



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

252339

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 409/04

(22) Přihlášeno 07 05 86

(21) PV 3312-86

(40) Zveřejněno 15 01 87

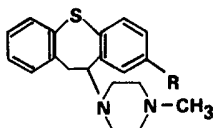
(45) Vydáno 16 05 88

(75)
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., KMONÍČEK VOJTĚCH ing.,
METYŠOVÁ JIŘINA RNDr. PhMr. CSc., PRAHA
WILDT STANISLAV RNDr., PARDUBICE

(54) 2-(terc.amino)-11-(4-methylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)-
thiepiny a jejich jantarány

Řešení spadá do oboru synthesy léčiv. Jeho předmětem jsou 2-(terc.amino)-11-(4-methylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepiny obecného vzorce I

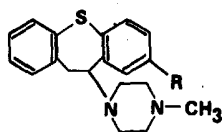


(I),

ve kterém R značí zbytek dimethylamino nebo morfolino, a jejich jantarány. Látky podle vynálezu jsou vysoce účinnými neuroleptiky, použitelnými v léčbě schizofrenních psychos. Zčásti se vyznačují ještě dalšími účinky (antihistaminový, spasmolytický, adrenolytický, hypotenzivní, antiarytmický), takže je lze označit za polyvalentní centrální i periferní neurofarmeka s některými účinky na kardiovaskulární systém. Lze je připravit redukcí příslušných 2-(terc.amino)-11-(4-methylpiperazino)dibenzo(b,f)-thiepinů diboranem, generovaným reakcí borohydridu sodného s kyselinou octovou v tetrahydrofuranu. Jmenované výchozí enaminy se získávají třístupnovou syntézou z kyseliny (2-jodfenyl)octové a příslušných thiolů, tj. 4-(dimethylamino)-thiofenolu a 4-morfolinothiofenolu.

252339

Vynález se týká 2-(terc.amino)-11-(4-methylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)-thiepinů obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R značí zbytek dimethylamino nebo morfolino, a jejich jantaranů.

Látky podle tohoto vynálezu jsou centrálně tlumivě, katalepticky i antiapomorfínově vysoce účinnými neuroleptiky a jsou použitelné v terapii schizofrenních psychos. Vzhledem k tomu, že to jsou neuroleptika silně účinná, určená pro orální podávání, jejich denní dávky se pohybují mezi 10 a 50 mg. Zčásti u nich byly nalezeny ještě další typy účinků (hypotenzivní, adrenolytický, spasmolytický, antihistaminový, antiarytmický), takže je lze označit za multipotentní centrální a periferní neurofarmaka s některými účinky na systém krevního oběhu.

Dále jsou uvedeny výsledky farmakologických testů na zvířatech a izolovaných orgánech pro obě typické látky podle vynálezu, které dosvědčují jak jejich neuroleptickou kvalitu, tak i polyvalentnost efektů.

2-(dimethylamino)-11-(4-methylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R = dimethylamino) byl testován ve formě jantaru při různém způsobu podání. Akutní toxicita u myší, LD₅₀, je 48 mg/kg při orálním podání a 40 mg/kg při intravenosním podání. V testu rotující tyčky na myších vykazuje velmi silné diskoordinační působení, které koreluje s jeho centrálně tlumivou aktivitou; střední účinná dávka v době maximální účinnosti při orálním podání, ED₅₀ = 1,2 mg/kg; za 24 h po podání dávky 2,5 a 5,0 mg/kg vyvolávají etaxii stále ještě u 40, resp. 50 % myší (účinek je tedy zřetelně prolongovaný). Diskoordinační působení v testu rotující tyčky u krys, ED_{50(max)} = 1,0 mg/kg p.o. Vysoký stupeň centrálně tlumivého působení vykazuje látka v testu inhibice lokomotorické aktivity myší, hodnocené paprskovou metodou (Dews); látka byla podána orálně 60 min před hodnocením; D₅₀ = 0,24 mg/kg (za 24 h po podání působí vyšší dávka 1 mg/kg stále ještě signifikantně tlumivě).

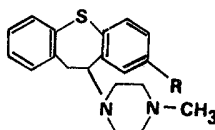
Látka intenzivně potencuje trvání thipentalového spánku u myší; intravenosní dávky 0,1 až 1,0 mg/kg prodlužují trvání spánku na 200 % kontrolní hodnoty. Látka má typický hypothermický účinek u krys: intraperitoneální dávka 0,1 mg/kg snižuje rektálně měřenou tělesnou teplotu o 1 °C. Byl zjištěn mohutný antiamfetaminový účinek hodnocený stanovením dávky, která chrání 100 % myší před letálním působením standardní dávky amfetaminu, ED = 0,05 mg/kg intravenosně. V testu katalepsie je látka enormně účinná; střední účinná dávka v testu na krysách ED₅₀ je 1,4 mg/kg orálně (efekt doznívá do 24 h). Vysoká je rovněž účinnost v testu antagonisace apomorfínových stereotypů u krys při orálním podání; pro ovlivnění apomorfínem navozeného žvýkání je střední účinná dávka 3,6 mg/kg, pro ovlivnění apomorfínem vyvolané agitace je D₅₀ = 3,5 mg/kg (účinky doznívají do 24 h). Spasmolytické účinky hodnocené na izolovaném krysím duodenu: v koncentracích 0,1 až 1,0 µg/ml látka snižuje acetylcholinem vyvolané kontrakce o 50 %; podobně koncentrace 1 až 10 µg/ml snižují bariurchloridové kontrakce o 50 %. Antihistaminový účinek byl hodnocen na morčatech testem, při kterém se stanovuje dávka chránící 50 % zvířat před letálním efektem dávky 5 mg/kg histaminu, podaného intrajugulárně; ED = 0,1 až 1,0 mg/kg subkutánně. Látka má vysoký stupeň α-adrenolytického účinku.

V testu na myších velmi účinně antagonisuje letální působení adrenalinu při orálním podání:

$PD_{50} = 0,2 \text{ mg/kg}$. V testu na krysách byla určována dávka, která inhibuje presorickou reakci adrenalinu o 50 % : $ED = 0,001 \text{ mg/kg}$ intravenosně. S těmito účinky zřejmě souvisí hypotenzivní efekt u normotenzivních krys: intravenosní dávky 0,04 až 0,4 mg/kg vyvolávají dlouhodobý pokles krevního tlaku o 50 %. Konečně látka má též mohutný antiarytmický efekt u krys: dávka 1,0 až 2,5 mg/kg i.v. prodlužují signifikantně latenci ventrikulárních extrasystol, vyvolávaných standardní dávkou akonitinu (efekt je pětikrát vyšší než u chinidinu).

11-(4-methylpiperazino)-2-morfolino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R = morfolino) byl rovněž testován ve formě jantaranu. Akutní toxicita u myší, $LD_{50} = 35 \text{ mg/kg}$ i.v. Diskoordinace působení u myší v testu rotující tyčky : $ED_{50(\text{max})} = 10,3 \text{ mg/kg}$ p.o.; dávka 25 mg/kg vyvolává za 24 h po podání ataxii ještě u 40 % zvířat. Potenciace thiopentalového spánku u myší: intravenosní dávka 0,5 mg/kg prodlužuje trvání spánku o 200 % kontrolní hodnoty. Antiamfetaminový účinek u myší: $ED = 0,1$ až $0,5 \text{ mg/kg}$ intravenosně. V testu katalepsie u krys je látka středně účinná: $ED_{50} = 12,3 \text{ mg/kg}$ orálně (efekt doznívá do 24 h po podání). Rovněž antiopomorfínový účinek u krys lze označit jako středně intenzivní: $D_{50} = 27,4 \text{ mg/kg}$ (žvýkání) a $25,9 \text{ mg/kg}$ (agitace) (obojí orální podání). Antihistaminový účinek na morčatech hodnocený detoxikační metodou: $ED = 0,5 \text{ mg/kg}$ i.v. Látka účinně antagonisuje letální působení adrenalinu u myší, $PD_{50} = 0,14 \text{ mg/kg}$ p.o. Hypotenzní účinek u normotenzivních krys: orální dávka 35 mg/kg snížila krevní tlak o 16 % za 1 h po podání, o 10 % za 3 h a o 12 % za 24 h; orální dávka 10 mg/kg snížila tlak v těchto intervalech o 11 %, 10 % a 7 %.

Látky podle vynálezu vzorce I se připravují redukcí příslušných enaminů obecného vzorce II



(II)

ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I. K redukci je vhodný např. diboran, který se generuje reakcí natriumborohydridu s kyselinou octovou v tetrahydrofuranu, jak je to popsáno v příkladech. Enaminy vzorce II jsou látky nové a způsob jejich přípravy je rovněž popsán v příkladech. Vychází se při něm z reakce kyseliny (2-jodfenyl)octové (Šindelář K. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 37, 1 734 (1972)) s 4-(dimethylamino)-thiofenolem (Banfield J. E., J. Chem. Soc. 1960, 456), resp. s 4-morfolinthiofenolem (Kmoníček V. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 51, 937 (1986)). Reakce se provedou ve vřoucím vodném roztoku hydroxidu draselného za přítomnosti mědi jako katalysátoru a získají se kyseliny (2-(4-terc.amino-fenylthio)fenyl)octové. Jejich cyklisací pomocí kyseliny polyfosforečné při 130°C resultují 8-(terc.amino)dibenzo(b,f)thiepin-10(11H)-ony, které poskytují potřebné enaminy vzorce II, tj. 2-(terc.amino)-11-(4-methylpiperazino)dibenzo(b,f)thiepin, reakcí s 1-methylpiperazinem ve vřoucím benzenu za přítomnosti chloridu titaničitého. Neutralisací basí vzorce I kyselinou jantarovou se získají krystalické jantarány.

Kromě látek, které jsou doloženy literárními citacemi, jsou všechny v příkladech popisované sloučeniny nové. Jejich identita byla zajištěna jednak analysami, jednak obvyklými spektrálními metodami. Dále uvedené příklady mají za účel demonstrovat některé možnosti přípravy látek podle vynálezu; není jejich účelem vyčerpávajícím způsobem všechny tyto možnosti popisovat.

P ř í k l a d 1

2-(dimethylamino)-11-(4-methylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R = dimethylamino)

K míchanému roztoku 1,9 g 2-(dimethylamino)-11-(4-methylpiperazino)dibenzo(b,f)thiepinu (II, R = dimethylamino) ve 20 ml tetrahydrofuranu se přidá 1,2 g borohydridu sodného a potom po kapkách během 1,5 h roztok 6,3 ml kyseliny octové v 10 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá 30 min při teplotě místnosti, vaří se 2 h pod zpětným chladičem, zředí se 20 ml chloroformu, promyje se 20 ml 5% roztoku hydroxidu sodného a vodou. Po vysušení uhlíčitánem draselným se rozpouští a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek (2,4 g amino-boranového komplexu) se rozpustí ve 40 ml ethanolu a roztok se vaří 6 h s 20 ml 20% hydroxidu sodného pod zpětným chladičem. Po ochlazení se směs extrahuje benzenem, extrakt se promyje vodou, vysuší uhlíčitánem draselným a odpaří. Zbytek (1,7 g surové olejovité base se neutralisuje pomocí 0,53 g kyseliny jantarové v ethanolu a vyloučená sůl se krystaluje ze směsi ethanolu a etheru; 1,0 g (42 %) jantaranu, který taje při 130 až 132 °C.

Výchozí 2-(dimethylamino)-11-(4-methylpiperazino)dibenzo(b,f)thiepin, který zatím nebyl v literatuře popsán, lze připravit např. dále uvedeným způsobem:

Roztok 4,0 g hydroxidu draselného ve 40 ml vody se zbaví kyslíku přidávkou 0,2 g dithioničitanu sodného, přidá se 5,1 g 4-(dimethylamino)thiofenolu (lit.citována), směs se zahřeje na 60 °C do vzniku roztoku a za míchání se přidá 8,4 g kyseliny (2-jodfenyl)-octové (lit.citována) a 0,2 g měďného katalysátoru. Směs se vaří 20 h pod zpětným chladičem, za horka se zfiltruje s uhlím, filtrát se neutralisuje kyselinou octovou na pH 5 až 6 a po stání přes noc se vyloučený produkt odsaje, promyje vodou a vysuší ve vakuu; 6,1 g (67 %) téměř čisté kyseliny (2-(4-dimethylaminofenylthio)fenyl)octové, t.t. 112 až 116 °C. Krystalisací z ethanolu se získá čistá látka, t.t. 114 až 117 °C.

Směs 24,0 g předešlé kyseliny a 240 g kyseliny polyfosforečné se zahřívá na 135 °C a míchá 3 h při této teplotě. Po částečném ochlazení se směs nalije na led, zneutralisuje se 20% roztokem hydroxidu sodného na přibližné pH 7 a ponechá se přes noc při teplotě místnosti. Produkt se filtruje, promyje vodou a vysuší ve vakuu; 22,1 g (93 %), t.t. 112 až 115 °C. Analytický vzorek se získá krystalisací z ethanolu, t.t. 125 až 127 °C. Produktem je 8-(dimethylamino)dibenzo(b,f)thiepin-10(11H)-on.

K míchanému roztoku 4,1 g předešlého ketonu a 7,5 g 1-methylpiperazinu v 90 ml benzenu se zvolna přikape roztok 2,18 g chloridu titaničitého v 15 ml benzenu a směs se vaří 24 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se protřepe s vodou, vyloučený hydratovaný kysličník titaničitý se odstraní filtrací, filtrát se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vysuší se uhlíčitánem draselným a odpaří. Olejovitý zbytek krystaluje po tritraci s petroletherem. Získá se 3,6 g (61 %) surového 2-(dimethylamino)-11-(4-methylpiperazino)dibenzo(b,f)thiepinu, který rekrystalisací z ethanolu poskytne čistou látku tající při 155 až 157 °C.

P ř í k l a d 2

11-(4-methylpiperazino)-2-morfolino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R = morfolino)

Podobnou redukcí (jako v příkladu 1) 12,4 g 11-(4-methylpiperazino)-2-morfolinodibenzo(b,f)thiepinu pomocí 8,0 g borohydridu sodného a 30 ml kyseliny octové ve 170 ml tetrahydrofuranu se získá 11,1 g surového produktu, který se přečistí chromatografií na sloupci 200 g neutrálního kysličníku hlinitého (aktivita II). Eluce benzenem poskytne 8,1 g (65 %) homogenní olejovité base, která se neutralizuje pomocí 2,4 g kyseliny jantarové v ethanolu. Krystalisací surového jantaranu ze směsi ethanolu a etheru se získá 7,5 g čistého jantaranu, t.t. 169 až 172 °C.

Výchozí 11-(4-methylpiperazino)-2-morfolinodibenzo(b,f)thiepin, který zatím nebyl v literatuře popsán, lze připravit např. dále uvedeným způsobem:

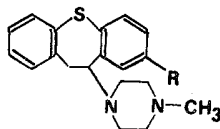
Podobně jako v příkladu 1 se reakcí 6,0 g 4-morfolinothiofenolu (lit.citována), 6,0 g kyseliny (2-jodfenyl)octové (lit.citována) a 0,2 g mědi ve vroucím roztoku 6,0 g hydroxidu draselného v 60 ml vody získá 4,0 g (40 %) kyseliny (2-(4-morfolinofenylthio)fenyl)octové, t.t. 164 až 166 °C (ethanol).

Cyklisací 12,4 g předešlé kyseliny pomocí 125 g kyseliny polyfosforečné při 125 až 130 °C (3 h) se získá 7,0 g (60 %) surového 8-morfolinodibenzo(b,f)thiepin-10(11H)-onu, který krystaluje z methanolu a taje při 135 až 139 °C. Rekrystalisací z vodného methanolu se získá hemihydrát tající při 150 až 152 °C, kterého se použije jako analytického produktu.

Reakcí 6,6 g předešlého ketonu (nesolvatovaného) s 6,4 g 1-methylpiperazinu a 1,85 g chloridu titaničitého ve 150 ml vroucího benzenu se získá 4,8 g (58 %) surového 11-(4-methylpiperazino)-2-morfolinodibenzo(b,f)thiepinu, který se čistí krystalisací z vodného ethanolu, t.t. 180,5 až 182,5 °C. Pro charakterisaci lze neutralisací kyselinou maleinovou v 95% ethanolu a přidávkem etheru připravit hemihydrát monomaleinátu, t.t. 171 až 173 °C (95% ethanol-ether).

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

2-(terc.amino)-11-(4-methylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R značí zbytek dimethylamino nebo morfolino, a jejich jantaranu.