směs zfiltruje, filtrát se odpaří a zbytek se krystaluje ze směsi benzenu a hexanu. Získá se 3,5 g (94 %) žádaného 4,7-dichlor-4,5-dihydrothieno(2,3-b)-1-benzothiepinu, který krystaluje z benzenu a taje při 145 až 147,5 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Derivát 7-chlor-4-piperazino-4,5-dihydrothieno(2,3-b)-1-benzothiepinu vzorce I

a jeho soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.



(I)