



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

224 990

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 17 08 82
(21) PV 6048 - 82

(51) Int. Cl.³ C 07 D 409/04

(40) Zveřejněno 27 05 83
(45) Vydáno 01 12 84

(75)
Autor vynálezu

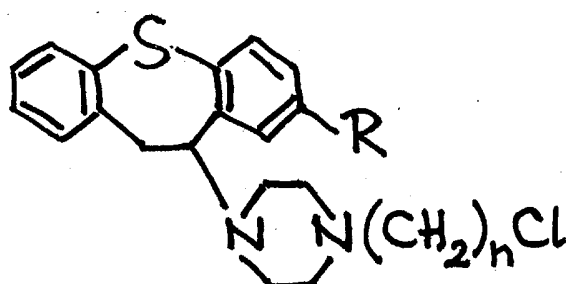
PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
JÍLEK JIŘÍ RNDr. DrSc.,
DLABAČ ANTONÍN MUDr. CSc., PRAHA

(54)

8-Substituované 10-/4-(chloralkyl)piperazino/-
10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepiny a jejich soli

224 990

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



(I)

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

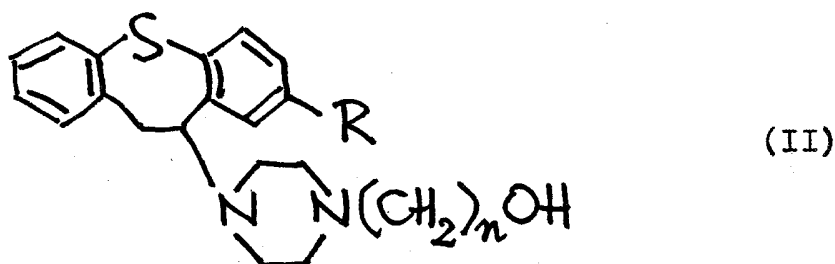
Látky vzorce I a jejich soli jsou nízkokataleptická neuroleptika se značnou centrálně tlumivou a diskoordinační účinností. Jsou to antipsychoticky účinné látky s nízkým výskytem extrapyramidových vedlejších reakcí. Zčásti působí intenzivně adrenolyticky a snižují krevní tlak, takže je lze považovat též za antihypertensiva. V testech in vitro působí inhibičně na celou řadu patogenních mikroorganismů, takže mají též charakter antimikrobiálních chemotherapeutik. Uvedené účinky byly zjištěny jak v testech in vivo na pokusných zvířatech, tak i v testech in vitro, jak je to dále uvedeno konkrétně.

Typickou látkou podle vynálezu je 2-chlor-11-/4-(2-chlor-ethyl)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R = Cl, $n = 2$), který byl testován ve formě methansulfonátu a uvedené dávky jsou přepočty na bási. Akutní toxicita u myší, $LD_{50} = 115$ mg/kg p.o. Diskoordinační působení v testu rotující tyčky, ED_{50} (střední účinná dávka vyvolávající ataxii u 50 % zvířat v době maxima účinku) je 3,0 mg/kg p.o. Kataleptický účinek,

ED₅₀ (střední účinná dávka vyvolávající katalepsii u 50 % krys) je 26 mg/kg p.o. Akutní toxicita při intravenosním podání myším není o mnoho vyšší než toxicita orální, LD₅₀ = 75 mg/kg i.v. V dávce 15 mg/kg i.v. vyvolává signifikantní poklesy krevního tlaku u normotensních krys. Má význačný účinek adrenolytický : v dávce 0,5 mg/kg i.v. snižuje u krys presorickou odpověď na adrenalin na 50 % kontrolní hodnoty. V koncentracích 12,5 až 50 µg/ml inhibuje růst dále uvedených mikroorganismů v testech in vitro : Streptococcus β-haemolyticus, Streptococcus faecalis, Staphylococcus pyogenes aureus, Mycobacterium tuberculosis, Saccharomyces pastorianus, Trichophyton mentagrophytes.

Další typickou látkou podle vynálezu je 2-methylthio-11-/4-(3-chlorpropyl)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R = SCH₃, n = 3), který byl testován ve formě dimethansulfonátu. Její akutní toxicita u myší, LD₅₀ = 190 mg/kg p.o. Diskordinační působení v testu rotující tyčky u myší, ED₅₀ = 3,9 mg/kg p.o. Kataleptický účinek u krys, ED₅₀ = 23,5 mg/kg p.o. V koncentracích 25 až 50 µg/ml inhibuje růst kultur Mycobacterium tuberculosis a Trichophyton mentagrophytes.

Látky vzorce I lze získat z příslušných aminoalkoholů obecného vzorce II,



ve kterém R a n značí totéž jako ve vzorci I, působením thionylchloridu, nejlépe v benzenu nebo chloroformu za přítomnosti pyridinu. Výchozí látky vzorce II jsou látky známé (Jílek J.O. a spol., Collect.Czech.Chem.Comm. 36, 2226, 1971). Látky vzorce I jako base jsou relativně stálé a neutralisací kyselinami poskytují příslušné soli, z nichž zvláště methansulfonáty jsou pro svou výbornou rozpustnost ve vodě výhodnější než base k provádění farmakologických testů i k výrobě lékových forem.

Příklad 1

224 990

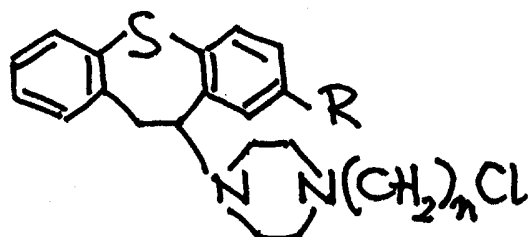
2-Chlor-11-/4-(2-chlorethyl)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R = Cl, n = 2). K roztoku 30,0 g hemihydrátu 2-chlor-11-/4-(2-hydroxyethyl)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (Jílek J.O. a spol., citováno) ve směsi 250 ml benzenu a 12,5 g pyridinu se za míchání při 10 °C zvolna 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 na sloupci 120 g neutrálního kysličníku hlinitého (aktivita II). Elucí benzenem se získá 24,4 g homogenního produktu, který stáním krystaluje, t.t. 105 až 106 °C (cyklohexan). Neutralisací kyselinou maleinovou ve směsi ethanolu a acetonu poskytuje maleinát tající při 151 až 153 °C (ethanol). Neutralisací base kyselinou methansulfonovou ve směsi ethanolu a etheru se získá krystalický monomethansulfonát tající při 168 až 169 °C (ethanol-ether).

Příklad 2

2-Methylthio-11-/4-(3-chlorpropyl)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R = SCH₃, n = 3). 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% roztoku 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. Suspence se zalkalísuje 15% hydroxidem sodným a base 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 neutrali-

sací kyselinou maleinovou v ethanolu poskytuje krystalický maleinát, t.t. 162 až 164 °C (vodný ethanol). Neutralisací base kyselinou methansulfonovou v ethanolu se získá dimethansulfonát, který krystaluje z acetonu a v čistém stavu taje při 160 až 163 °C.

8-Substituované 10-/4-(chloralkyl)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepiny obecného vzorce I,



(I)

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