



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

210532

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 05 06 80
(21) (PV 3990-80)

(40) Zveřejněno 29 05 81

(45) Vydáno 15 07 83

(51) Int. Cl.³
C 07 D 223/16

(75)

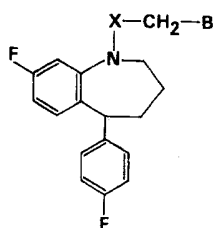
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., VEJDĚLEK ZDENĚK ing. CSc., PRAHA,
BARTOŠOVÁ MARIE MUDr. CSc., PARDUBICE

(54) Deriváty 8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepinu

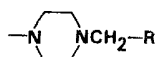
Vynález se týká nových 1-(aminoacetyl)- a 1-(2-aminoetyl)-8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepinů a jejich solí s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami. Aminoskupina v těchto látkách je buď zbytkem nasyceného alifatického, nebo heterocyklického sekundárního aminu s 2-5 uhlíkovými atomy, nebo je součástí 4-substituovaného piperazinového zbytku, ve kterém 4-substituent je metyl, 2-hydroxyetyl nebo 2-acyloxyetyl. Látky podle vynálezu se vyznačují celou řadou farmakodynamických efektů, které z nich činí potenciální neurotropní, cirkulační a protizánětlivá léčiva. Připravují se ze známého 8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepinu, který se nejdříve reakcí s chloracetylchloridem převede na 1-chloracetylderivát. S tím se provedou substituční reakce s přebytky sekundárními aminy a vzniklé 1-(aminoacetyl)deriváty se redukuje hydridem lithnohlinitým na příslušné 1-(2-aminoetyl)deriváty. Látky s volnou primárně alkoholickou skupinou v pobočném řetězci (substituované piperazinoetanol) se acylují chloridy kyselin na příslušné estery. Všechny bazické produkty poskytují neutralizací kyselinami příslušné soli (zejména hydrochloridy, oxaláty).

Vynález se týká derivátů 8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepinu obecného vzorce I,



(I),

ve kterém X značí CO nebo CH₂ a B je zbytek diethylaminu nebo pyrrolidinu nebo zbytek substituovaného piperazinu vzorce



kde R značí atom vodíku, hydroxymetyl nebo acyloxymetyl, přičemž acyl je zbytek propionové nebo o-chlorbenzoové kyseliny, a jejich farmaceuticky nezávadných solí s anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky obecného vzorce I a jejich soli se vyznačují celou řadou farmakodynamických efektů, které z nich činí potenciální neurotropní, cirkulační a protizánětlivá léčiva. V testech na zvířatech byly pro jednotlivé látky zjištěny konkrétně tyto vlastnosti:

Látka I, X = CO, B = N(C₂H₅)₂, vykazuje akutní toxicitu na myších při orálním podání, LD₅₀ = 400 mg/kg. V dávce 10 mg/kg vyvolává látka mírnou centrální excitaci u myší, tj. zvyšuje jejich motilitu o 50 % ve srovnání s kontrolní skupinou. V dávce 80 mg/kg má látka hypotermický efekt u krys (sníží rektální teplotu krys o 1,0 °C). V téže dávce působí protikřečově v testu elektrošoku u myší (chrání 50 % myší proti křečím zadních končetin, vyvolávaných elektrickým šokem).

Látka I, X = CO, B = pyrrolidino, vykazuje při orálním podání akutní toxicitu na myších LD₅₀ = 400 mg/kg. Má protikřečový účinek vůči pentetrazolu u myší; orální dávka 2,5-5 mg/kg významně proloužuje latenci pentetrazolových křečí. V dávce 80 mg/kg antagonizuje též křečový účinek elektrického šoku u myší. V dávce 25 mg/kg má protizánětlivý účinek v testu edému, vyvolaného subplantární aplikací 0,1 ml 10% kaolinové suspence u krysy (má křikrát vyšší účinek než fenylbutazon). V dávce 80 mg/kg snižuje krevní tlak normotensních krys během 24 h po aplikaci o 12 %.

Látka I, X = CH₂, B = N(C₂H₅)₂ : akutní toxicita u myší při intravenosním podání, LD₅₀ = 60 mg/kg. V intraperitoneální dávce 12 mg/kg má antireserpinový účinek u myší (signifikantně ruší reserpinem vyvolanou ptosu). V koncentraci 1-10 μg/ml snižuje na 50 % kontrakce izolovaného krysího duodena vyvolávané jak acetylcholinem, tak i beryumchloridem. V i. v. dávce 12 mg/kg snižuje krevní tlak normotensních krys o 20 % na nejméně 10 minut.

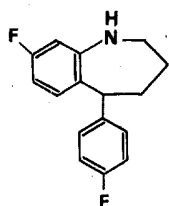
Látka I, X = CO, B = 4-metylpiperazino : akutní toxicita u myší při orálním podání, LD₅₀ = 1 000 mg/kg. V orální dávce 200 mg/kg má látka protikřečový účinek vůči elektrošoku u myší.

Látka I, X = CO, B = 4-(2-hydroxyetyl)piperazino : akutní toxicita při i. v. podání u myší, LD₅₀ = 100 mg/kg. V 1% koncentraci má lokálně anestetický účinek u morčat v testu infiltrační anestezie rovnající se účinku prokainu. V koncentraci 50 μg/ml zvyšuje inotropii izolované předstátně králičího srdce o 25 % a současně snižuje frekvenci o 25 %. V i. v. dávce 20 mg/kg snižuje krevní tlak normotensních krys o 20-30 % na několik minut; v téže

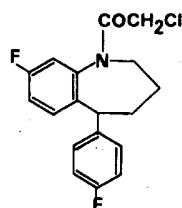
dávce snižuje adrenalinovou presorickou reakci u krys o 50 %. Látka I, X = CO, B = 4-(2-propionyxyetyl)piperazino; akutní toxicita u myši při i. v. podání, LD₅₀ = 50 mg/kg. V i. v. dávce 10 mg/kg vyvolává u normotensních krys krátký a hluboký pokles krevního tlaku.

Látka I, X = CH₂, B = 4-methylpiperazino; akutní toxicita u myši při orální aplikaci, LD₅₀ = 335 mg/kg. V orální dávce 50 mg/kg snižuje lokomotorickou aktivitu myši o 50 %. V téže dávce prodlužuje trvání thiopentalového spánku u myši na dvojnásobek kontrolní hodnoty. V téže dávce má protikřečový účinek vůči elektrošoku u myši (chrání 50 % myši).

Příklady provedení popisují podrobně způsoby přípravy látek podle vynálezu. Tyto zahrnují několik syntetických metod. Společnou výchozí látkou je známý 8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin vzorce II (M. Rajšner a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. **43**, 1760, 1978), který reakcí s chloracetylchloridem v chloroformu za přítomnosti uhlíčitanu draselného poskytuje nový chloracetylderivát vzorce III.



(II)



(III)

Substituční reakce látky III s přebytkem diethylaminem, pyrrolidinem, 1-methylpiperazinem a 1-(2-hydroxyetyl)piperazinem v benzenu poskytly látky I, X = CO a B = zbytky jmenovaných sekundárních aminů. Redukcí těchto produktů hydridem lithnohlinitým ve směsi éteru a benzenu resultovaly látky I s X = CH₂ a B = opět zbytky jmenovaných sekundárních aminů. Látky vzorce I s X = CO nebo CH₂ a B = 4-(2-hydroxyetyl)piperazino lze převést acylací příslušnými acylhalogenidy v chloroformu za přítomnosti uhlíčitanu draselného na příslušné estery. Všechny připravené látky jsou bazické povahy a neutralizací anorganickými nebo organickými kyselinami poskytují příslušné soli, z nichž mnohé dobře krystalují. Soli s farmaceuticky nezávadnými kyselinami, které jsou zahrnuty do předmětu tohoto vynálezu, jsou výhodnější než volné báze k provedení farmakologických testů a k přípravě příslušných lékových forem.

Příklady provedení

1. 8-Fluor-5-(4-fluorfenyl)-1-(4-methylpiperazinoacetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin

Směs 20,0 g 8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepinu, 14,0 g uhlíčitanu draselného a 50 ml chloroformu se míchá a přitom se během 20 min přikape roztok 12,0 g chloracetylchloridu v 50 ml chloroformu. Směs se vaří 1 h pod zpětným chladičem, ponechá v klidu přes noc při teplotě místnosti, potom se rozloží 120 ml vody a směs se míchá 20 min. Organická vrstva se potom oddělí, vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Zbýlý olej krystaluje po smísení s trochou hexanu. Odsátím se získá 21,0 g (79 %) surového 1-(chloracetyl)-8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepinu (III) s t. t. 130-132 °C. Krystalizací ze směsi benzenu a hexanu se získá čistá látka s t. t. 133-134 °C.

Směs 10,1 g 1-(chloracetyl)-8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepinu, 7,5 g 1-methylpiperazinu a 70 ml benzenu se vaří 9 h pod zpětným chladičem a pak se ponechá v klidu přes noc při teplotě místnosti. Získaná suspence se potom rozloží zředěným vodným amoniakem a extrahuje se benzenem. Extrakt se promyje vodou, vysuší a odpaří. Získá

se 11,0 g (92 %) surové žádané báze, která stáním krystaluje, t. t. 163-165 °C. Krystalizací z etanolu se získá čistá báze s t. t. 164-165 °C. Neutralizací chlorovodíkem v etanolu poskytuje krystalický dihydrochlorid, který taje při 244-245 °C (vodný etanol).

2. 1-(Diethylaminoacetyl)-8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin

Směs 10,1 g 1-(chloracetyl)-8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepinu (příklad 1), 5,5 g bezvodého diethylaminu a 70 ml benzenu se vaří 9 h pod zpětným chladičem a potom zpracuje podobným způsobem, jak je to popsáno v příkladu 1. Získá se 8,8 g (79 %) krystalické báze, t. t. 104-105 °C (cyklohexan). Neutralizací kyselinou oxalovou ve směsi etanolu a éteru poskytuje krystalický hydrogenoxalát s t. t. 206-207 °C (etanol-éter).

3. 8-Fluor-5-(4-fluorfenyl)-1-(pyrrolidinoacetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin

Směs 10,1 g 1-(chloracetyl)-8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepinu (příklad 1), 5,3 g pyrrolidinu a 70 ml benzenu se vaří 7 h pod zpětným chladičem a potom zpracuje podobným způsobem, jak je to popsáno v příkladu 1. Surová olejovitá báze se získá v teoretickém výtěžku 11,0 g. Krystaluje z cyklohexanu ve formě solvátu s 1/3 molekuly rozpouštědla a taje při 97-98 °C. Neutralizací poskytuje hydrogenoxalát s t. t. 211 až 212 °C (etanol-éter).

4. 8-Fluor-5-(4-fluorfenyl)-1-/4-(2-hydroxyetyl)piperazino/-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin

Směs 20,2 g 1-(chloracetyl)-8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepinu (příklad 1), 19,0 g 1-(2-hydroxyetyl)-piperazinu a 140 ml benzenu se vaří 7 h pod zpětným chladičem a potom zpracuje podobným způsobem, jak je to popsáno v příkladu 1. Získá se 17,5 g (68 %) krystalické báze s t. t. 150-151 °C (benzenhexan). Neutralizací chlorovodíkem a ve směsi etanolu a éteru a krystalizací ze směsi vodného etanolu a éteru se získá krystalický dihydrochlorid jako hemihydrát, t. t. 226-227 °C.

5. 8-Fluor-5-(4-fluorfenyl)-1-(2-pyrrolidinoetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin

Roztok 5,0 g 8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-1-(pyrrolidinoacetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepinu (příklad 3) v 70 ml benzenu se přikape k míchané suspenzi 2,5 g hydridu lithnohlinitého v 70 ml éteru a směs se vaří 7 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se zvolna rozloží přidáním 10 ml 20% roztoku hydroxidu sodného, míchá se 30 min, pevná látka se odfiltruje, promyje benzenem a filtrát se odpaří. Získá se 4,9 g (100 %) olejovité báze. Neutralizací bezvodým chlorovodíkem ve směsi etanolu a éteru se získá seskvihydrochlorid, který krystaluje ze směsi vodného etanolu a éteru jako hemihydrát a taje při 195-196 °C. Oxalát krystaluje ze směsi etanolu a éteru a taje při 199-200 °C.

6. 1-(2-Diethylaminoetyl)-8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin

Roztok 4,1 g 1-(diethylaminoacetyl)-8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepinu (příklad 2) v 50 ml benzenu se redukuje podobně jako v příkladu 5 pomocí 2,5 g hydridu lithnohlinitého v 70 ml éteru. V teoretickém výtěžku se získá olejovitá báze, která neutralizací chlorovodíkem v éteru poskytuje krystalický monohydrochlorid ve výtěžku 4,1 g (86 %), t. t. 196-197 °C (etanol-éter).

7. 8-Fluor-5-(4-fluorfenyl)-1-(2-(4-methylpiperazino)etyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin

Roztok 5,1 g 8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-1-(4-methylpiperazinoacetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepinu (příklad 1) v 80 ml benzenu se redukuje podobně jako v příkladu 5 pomocí 2,5 g hydridu lithnohlinitého v 70 ml éteru. V teoretickém výtěžku se získá olejovitá báze, která neutralizací chlorovodíkem v éteru poskytuje 6,2 g (98 %) dihydrochloridu, t. t. 239 až 240 °C (vodný etanol).

8. 8-Fluor-5-(4-fluorfenyl)-1-(2-/4-(2-hydroxyetyl)piperazino/etyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin

Roztok 16,5 g 8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-1-/4-(2-hydroxyetyl)piperazino/acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepinu (příklad 4) ve 150 ml benzenu se redukuje podobně jako v příkladu 5 pomocí 6,0 g hydridu lithnohlinitého ve 120 ml éteru. V teoretickém výtěžku (16,0 gramů) se získá olejovitá báze, která jako v předešlých případech poskytuje krystalický dihydrochlorid, t. t. 225-226 °C (vodný etanol-éter).

9. 8-Fluor-5-(4-fluorfenyl)-1-(2-/4-(2-propionoxyetyl)piperazino/etyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin

Směs 5,0 g 8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-1-(2-/4-(2-hydroxyetyl)piperazino/etyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepinu (příklad 8), 2,0 g bezvodého uhličitánu draselného a 20 ml chloroformu se míchá a po kapkách se během 30 min přidá roztok 1,52 g propionylchloridu v 15 ml chloroformu. Směs se vaří 1 h pod zpětným chladičem, ochladí, rozloží 50 ml vody a extrahuje chloroformem. Extrakt se promyje 10% roztokem uhličitánu sodného a vodou, vysuší síranem sodným a odpaří. V teoretickém výtěžku 5,67 g se získá olejovitá báze. Poskytuje dihydrochlorid tající při 191-192 °C (95% etanol-éter).

10. 8-Fluor-5-(4-fluorfenyl)-1-/4-(2-propionoxyetyl)piperazino/acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin

Acylace 4,5 g 8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-1-/4-(2-hydroxyetyl)piperazino/acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepinu (příklad 4) se provede pomocí 1,32 g propionylchloridu ve 30 ml vroucího chloroformu za přítomnosti 1,7 g bezvodého uhličitánu draselného, podobně, jak je to popsáno pro analogický případ v příkladu 9. V teoretickém výtěžku (5,2 g) se získá olejovitá báze, která podobně jako v předešlých případech poskytuje krystalický dihydrochlorid, t. t. 190-191 °C (etanol-éter).

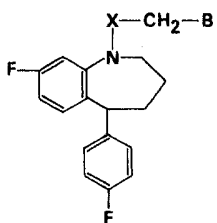
11. 8-Fluor-5-(4-fluorfenyl)-1-(2-/4-(2-o-chlorbenzoyloxyetyl)piperazino/etyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin

Acylace 5,0 g 8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-1-(2-/4-(2-hydroxyetyl)piperazino/etyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepinu (příklad 8) se provede pomocí 2,45 g o-chlorbenzoylchloridu v 35 ml vroucího chloroformu za přítomnosti 4,0 g bezvodého uhličitánu draselného podobně, jak je to popsáno pro analogický případ v příkladu 9. Získá se 6,0 g (90 %) olejovité báze, která podobně jako v předešlých případech poskytuje krystalický dihydrochlorid, t. t. 199 až 200 °C (95% etanol-éter).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

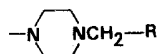
Deriváty 8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepinu obecného vzorce

I,



(I)

ve kterém X značí CO nebo CH₂ a B je zbytek diethylaminu nebo pyrrolidinu nebo zbytek substituovaného piperazinu vzorce



kde R značí atom vodíku, hydroxymetyl nebo acyloxymetyl, přičemž acyl je zbytek propionové nebo o-chlorbenzoové kyseliny, a jejich farmaceuticky nezávadné soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.