

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(11)

(B1)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 08 02 79
(21) PV 890 - 79

(51) Int. Cl.³

C 07 D 409/14 ✓

(40) Zveřejněno 30 11 79

(45) Vydáno 01 12 82

(75)

Autor vynálezu RAJŠNER MIROSLAV ing. CSc., PRAHA

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

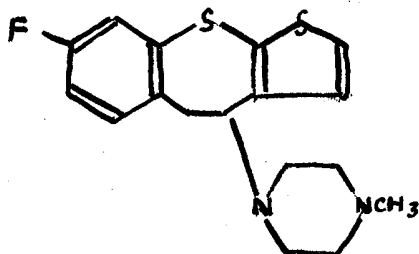
METÝŠOVÁ JIŘINA RNDr. PhMr. CSc., PRAHA

(54)

Derivát 4,5-dihydrothieno (2,3-b)-1-benzothiapienu a jeho soli

1

Tento vynález se týká derivátu 4,5-dihydrothieno (2,3-b)-1-benzothiapienu vzorce I,



(I)

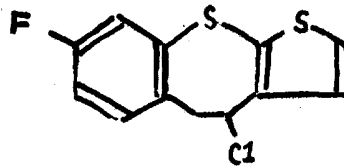
tj. 8-fluor-4-(4-methylpiperazino)-4,5-dihydrothieno (2,3-b)-1-benzothiapienu, a jeho farmaceuticky nezávadných soli s anorganickými a organickými kyselinami.

Látka vzorce I a její soli se vyznačují intenzivní centrálně tlumivou a kataleptickou aktivitou, takže je lze označit jako neuroleptika použitelná při léčbě schizofrenních psychos. Pro testy na zvířatech byla látka vzorce I použita ve formě maleinátu; dále uváděné dávky jsou však přepočty na basi. V testu akutní toxicity na myších vykazuje látka střední smrtnou dávku 80 mg/kg při orálním podání. Z hlediska toxicity je tedy prakticky shodná s chlorothepinem, který je zaveden do terapeutické praxe (K.Náhunek a spol. Farmakoterap. Zprávy 17/4/, 211 /1971/). V testu inkoordinace na rotující tyčce u myši vykazuje látka vzorce I střední účinnou dávku $ED_{50} = 0,36$ mg/kg orálně. V tomto testu, který koresponduje s centrálně tlumivou účinností, je tedy látka vzorce I přibližně 40krát účinnější než chlorpromazin a 10x účinnější než chlorothepin.

200 271

V testu inhibičnělokomotorické aktivity u myši podle Dewse, kdy se hodnocení pohyblivosti provádí pomocí fotobuňky, vykazuje látka vzorce I střední účinnou dávkou $ED_{50} = 0,24$ mg/kg orálně. Také výsledky tohoto testu odpovídají centrální tlumivé aktivitě. Látka vzorce I je v tomto testu 20x účinnější než chlorpromazin a 5x účinnější než chlorothepin. Látka tedy vykazuje zklidňovací účinek vysoké intensity, čehož lze využít zvláště u agitovaných psychotiků, kde rychlé zklidnění je prvořadým úkolem. V testu katalepsie na kryších, kterého se používá jako měřítka neuroleptického působení, je střední účinná dávka látky vzorce I $ED_{50} = 1,4$ mg/kg orálně. V tomto testu je látka vzorce I více než 10x účinnější než chlorpromazin a asi 3x účinnější než chlorothepin. V testu antiapomorfinového působení u krysa inhibuje látka vzorce I pouze agitaci, indukovanou apomorfinem, což opět koresponduje s centrálně tlumivým působením. V tomto testu snižuje dávka 5 mg/kg orálně látky vzorce I agitaci u krysa, vyvolanou standardní dávkou apomorfinu na 66 % kontrolní hodnoty (tj. 100%). Podle těchto výsledků lze látku vzorce I charakterizovat jako mocné účinný trankvilizér s neuroleptickou komponentou, dokumentovanou vysokou účinností v testu katalepsie.

Látku vzorce I lze připravit celou řadou metod, z nichž zvláště výhodná spočívá v substituční reakci 4-chlor-8-fluor-4,5-dihydrothieno(2,3-b)-1-benzothiapienu vzorce II



(II)

s 1-methylpiperazinem. Rovněž tuto substituční reakci lze provést za různých podmínek, avšak zvláště výhodná varianta spočívá v zahřívání látky vzorce II s více než 100% přebytkem 1-methylpiperazinu ve vroucím chloroformu. Látka vzorce I se potom izoluje z reakční směsi na základě své basicity. Podrobnosti postupu přípravy jsou popsány v příkladu provedení vynálezu. Tam je popsána též příprava látky vzorce II, která je nová a dosud nebyla v literatuře popsána.

Jak je z vzorce patrné, je látka vzorce I dvojsytnou zásadou, která poskytuje neutralizační kyselinami příslušné soli, z nichž některé výborně krystalují a jsou více nebo méně rozpustné ve vodě. Tyto soli jsou potom výhodnější než volná base vzorce I pro testování účinnosti na zvířatech i pro přípravu lékových forem pro praktické použití v terapii. Velmi výhodnou solí je neutrální maleinát, který krystaluje ze směsi ethanolu a etheru a taje v čistém stavu při 151 až 153 °C. Konečná látka, její maleinát, jakož i meziproducty její přípravy, byly charakterizovány analysami a spektry (UF, IČ, 1H -NMR a ^{19}F -NMR), které vesměs potvrdily identitu látek.

Příklad provedení :

Směs 5,0 g 4-chlor-8-fluor-4,5-dihydrothieno(2,3-b)-1-benzothiapienu (II), 4,7 g 1-methylpiperazinu a 25 ml chloroformu se vaří 4 hodiny pod zpětným chladičem. Po ochlazení se zředí 100 ml chloroformu, promyje se důkladně vodou a basický produkt se třepáním extrahuje do přebytečné 10% kyseliny sírové. Kyselý vodný roztok se oddělí, zalkalizuje se hydroxidem amonným a uvolněná base se izoluje extrakcí chloroformem. Extrakt se suší bez-

vodým uhličitanem draselným a odpaří se za sníženého tlaku. Ve výtěžku 3,5 g se získá krystalická base s t.t. 122 až 125 °C. Rekrystalisací z 80% vodného ethanolu se získá zcela čistá látka s t.t. 124 až 126 °C. Neutralisací kyselinou maleinovou ve směsi ethanolu a etheru se připraví krystalický neutrální maleinát s t.t. 151 až 153 °C. Látku lze rekrystalovat ze směsi ethanolu a etheru.

Výchozí nový 4-chlor-8-fluor-4,5-dihydrothieno (2,3-b)-1-benzothiepin (II) se získá např. dále popsaným postupem, který vychází ze známého 2-thiofenthiole (W.H.Houff a R.D. Schuetz, J.Amer.Chem.Soc. 75, 5316/1953/) a dále známé kyseliny (2-brom-4-fluorfenyl) octové (M. Rajšner a spol., Collect.Czech.Chem.Comm. 42, 3079 /1977/).

Směs 23,3 g (2-brom-4-fluorfenyl) octové kyseliny, 12,8 g 2-thiofenthiole, 18 ml dimethylformamidu, 2 g "molekulární" mědi a 42 g bezvodého uhličitanu draselného se míchá a zahřívá 5 hodin pod zpětným chladičem v lázni o teplotě 160 °C. Po ochlazení se tavenina rozpustí ve vodě, roztok se zfiltruje s uhlím a filtrát se okyselí kyselinou solnou. Produkt se izoluje extrakcí chloroformem. Zpracováním extraktu se získá 26 g surové olejovité kyseliny /4-fluor-2-(2-thienylthio)fenyl/octové, která krystaluje z benzenu a v čistém stavu taje při 129 až 131,5 °C.

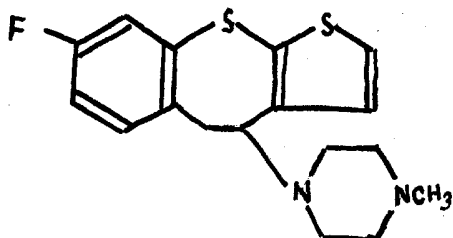
Směs 40 ml toluenu, 5,5 g kyseliny /4-fluor-2-(2-thienylthio)-fenyl/octové a 7,2 g kysličníku fosforečného se vaří 5,5 hodiny pod zpětným chladičem. Potom se toluenový roztok dekantací oddělí od nerozpustného polopevného podílu, který se promyje dalším toluenem. Spojené toluenové roztoky se promyjí 10% roztokem hydroxidu sodného, vysuší se uhličitanem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Ve výtěžku 4,0 g se získá surový 8-fluorthieno(2,3-b)-1-benzothiepin-4(5H)-on s t.t. 158 až 164 °C. Čistá látka se získá krystalisací z ethanolu; taje potom při 165 až 167 °C.

K míchané suspensi 4,0 g 8-fluorthieno (2,3-b)-1-benzothiepin-4(5H)-onu ve 40 ml ethanolu se zvolna přidá 0,8 g borohydridu sodného a vzniklý roztok se ponechá v klidu při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Potom se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozloží vodou a extrahuje chloroformem. Extrakt se suší uhličitanem draselným a odpaří. Získá se 3,8 g téměř čistého 8-fluor-4,5-dihydrothieno(2,3-b)-1-benzothiepin-4-olu, který krystaluje ze směsi benzenu a petroletheru a v čistém stavu taje při 110 až 111 °C.

Rožtok 5,2 g 8-fluor-4,5-dihydrothieno (2,3-b)-1-benzothiepin-4-olu v 50 ml benzenu se za přítomnosti 3,0 g práškovitého bezvodého chloridu vápenatého sytí po dobu 1 hodiny bezvodým chlorovodíkem při teplotě místnosti. Ponechá se další 1 hodinu v klidu, směs se zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 5,5 g čistého 4-chlor-8-fluor-4,5-dihydrothieno (2,3-b)-1-benzothiapienu s t.t. 135 až 140 °C. Látka krystaluje z cyklohexanu, avšak teplota tání se krystalisací již nezvyšuje. Získaná látka představuje bezprostřední meziprodukt přípravy látky vzorce I.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Derivát 4,5-dihydrothieno (2,3-b)-1-benzothiapienu vzorce I,



(I)

tj. 8-fluor-4-(4-methylpiperazino)-4,5-dihydrothieno (2,3-b)-1benzothiepin, a jeho farmaceuticky nezávadné soli s anorganickými a organickými kyselinami, s výhodou neutrální maleinát.