



(12) PATENTSKRIFT

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl⁷: C 07 D 417/04 A 61 P 25/18

(21) Patentansøgning nr: PA 1987 01585

(22) Indleveringsdag: 1987-03-27

(24) Løbedag: 1987-03-27

(41) Alm. tilgængelig: 1987-09-28

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 2003-07-21

(30) Prioritet: 1986-03-27 GB 8607684

(73) Patenthaver: Zeneca Inc., Concord Pike & New Murphy Road, Wilmington, Delaware 19897, USA

(72) Opfinder: Edward John Warawa, 155 Oldbury Drive, Wilmington, Delaware 19808, New Castle County, USA
Bernard Martin Migler, 1405 Autumn Lane, Cherry Hill, New Jersey 08003, Camden County, USA

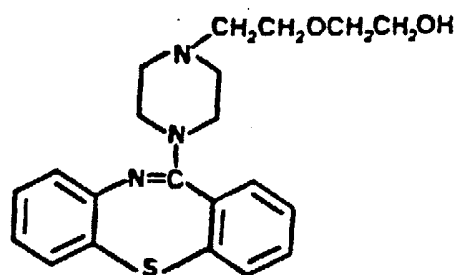
(74) Fuldmægtig: Chas. Hude A/S, H.C. Andersens Boulevard 33, 1780 København V, Danmark

(54) Benævnelse: Dibenzothiazepinforbindelse, fremgangsmåde til fremstilling deraf samt farmaceutiske præparater, der indeholder forbindelsen

(56) Fremdragne publikationer:
US A 4097597
US A 3539573

(57) Sammendrag:

Forbindelsen med formlen



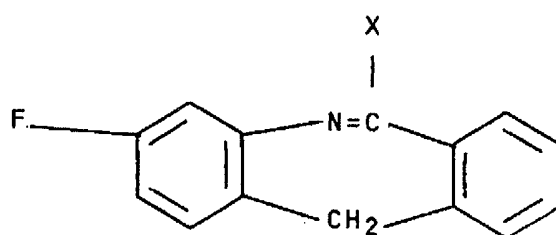
II

og farmaceutisk acceptable salte deraf besidder neuroleptisk virkning med betydeligt nedsat hyppighed af bivirkninger, såsom akut dystoni, akut dyskinesi og tardiv dyskinesi.

Den foreliggende opfindelse angår en hidtil ukendt dibenzothiazepinforbindelse med den i krav 1 viste formel (II) eller et salt deraf. Forbindelsen er anvendelig på grund af dens antidopaminerge virkning, f.eks. som et antipsykotisk middel eller neuroleptisk middel. Opfindelsen angår desuden en fremgangsmåde til fremstilling af dibenzothiazepinforbindelsen med formel II og ejendommelig ved det i krav 5's kendetegnende del anførte, samt et farmaceutisk præparat, der som aktiv bestanddel omfatter mindst en forbindelse med formel (II) eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf sammen med en ikke-toksisk farmaceutisk acceptabel bærer eller excipients.

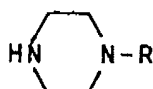
Tidligere forsøg på at finde forbindelser, der er anvendelige til forskellige anvendelser, har indbefattet US patentskrift nr. 3.539.573, hvori der beskrives udvalgte dibenzothiazepiner og dibenzodiazepiner som værende anvendelige til forskellige medicinske tilstande indbefattet anvendelse som neuroleptiske antidepressanter eller neuroleptika. US patentskrift nr. 3.389.139 omhandler forbindelser der er baseret på 6-basisk substitueret morphanthridiner, som neuroplegiske, neuroleptiske og analgetiske midler, hvorefter udvalgte forbindelser er anvendelige til behandling af psykotiske tilstande. I US patentskrift nr. 4.097.597 beskrives dibenzodiazepinderivater, der er anvendelige som antiskizofrene midler.

En forbindelse med den følgende formel I



I

hvor X kan være som vist i formel Ia



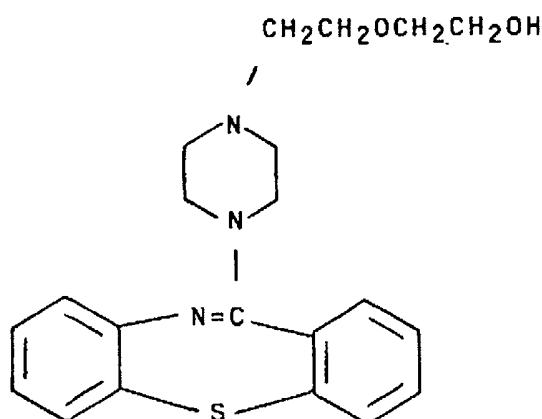
Ia

og R kan være $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{H}$ er uden navns nævnelse blevet omtalt i Res. Discl. (1980), 192: 158-9.

Forbindelser, der anvendes som antipsykotiske midler og neuroleptiske midler har imidlertid været plaget af problemer med

uønskede bivirkninger. Sådanne bivirkninger omfatter akutte dyskinesier, akutte dystonier, motorisk rastløshed, pseudo-parkinsonisme og tardive dyskinesier (TD). Akutte syndromer har sædvanligvis en tidlig påbegyndelse f.eks. 1 til 5 dage for akutte dystonier og dyskinesier og kan omfatte torsions-spasmer, muskelspasmer og dystoni i ansigtet, nakken eller ryggen med fremstikning af tungen og toniske spasmer af lemmerne (dyskinesi). Der er, efter behandling i måneder eller år, en tidsperiode med maximal risiko for tardiv dyskinesi. TD omfatter oral-facial-dyskinesi, lingual-facial-buccal-cervical-dystonier til tider med inddragelse af kroppen og ekstremiteterne. TD omfatter også gentagne stereotypiske bevægelser af ansigtet, tungen og lemmer såsom sutning og smaskning med læberne, laterale kæbebevægelser og fremstikning af tungen. Når behandling med det antipsykotiske lægemiddel standses, fortsætter symptomerne ofte i måneder eller år. Disse ufrivillige bevægelser udgør den mest uønskede bivirkning ved antipsykotisk lægemiddelbehandling f.eks. har procentandelen af patienter, som udvikler TD, været varieret anført til at være så høj som 20%. Derfor er der stadig et behov for forbindelser, som udviser antidopaminerg virkning uden de bivirkninger, der hidtil er forekommet ved anvendelsen af kendte forbindelser.

Den foreliggende opfindelse angår en dibenzothiazepinforbindelse med formelen II

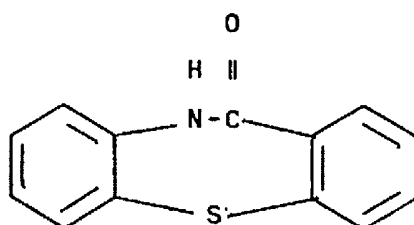


II

og saltene deraf, f.eks. farmaceutisk acceptable salte deraf. En sådan forbindelse er anvendelig på grund af dens antidopaminerge virkning, f.eks. som et antipsykotisk middel eller som

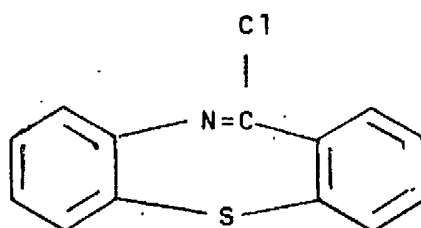
en behandling for hyperaktivitet. En sådan forbindelse har endnu større interesse, fordi den kan anvendes som et antipsykotisk middel med en væsentlig reduktion i muligheden for at forårsage bivirkninger såsom akut dystoni, akut dyskinesi, pseudo-parkinsonisme såvel som tardiv dyskinesi, som kan være et resultat fra anvendelsen af andre antipsykotiske midler eller neuroleptiske midler.

Forbindelsen med formel II kan fremstilles ved forskellige fremgangsmåder indbefattende, at man benytter lactamen af forbindelsen med formel III



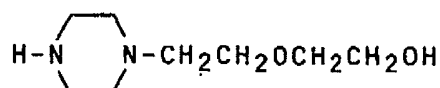
III

som kan fremstilles ved fremgangsmåder, som er velkendte i litteraturen, f.eks. som beskrevet af J. Schmutze et al. Helv. Chim. Acta., 48: 336 (1965), og behandler lactamen med formel III med phosphorholdigt oxychlorid (POCl_3) til at frembringe iminochloridet af forbindelsen med formlen IV



IV

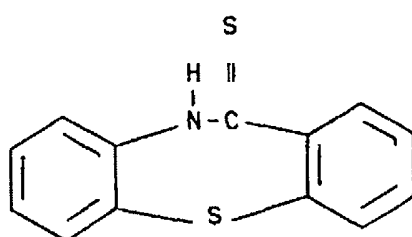
Iminochloridet med formel IV kan også frembringes med andre midler, såsom thionylchlorid eller phosphorholdigt pentachlorid. Iminochloridet omsættes derefter med 1-hydroxyethoxyethylpiperazin med formlen V



V

til opnåelse af forbindelsen med formlen II.

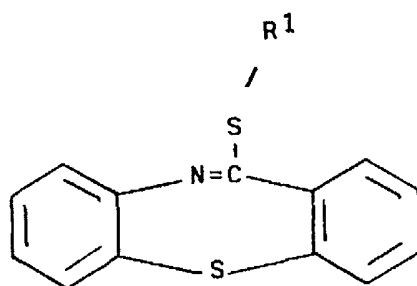
Alternativt kan man omdanne lactamen med formlen III til en thiolactam med formlen VI



VI

ved f.eks. at omsætte lactamen med formlen III med en polysvovlforbindelse, såsom phosphorholdigt pentasulfid eller 2,4-bis-(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid (Lawesson's reagens, opnået fra Aldrich).

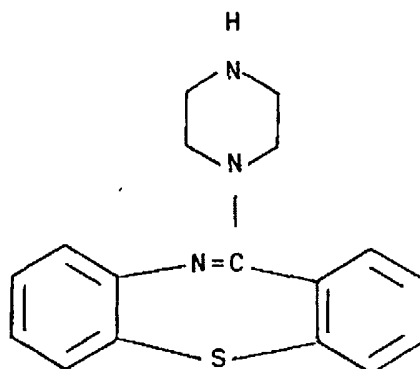
Lactamen med formlen VI kan derefter omdannes til en thioether med formel VII



VII

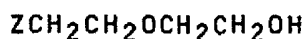
hvor R^1 er valgt således, at $S-R^1$ er en leavinggruppe f.eks. kan R^1 være (1-3C)alkyl, f.eks. methyl, ved alkylering med et alkyljodid f.eks. metyliodid. Piperazinet med formlen V omsættes derefter med thioetheren med formel VII til opnåelse af forbindelsen med formlen II.

En foretrukken vej til fremstilling af forbindelsen med formel II er som følger. En forbindelse med formlen XII



XII

omsættes med en forbindelse med formlen XIII



XIII

(hvor Z er et atom eller en gruppe, der kan fjernes som en anion) og, hvorefter man, når forbindelsen med formlen II er opnået som en base, og der ønskes et salt, omsætter nævnte forbindelse med formlen II, der er opnået i form af en base, med en syre til opnåelse af et salt og, når forbindelsen med formlen II er opnået som et salt, og der ønskes en base, neutraliserer nævnte forbindelse med formel II, der er opnået i form af et salt til opnåelse af den nævnte base.

Der anvendes med fordel en forbindelse med formlen XIII, hvor Z betegner en mesyloxy- eller tosyloxygruppe, men Z er fortrinsvis halogen. Z er mest foretrukket et chloratom.

Reaktionen udføres hensigtsmæssigt i nærværelse af et opløsningsmiddel, fortrinsvis et polært, organisk opløsningsmiddel mere foretrukket en alkohol, især en (1-6C)alkanol, f.eks. methanol, ethanol, propanol, butanol, pentanol, hexanol og isomerer deraf, især n-propanol. Andre egnede opløsningsmidler omfatter aprotiske opløsningsmidler, såsom f.eks. dimethylformamid eller N-methylpyrrolidon. Om ønsket kan en passende blanding af polære organiske og aprotiske opløsningsmidler anvendes.

Om ønsket kan forbindelsen med formlen XII anvendes i form af et salt, men, når der anvendes et sådant salt, er det neutraliseret til opnåelse af den tilsvarende frie base før omsætning med forbindelsen med formel XIII, f.eks. ved in situ neutralisering. En sådan neutralisering udføres fordelagtigt i nærværelse af en basisk forbindelse, fortrinsvis et alkalimetaltcarbonat eller et jordalkalimetaltcarbonat, mere foretrukket natrium- eller kaliumcarbonat.

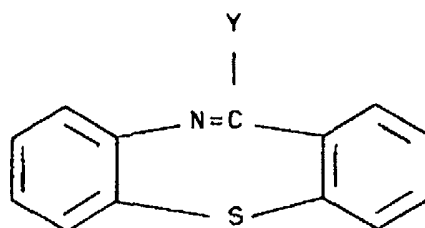
Yderligere kan et alkalimetahalagonid, fordelagtigt i en katalytisk mængde, eventuelt sættes til reaktionsblandingen. Natriumiodid er et foretrukket alkalimetahalagonid. Virkningen af denne tilsætning er at omdanne Z i forbindelsen med formlen XIII til et halogen, fortrinsvis jod, hvorved omsætningen af

forbindelsen med formel XII med forbindelse med formel XIII kan fremmes.

Omsætningen udføres hensigtsmæssigt ved omgivelsernes temperatur eller ved en forhøjet temperatur, fortrinsvis ved en temperatur mellem omgivelsernes temperatur og tilbagesvalingstemperaturen af reaktionsblandingen, mere foretrukket ved tilbagesvalingstemperaturen, og reaktionen udføres fordelagtigt i et udstrakt tidsrum, fortrinsvis 15 til 30 timer, mere foretrukket ca. 24. timer.

De salte af forbindelsen med formlen II, der fremstilles i overensstemmelse med fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, er fortrinsvis de farmaceutisk acceptable salte, men andre salte kan også fremstilles. Sådanne andre salte kan f.eks. finde anvendelse i fremstillingen af forbindelsen med formlen II og de farmaceutisk acceptable salte deraf. Hensigtsmæssige salte kan vælges blandt de farmaceutiske salte, der kendes indenfor området. Disse kan fås f.eks. ved omsætning af forbindelsen med formlen II med en hensigtsmæssig syre såsom f.eks. saltsyre, maleinsyre, fumarsyre, citronsyre, phosphorsyre, methansulfonsyre og svovlsyre. Et foretrukket salt er hemi-fumaratsaltet.

Forbindelsen med formel XII fremstilles fortrinsvis ved omsætningen af en 11-substitueret-dibenzo-[b,f][1,4]thiazepin med formel XIV

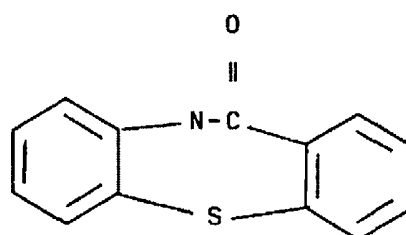


XIV

hvor i substituenten Y betegner et atom (eller en gruppe der kan fjernes som en anion) med piperazin. Der kan f.eks. anvendes en forbindelse med formlen XIV, hvor i Y betegner en alkoxy-, alkylthio- eller sulfonatgruppe. Således kan Y f.eks. betegne (1-6C)-alkoxy, fortrinsvis methoxy eller ethoxy eller

(1-6C)-alkylthio, fortrinsvis methylthio eller ethylthio, eller Y kan betegne en tosyloxygruppe. Fortrinsvis betegner Y et halogenatom f.eks. brom, men især chlor. Omsætningen udføres hensigtsmæssigt ved omgivelsernes temperatur eller ved en forhøjet temperatur, fortrinsvis ved en temperatur mellem omgivelsernes temperatur og tilbagesvalingstemperaturen af reaktionsblandingen, mere foretrukket ved tilbagesvalingstemperaturen, og omsætningen udføres fordelagtigt i nærværelse af et inert organisk opløsningsmiddel, fortrinsvis et aromatisk hydrocarbonopløsningsmiddel, såsom f.eks. xylen eller toluen. Omsætningen udføres hensigtsmæssigt i 2 til 15 timer, fortrinsvis 3 til 10 timer, mere foretrukket ca. 5 timer.

Forbindelserne med formel XIV kan f.eks. fremstilles ved fremgangsmåder, der er analoge til sådanne, der kendes indenfor området, eller når Y betegner halogen, fortrinsvis ved omsætning af dibenzo[b,f][1,4]-thiazepin-11(10-H)on med formel XV

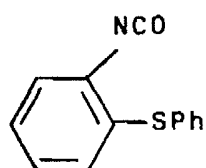


XV

med et halogeneringsmiddel, fortrinsvis et phosphorholdigt pentahalogenid eller oxyhalagonid (POHal_3). De ovenfor nævnte halogenider vælges f.eks. blandt chlor eller brom, især chlor. Når det ønskes at fremstille en forbindelse med formlen XIV, hvori Y betegner et chloratom, er et foretrukket halogeneringsmiddel phosphorholdigt oxychlorid (POCl_3). Når det ønskes at fremstille en forbindelse med formlen XIV, hvori Y betegner et bromatom, er et foretrukket halogeneringsmiddel phosphorholdigt pentabromid. Omsætningen kan fordelagtigt udføres i nærværelse af et N,N-disubstitueret anilin, fortrinsvis N,N-di[1-6C]alkyl)substitueret anilin, mere foretrukket et N,N-dimethylanilin. Omsætningen udføres fordelagtigt ved en forhøjet temperatur, fortrinsvis ved reaktionsblandings tilbagesvalingstemperatur, hensigtsmæssigt i et tidsrum mellem 3 til 15 timer, fortrinsvis 4 til 10 timer og mere foretrukket 6 timer.

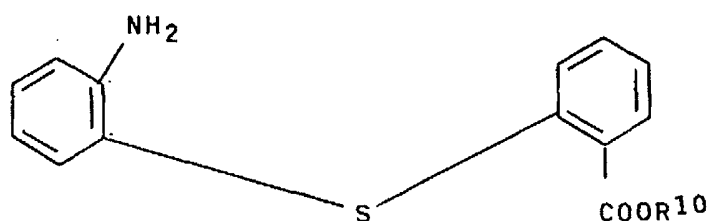
Forbindelsen med formlen XV kan f.eks. fremstilles i overensstemmelse med fremgangsmåder, der er kendte indenfor området, f.eks. ved fremgangsmåden, der er beskrevet af J. Schmutze et al. Helv. Chim. Acta., 48: 336 (1965). Fortrinsvis fremstilles forbindelsen med formlen XV ved at man cykliserer en forbindelse, der er valgt blandt forbindelserne med formlerne XVI, XVII, XVIII

10



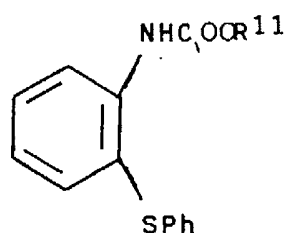
XVI

15



XVII

20



XVIII

25

30

og hvori Ph er phenyl og OR¹⁰ og OR¹¹ betegner et atom eller en gruppe, der kan fjernes som en anion, hvorved der dannes en forbindelse med formlen XV. Cykliseringen udføres fortrinsvis under sure betingelser, fortrinsvis i nærværelse af en syre af svovl eller phosphor, f.eks. koncentreret svovlsyre eller mere foretrukket polyphosphorsyre. Omsætningen udføres fordelagtigt ved en forhøjet temperatur, fortrinsvis ved en temperatur fra 60 til 120°C, især fra 95 til 105°C, fordelagtigt i ca. 4 til 8 timer, fortrinsvis ca. 6 timer.

35

I forbindelser med formlerne XVII og XVIII kan R¹⁰ og R¹¹ f.eks. betegne hydrogen (1-6C)alkyl eller eventuelt substitueret phenyl. Fortrinsvis betegner R¹⁰ methyl eller ethyl og R¹¹ betegner fortrinsvis methyl, ethyl eller phenyl, men mest foretrukket phenyl.

Forbindelsen med formlen XVIII kan f.eks. opnås ved omsætning af 2-aminodiphenylsulfid og phenylchlorformat.

Den hidtil ukendte forbindelse ifølge opfindelsen er en centralnervesystemdepressant og kan anvendes som et beroligende middel til dæmpningen af hyperaktivitetstilstande, f.eks. hos mus, katte, rotter, hunde og andre pattedyrsarter og yderligere til styrelsen af psykotiske tilstande hos mennesker på den samme måde, som chlorpromazin. Til dette formål kan en forbindelse med formlen II eller ikke-toksiske, fysiologisk acceptable syreadditionssalte deraf administreres oralt eller parenteralt i en hensigtsmæssig dosisform, såsom en tablet, pille, kapsel, injektionspræparat eller lignende. Doseringen i mg/kg legemsvægt af en forbindelse ifølge den foreliggende opfindelse til pattedyr vil variere alt efter dyrets størrelse og især med hensyn til hjerne-/legems-vægtforholdet. Generelt vil en højere dosis i mg/kg til et lille dyr, såsom en hund, have den samme virkning som en lavere dosis i mg/kg til et voksent menneske. En minimal effektiv dosis af en forbindelse med formel II vil være mindst ca. 1,0 mg/kg legemsvægt pr. dag for pattedyr med en maksimal dosis til et lille pattedyr, såsom en hund, på ca. 200 mg/kg pr. dag. For mennesker vil en dosis på ca. 1,0 til 40 mg/kg være effektiv, f.eks. ca. 50 til 2000 mg/dag til en gennemsnitsperson, der vejer 50 kg. Dosisen kan gives en gang dagligt eller i delte doser, f.eks. 2 til 4 doser dagligt og vil således afhænge af virkningsvarigheden og det maksimale aktivitetsniveau af en bestemt forbindelse. Dosisen kan hensigtsmæssigt formuleres i en oral eller parenteral dosisform ved at sammensætte ca. 25 til 500 mg pr. enhedsdosis af konventionel bærer, excipients, bindemiddel, konserveringsmiddel, stabiliseringsmiddel, smagsstof eller lignende, som påkrævet ved accepteret farmaceutisk praksis, f.eks. som beskrevet i US patentskrift nr. 3.755.340. Forbindelsen ifølge opfindelsen kan anvendes i farmaceutiske midler, som omfatter en forbindelse med formlen II, som tidligere beskrevet, eller være indeholdt i eller administreret sammen med en eller flere kendte lægemidler.

Eksempel 111-(4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl)dibenzo[b,f]
[1,4]thiazepin (formel II)

- 5 En 2 l rundbundet kolbe udstyret med en magnetisk omrørerstang og tilbagesvaler med nitrogenindløb blev påfyldt 115,0 g (0,506 mol) dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11(10-H)-on (fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet af J. Schmutze et al. Helv. Chim. Acta., 48: 336 (1965)) 700 ml (7,5 mol) phosphorholdigt oxychlorid og 38,0 g (0,313 mol) N,N-dimethylanilin. Denne grå suspension blev opvarmet til forsigtig tilbagesvaling under anvendelse af en varmekappe. Efter 6 timers opvarmning får den resulterende ravfarvede opløsning lov til at afkøle til stuetemperatur (fra ca. 18 til 25°C) og blev analyseret ved tyndtlagskromatografi (TLC) under anvendelse af silicagelplader, fremkaldelse med ether-hexan (1:1) og påvisning med ultraviolet lys. Analyse viste det ønskede iminochlorid $R_f=0,70$ og fraværelse af udgangslactamen.
- 10
- 15
- 20 Overskydende phosphorholdigt oxychlorid blev fjernet i vakuum under anvendelse af en rotationsfordamper. Den brune sirupagtige rest blev opløst i 1500 ml toluen, behandlet med 500 ml af en blanding af is og vand og omrørt i 30 min. Toluenlaget blev skilt fra, vasket to gange med 200 ml vand og tørret med vandfrit magnesiumsulfat. Efter fjernelse af tørringsmidlet ved filtrering blev filtratet inddampet i vakuum under anvendelse af en rotationsfordamper til opnåelse af det rå iminochlorid, som et lysegult, fast stof: 115,15 g (92,6% udbytte), smeltepunkt 106-108°C.
- 25
- 30 Det ovenfor nævnte iminochlorid, 114,0 g (0,464 mol) og 1000 ml xylen blev anbragt i en 3 l's trehalset rundbundet kolbe udstyret med en mekanisk omrører, tilbagesvaler med nitrogenindløb og en varmekappe. Den resulterende gule opløsning blev behandlet med 161,7 g (0,928 mol) 1-(2-hydroxyethoxy)ethylpiperazin og skyllet med 200 ml xylen. Reaktionsblandingen blev opvarmet ved forsigtig tilbagesvaling i 30 timer, under hvilket tidsrum der begyndte at udskilles en brun olie. Reak-
- 35

tionsblandingen blev afkølet til stuetemperatur. Tyndtlagskromatografianalyse (TLC) (silicagel, methanol : methylenchlorid (1:9), ultraviolet lys og jodpåvisning) viste fuldstændigt forbrug af iminochloridet og nærværelsen af det ønskede produkt med $R_f=0,5$ (ca). Blandingen blev behandlet med 700 ml 1 normal (1N) natriumhydroxid og 700 ml diethylether. Lagene blev adskilt og den vandige fase blev ekstraheret en gang med 500 ml diethylether. Det forenede etherekstrakt blev behandlet med 400 ml 1N saltsyre. Det sure ekstrakt blev behandlet portionsvis med fast natriumcarbonat til opnåelse af en brun olie, som blev ekstraheret fire gange med 400 ml methylenchlorid. Disse methylenchloridekstrakter blev forenet og tørret med vandfrit magnesiumsulfat. Tørringsmidlet blev fjernet ved filtrering og filtratet blev indampet i vakuum under anvendelse af en rotationsfordamper til opnåelse af det rå produkt som en viskos ravgul olie i en mængde på 194,5 g, som blev rensat ved flashkromatografi på følgende måde:

Råproduktet blev i et minimum af methylenchlorid påført en 8,9 cm x 50,8 cm søjle af silicagel pakket i methylenchlorid. Søjlen blev elueret under nitrogentryk med portioner af methylenchlorid på hver 4 l, og 2%, 4% og 6% methanol:methylenchlorid (henholdsvis 2:98, 4:96, 6:94), mens der blev opsamlet fraktioner på 250 ml. Disse fraktioner blev målt ved hjælp af TLC (betingelser som anført nedenfor). Titelproduktet begyndte at blive elueret med 4% methanol:methylenchlorid (4:96). Kombinationen af de rene fraktioner og fjernelse af opløsningsmidlet i vakuum gav 138,7 g (77,7% udbytte) titelprodukt. TLC under anvendelse af silicagel, methanol:methylenchlorid (1:9) med ultraviolet lys (u.v.) og jodpåvisning viste en enkelt forbindelse $R_f=0,5$. Analyse beregnet for

$C_{21}H_{25}N_3O_2S$: C, 65,77; H, 6,57; N, 10,75

fundet: C, 65,25; H, 6,52; N, 10,62

Eksempel 2

11-(4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyldibenzo[b,f][1,4]thiazepin, hydrochloridsalt

5 En portion på 10,0 g (26 mmol) af et produkt fremstillet ved fremgangsmåden ifølge eksempel 1 blev opløst i 40 ml ethanol, behandlet med 30 ml af en mættet ethanolisk hydrogenchloridopløsning og omrørt indtil der fremkom en uklarhed (ca. 20 min). Den heterogene opløsning blev derefter sat til 500 ml diethylether under omrøring. Det resulterende hvide, krystallinske salt blev opsamlet ved filtrering, vasket med diethylether og tørret i vakuum i en tørrepistol over tilbagesvalingskogende ethanol til opnåelse af den i overskriften angivne forbindelse i en mængde på 10,7 g med smeltepunkt 218-219°C.

15 Analyse beregnet for:

$C_{21}H_{25}N_3O_2S \cdot 2HCl$: C, 55,26; H, 5,96; N, 9,20

fundet: C, 55,17; H, 6,00; N, 9,07

Eksempel 3

11-(4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyldibenzo[b,f][1,4]thiazepin, maleat

25 En portion af et produkt fremstillet ved fremgangsmåden i eksempel 1 på 3,6 g (9,38 mmol) blev opløst i 25 ml ethanol og behandlet med 1,08 g (9,38 mmol) maleinsyre. Denne blanding blev opvarmet under omrøring indtil opløsning var fuldstændig og henstod til afkøling til stuetemperatur. Tilsætning af diethylether resulterede i et præcipitat, som blev opsamlet ved 30 filtrering, vasket med diethylether og tørret i vakuum i en tørrepistol over tilbagesvalingskogende ethanol til opnåelse af titelforbindelsen i en mængde på 4,2 g med et smeltepunkt på 129-130°.

35 Analyse beregnet for:

$C_{21}H_{25}N_3O_2S \cdot C_4H_4O_4$: C, 60,10; H, 5,85; N, 8,41

fundet: C, 60,08; H, 5,85; N, 8,36

Eksempel 411-(4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyldibenzo[b,f]
[1,4]thiazepin, hemifumarat

5 En portion af et produkt fremstillet ved fremgangsmåden fra
eksempel 1 på 2,1 g (5,47 mmol) blev opløst i 20 ml ethanol og
behandlet med 0,67 g (5,7 mmol) fumarsyre. Efter opvarmning
blev fuldstændig opløsning bevirket i få minutter, hvorefter
10 saltet begyndte at krystalliseres. Efter en time ved stuetem-
peratur blev det resulterende faste stof opsamlet ved filtre-
ring og tørret i vakuum i en tørrepistol over tilbagesvalings-
kogende ethanol til opnåelse af titelforbindelsen i en mængde
på 2,4 g med smeltepunkt 172-173°.

Analyse beregnet for:

15 $C_{21}H_{25}N_3O_2S \cdot 0.5C_4H_4O_4$: C, 62,57; H, 6,16; N, 9,51
fundet: C, 62,15; H, 6,19; N, 9,25

Eksempel 5-8

20 En række undersøgelser anses for at vise antidopaminerg virk-
ning af en forbindelse og/eller som værende forudsigende for
antipsykotisk virkning i pattedyr. I disse undersøgelser blev
en forbindelse med formlen II i form af et salt (f.eks. som
beskrevet i eksempel 2) anvendt. Alle doser i tabellerne er
25 udtrykt som fri base.

Eksempel 5Apomorfin-induceret klatring hos mus

30 Denne undersøgelse er blevet beskrevet af Ther og Schramm
[Arch. int. Pharmacodyn., 138: 302 (1962), Peuch, Simon og
Boissier, Eur. J. Pharm., 50: 291 (1978)]. Mus som indgives en
passende dosis apomorfin (en dopaminagonist) vil klatre på
væggene i et bur eller anden egnet konstruktion og forblive på
35 eller nær toppen i 20 til 30 min. Ubehandlede mus vil derimod
lejlighedsvis klatre op og derefter klatre ned. Apomorfin-
behandlede mus' overdrevne klatring kan modvirkes ved i for-
vejen at behandle med dopaminblokkere. Antagonismen af apomor-

fin-induceret klatring hos mus er derfor en indikation af midlets mulige dopaminblokerende virkning. Da dopaminblokkere typisk er antipsykotiske midler, anses undersøgelsen for at være bevis for midlets mulige antipsykotiske virkning. Bæreren selv [0,5% vægt/vol. hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), 0,1% vægt/vol. polyoxyethylen-(20)-sorbitanmonooleat (Tween 80) og destilleret vand] eller bæreren sammen med forsøgsforbindelsen ifølge den foreliggende opfindelse blev indgivet oralt til 20 mus i trindelte doser. Efter 30 min blev apomorfin, HCl administreret subcutant i 1,25 mg/kg og musene blev anbragt i bure, der indeholdt 28 horisontale trin, hvorpå musene kunne klatre. 13 min senere blev de bedømt for klatring. Klatringspointet var gennemsnittet af det højeste og laveste trin, på hvilket musen klatrede i løbet af en tidsperiode på 1 min fra det 13. til 14. min efter indgivelse af apomorfin. Resultaterne for mus, der har fastet i 24 timer, er anført i tabel 1. Forbindelsen ifølge opfindelsen antagoniserede klatring, hvilket resultat forudsiger antipsykotisk virkning.

Tabel 1

Forsøgsforbindelsen	Dosis (mg/kg i.p.)	Gennemsnitlige klatringspoint
Bærer	-	24
formel II (HCl-salt)	10	24
formel II (HCl-salt)	20	15
formel II (HCl-salt)	40	2
formel II (HCl-salt)	80	0

Eksempel 6

Antagonisme af apomorfin-induceret hyperaktivitet hos rotter

Denne undersøgelse er blevet beskrevet af Swerdlow og Koob [Pharmacol. Biochem. and Behav., 23: 303 (1985)]. Rotter, som indgives amfetamin i en moderat dosis, bliver hyperaktive. Hyperaktiviteten kan vare i flere timer, og kan måles på forskellige måder, f.eks. ved at tælle det antal gange, rotten går fra en ende af en lang gyde til den anden ende. Det fysio-

logiske grundlag for amfetamin-induceret hyperaktivitet menes at være frigivelsen af overskydende mængder af dopamin i hjernen. Hyperaktiviteten hos amfetamin-behandlede rotter kan antagoniseres (modvirkes) ved behandling med dopamin-blokkere i forvejen. Antagonismen af amfetamin-induceret hyperaktivitet hos rotter er derfor en indikation af midlets mulige dopamin-blokerende virkning og mulige antipsykotiske virkning. Forbindelsen ifølge den foreliggende opfindelse i form af HCl-saltet eller bæreren (bærer som defineret i eksempel 5) blev administreret oralt til 20 rotter, og amfetamin blev derefter injiceret intraperitonalt. Aktivitet (gang frem og tilbage i en lang gyde) blev registreret i to timer. Aktivitetspointene er anført i tabel 2. Forbindelsen ifølge den foreliggende opfindelse antagoniserede hyperaktiviteten, hvilket resultat forudsiger antipsykotisk virkning.

Tabel 2

Antagonisme af amfetamin-induceret hyperaktivitet hos rotter

Forsøgsforbindelse	Dosis (mg/kg p.o.)	Aktivitetspoint (0-2 timer) (gennemsnitlig antal krydsninger af gydes centerlinie)	
Bærer		148	
formel II (HCl-salt)	10	118,3	p < 0.05
formel II (HCl-salt)	20	92,4	p < 0,0005
formel II (HCl-salt)	40	64,3	p < 0,0005
formel II (HCl-salt)	80	39,8	p < 0,0005

Eksempel 7

Forsøgsforbindelsens virkning på rottestriatale koncentrationer af dihydroxyphenyleddikesyre(DOPAC) og homovanillinsyre(HVA)

Blandt de forskellige farmakologiske virkninger af antipsykotiske midler er deres virkning som dopaminantagonister i hjernen blevet omfattende undersøgt. Forøgelse af dopaminmetabolisme (dihydroxyphenyleddikesyre og homovanillinsyre (DOPAC og HVA)) ved hjælp af antipsykotiske midler er blevet tilskrevet en blokade af dopaminreceptorer [A. Carlson og M. Lind-

qist, Acta. Pharmac. Tox., (1963) 20: 140]. Virkningerne af en forbindelse ifølge opfindelsen på DOPAC- og HVA-koncentrationer i rotestriatummet blev målt ved hjælp af HPLC under anvendelse af elektrokemisk påvisning i overensstemmelse med metoden beskrevet af Saller og Salama [J. Chromatography, (1984) 309: 287]. En forbindelse med formel II (HCl-salt) blev suspenderet i bæreren (som defineret i eksempel 5) og indgivet intraperitonealt (i.p.) til otte Sprague Dawley-rotter med de følgende resultater.

Forsøgs- forbindelse	Dosis (mg/kg i.p.)	% Kontrol	
		DOPAC	HVA
formel II (HCl-salt)	10	145	140
formel II (HCl-salt)	20	220	210
formel II (HCl-salt)	40	300	260

Eksempel 8

Betinget undgåelsesrefleks hos dødningehovedaber

Den betingede undgåelsesrefleksundersøgelse er blevet beskrevet af Herz, A. Int. Rev. Neurobiol., (1960), 2: 229-277. I denne undersøgelse gives en advarende stimulering i 5 sek. Aberne trænes til at trykke på en stang for at afbryde advarselssstimulusen og derved undgå, at der gives elektriske chok med 1/sek i 10 sek, som ville begynde ved afslutningen af advarselssstimulusen. Hvis der ikke er nogen reaktion under advarselssstimulusen (ingen undgåelsesreaktion) og chokene begynder, stopper en reaktion chokene under chokene. Forsøg af denne type gentages hvert min i seks timer. Antipsykotiske lægemidler frembringer en betydelig reduktion i reaktioner på advarselssstimulusen. En forbindelse ifølge opfindelsen med formel II (HCl-salt) blev indgivet oralt, og den betingede undgåelsesrefleksundersøgelse blev udført. Den anvendte bærer var som defineret i eksempel 5. Resultaterne er anført i tabel 3. Forbindelsen ifølge den foreliggende opfindelse frembragte en betydelig reduktion af undgåelsesreaktioner, hvilket resultat forudsiger antipsykotisk virkning.

Tabel 3Betinget undgåelsesrefleks i dødningehovedaber

5	Forsøgs- <u>forbindelser</u>	Dosis <u>(mg/kg p.o)</u>	Antal aber, der opnår 75% (eller færre) undgåelsesre- <u>aktioner/antal undersøgt</u>
	bærer	-	0/20
	formel II (HCl-salt)	5	0/4
10	formel II (HCl-salt)	10	15/20
	formel II (HCl-salt)	20	19/20

Eksempel 9

15 Undersøgelse for fremkaldelse af akut dystoni, akut dyskinesi
og tardiv dyskinesi

En undersøgelse, der forudsiger, hvorvidt et muligt antipsyko-
tisk lægemiddel vil frembringe ufrivillige bevægelser af den
type, der er beskrevet i denne ansøgning, såsom akut dystoni
20 og akut dyskinesi, foretages på en haloperidol-sensibiliseret
cebusabe, som ikke i forvejen er blevet underkastet forsøg.
Sådanne undersøgelser er beskrevet af Barany, Haggstrom og
Gunne, Acta Pharmacol. et Toxicol. (1983), 52:86, J. Liebman
og R. Neale, Psychopharmacology, (1980), 68: 25-29; og B.
25 Weiss og S. Santelli, Science (1978), 200: 799-801. (Se også
en diskussion af forsøgsresultater i A. Gunne og S. Barany
Psychopharmacology (1979), 63: 195-198). Antipsykotiske læge-
midler, som vides at frembringe tardiv dyskinesi i skizofrene
patienter, frembringer også akut dyskinetiske og dystoniske
30 reaktioner i den haloperidol-sensibiliserede cebusabe. Cloza-
pin, det eneste antipsykotiske lægemiddel, for hvilket der
ikke er blevet beskrevet nogen tardiv dyskinesi, frembringer
ikke en dyskinetisk reaktion i sensibiliserede cebusaber. For-
bindelsen med formel II, clozapin, thioridazin eller haloperi-
35 dol blev hver oralt administreret til sensibiliserede cebus-
aber. Aberne blev derefter iagttaget i de bur, hvor de hører
hjemme, kontinuerligt i otte timer, og der blev noteret fore-
komst af dyskinetiske reaktioner. Resultaterne er anført i ta-

bel 4. Forbindelsen ifølge den foreliggende opfindelse udviser betydelig færre dyskinetiske og dystoniske reaktioner sammenlignet med de kendte dyskinetiske lægemidler haloperidol eller thioridazin. Ud over at frembringe færre reaktioner, var intensiteten af reaktionerne, der blev frembragt af forbindelsen ifølge opfindelsen, lavere end den af thioridazin og haloperidol. F.eks. frembragte 20 mg/kg p.o. af forbindelsen ifølge den foreliggende opfindelse reaktioner i to ud af tretten aber. En af disse reaktioner var imidlertid ekstremt svag, idet den kun varede ca. 5 min. Reaktionen ved 10 mg/kg var også svag, idet den kun varede ca. 20 sek. I modsætning hertil varede reaktionerne frembragt af thioridazin eller haloperidol typisk flere timer og var af moderat eller høj intensitet.

Tabel 4

Dyskinetiske reaktioner hos sensibiliserede cebus-aber

	Forsøgs-	Dosis	Antal aber med dyskinetiske reaktioner/antal undersøgt
20	<u>forbindelse</u>	<u>(mg/kg p.o.)</u>	<u>undersøgt</u>
	haloperidol	1,0	13/13
	thioridazin	10	11/13
	clozapin	10	0/1
	clozapin	20	0/13
25	clozapin	40	0/11
	clozapin	60	0/5
	formel II (HCl-salt)	2,5	0/13
	formel II (HCl-salt)	5	1/13
30	formel II (HCl-salt)	10	1/13
	formel II (HCl-salt)	20	2/13
	formel II (HCl-salt)	40	0/4

Eksempel 10

(a) 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperaziny]-dibenzo
[b,f][1,4]thiazepin. (Formel II)

5 11-piperazinyldibenzo[b,f][1,4]thiazepindihydrochlorid (25
mmol), natriumcarbonat (150 mmol), natriumjodid (1 mmol) og
2-chlorethoxyethanol (27 mmol) blev forenet sammen i n-propa-
nol (60 ml) og N-methylpyrrolidon (15 ml). Reaktionsblandingen
blev opvarmet til tilbagesvaling i 24 timer. Ethylacetat (75
10 ml) blev tilsat og reaktionsblandingen vasket med vand (2 x
250 ml). Den organiske fase blev tørret over magnesiumsulfat
og opløsningsmidlet fjernet i vakuum til opnåelse af en olie.
Olien blev opløst i ethanol og behandlet med fumarsyre (14
mmol). Produktet var isoleret som hemi-fumarsaltet i et ud-
15 bytte på 78% med et smeltepunkt på 172-173°.

Thiazepinderivatet, der blev anvendt som et udgangsmateriale,
blev fremstillet på følgende måde:

20 (b) 11-piperazinyldibenzo[b,f][1,4]thiazepin.

Piperazin (1,7 mol) blev opløst i varm toluen (ca. 50°C) (750
ml) og 11-chlor-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin blev tilsat. Reak-
tionsblandingen blev opvarmet til tilbagesvaling og holdt ved
denne temperatur i 5 timer. Efter afkøling til omgivelsernes
25 temperatur blev reaktionsblandingen filtreret til fjernelse af
piperazinhydrochlorid og den organiske fase blev vasket flere
gange med vand til fjernelse af overskydende piperazin. Den
organiske fase blev tørret over magnesiumsulfat og efter fil-
trering blev opløsningsmidlet fjernet i vakuum til opnåelse af
30 produktet som en olie. Olien blev opløst i ethanol og behand-
let med en opløsning af hydrogenchlorid i ethanol.

11-piperazinyldibenzo[b,f][1,4]thiazepin blev isoleret som
dihydrochloridsaltet i et udbytte på ca. 88%.

(c) 11-chlor-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin

En 2 l rundbundet kolbe udstyret med en magnetisk omrørerstang og en tilbagesvaler med en nitrogentilførelse blev påfyldt 115,0 g (0,506 mol) dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11(10-H)on, 700 ml (7,5 mol) phosphorholdigt oxychlorid og 38,0 g (0,313 mol) N,N-dimethylanilin. Den grå suspension blev opvarmet til forsigtig tilbagesvaling under anvendelse af en varmekappe. Efter 6 timers opvarmning fik den resulterende ravfarvede opløsning lov til at afkøle til stuetemperatur (fra. ca. 18-25°C), og blev analyseret ved hjælp af tyndtlagskromatografi (TLC) under anvendelse af silicagelplader, fremkaldelse med ether-hexan (1:1) og påvisning med ultraviolet lys. Analyse viste det ønskede iminoklorid $R_f=0,70$, og fraværelse af udgangslactam.

Overskydende phosphorholdigt oxychlorid blev fjernet i vakuum under anvendelse af en rotationsfordamper. Den brune sirupagtige rest blev opløst i 1500 ml toluen, behandlet med 500 ml af en is-vand-blanding og omrørt i 30 min. Toluenlaget blev skilt fra, vasket to gange med 200 ml vand og tørret med vandfrit magnesiumsulfat. Efter fjernelsen af tørringsmidlet ved filtrering blev filtratet indampet i vakuum under anvendelse af en rotationsfordamper til opnåelse af det rå iminoklorid som et lysegult fast stof i en mængde på 115,15 g (92,6% udbytte) med et smeltepunkt på 106-108°.

(d) dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11(10H)on.

Polyphosphorsyre (1,2 mol) blev opvarmet ved 65°C og phenyl-2-(phenylthio)-phenylcarbammat (0,16 mol) blev tilsat under omrøring. Reaktionsblandingen blev opvarmet til 100°C $\pm$ 5°C og holdt ved denne temperatur i 6 timer. Reaktionsblandingen blev afkølet til ca. 80°C og vand (1,5 l) blev langsomt tilsat. Efter afkøling til omgivelsernes temperatur blev produktet filtreret fra som et off-white fast stof, vasket sparsomt med acetone og tørret. Udbyttet var ca. 87%.

(e) phenyl-2-(phenylthio)phenylcarbamat.

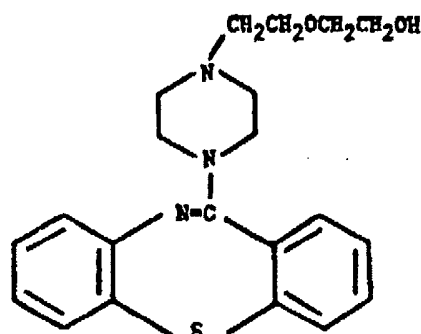
2-amino-diphenylsulfid (0,4 mol) blev opløst i toluen (500 ml) og kølet til 5°C. Phenylchlorformat (0,24 mol) i toluen (50 ml) blev langsomt tilsat til den omrørte opløsning i løbet af 1 time. Da tilsætningen var færdig, blev der påbegyndt en samtidig tilsætning af phenylchlorformat (0,24 mol) i toluen (50 ml) og en vandig opløsning af natriumhydroxid (0,3 mol) og natriumcarbonat (0,35 mol) (200 ml).

Efter afslutning af tilsætningen blev reaktionsblandingen omrørt i 1 time. Den vandige fase blev fjernet og den organiske fase blev vasket med fortyndet saltsyre. Den organiske fase blev tørret over magnesiumsulfat. Efter filtrering blev toluenen fjernet i vakuum. Omkrystallisation af resten ud fra hexan gav urethanen i et udbytte på ca. 90%.

Biologisk sammenligning mellem forbindelsen ifølge opfindelsen og repræsentative forbindelser kendt fra US 3.539.573 (Schmutz et al.) og US 4.097.597 (Horrom et al.)

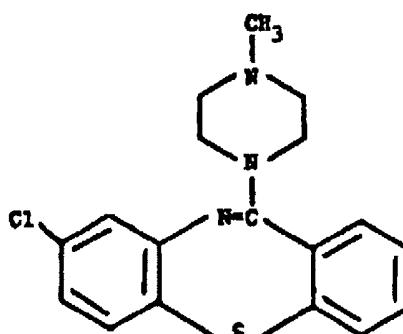
Apomorphin-induceret klatring hos mus

Denne prøve gennemførtes på samme måde som beskrevet i eksempel 5. De undersøgte forbindelser er følgende:

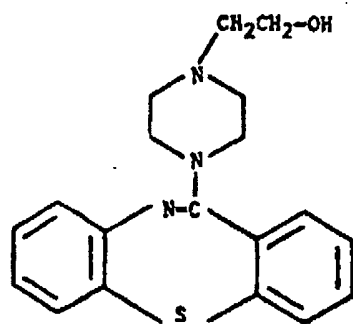


Formel II

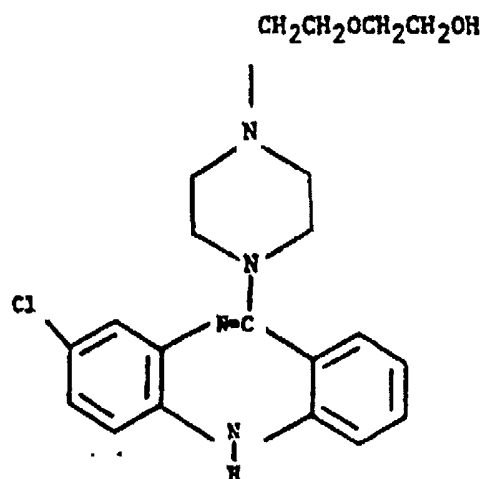
(Forbindelsen ifølge opfindelsen)



Schmutz A



Schmutz B



Horrom

Forbindelsen Schmutz A er 8-chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenzo[b,f]-[1,4]thiazepin, der er vist i spalte 10, linje 36-37 i US 3.539.573. Schmutz B er forbindelsen 11-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]thiazepin (forbindelsen ifølge US 3.539.573, eksempel 93); Horrom er 8-chlor-11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]-5H-dibenzo[b,e](1,4)diazepin (beskrevet som eksempel 1 i US 4.097.597).

Resultaterne for mus, der har fastet i 24 timer, er vist i tabel 5.

Tabel 5

	Forsøgsforbindelsen	Dosis (mg/kg i.p.)	Klatringspoint	Kommentarer
5	Vehikel	-	24	Potentielt antipsykotisk middel til mennesker
	Formel II	10	24	
	Formel II	20	15	
	Formel II	40	2	
	Formel II	80	0	
10	Vehikel	-	19,8	Inaktiv
	Schmutz A	80	17,7	
15	Vehikel	-	24	Potentielt antipsykotisk middel til mennesker
	Schmutz B	10	24	
	Schmutz B	20	6	
	Schmutz B	40	1	
	Schmutz B	80	1	
	Vehikel	-	25	Potentielt antipsykotisk middel til mennesker
	Horrom	10	19,5	
	Horrom	20	13,3	
	Horrom	40	3,6	

20 Undersøgelse for fremkaldelse af akut dysdoni, akut dyskinesi og tardiv dyskinesi

Denne undersøgelse gennemførtes som beskrevet i eksempel 9. Resultaterne er vist i tabel 6.

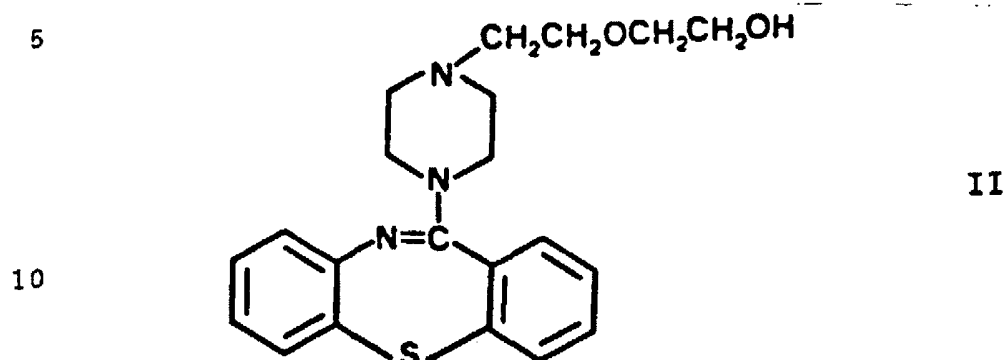
Tabel 6

Behandling	Dosis (mg/kg) p.o.	Antal aber med dyskinetiske reaktioner/antal aber - kommentarer	
Formel II	2,5	0/13	Sandsynligvis lav eller ingen dyskinetisk virkning hos mennesker
	5	1/13	
	10	1/13	
	20	2/13	
	40	0/4	
Schmutz A	-	Ikke afprøvet, da denne forbindelse var inaktiv ved museprøve for potentielle antipsykotiske midler	
Schmutz B	10	2/3	Potentiale som dyskinetisk middel hos mennesker
Horrom	40	3/6	Potentiale som dyskinetisk middel hos mennesker

Resultaterne i tabel 5 viser, at Schmutz A ikke udviste antipsykotisk adfærd ved museklatreprøven; resultaterne i tabel 5 og 6 viser tilsammen, at Schmutz B, Horrom og formel II (dvs. forbindelsen ifølge opfindelsen) hver udviste potentiale som antipsykotiske midler ved museklatreprøven; at Schmutz B og Horrom udviste signifikant sandsynlighed for fremkaldelse af dyskinesi hos sensibiliseret cebus-abe, men at formel II udviste en betydeligt nedsat sandsynlighed for fremkaldelse af dyskinesi.

PATENTKRAV

1. Dibenzothiazepinforbindelse, kendet og tegnet ved formlen (II)



eller et salt deraf.

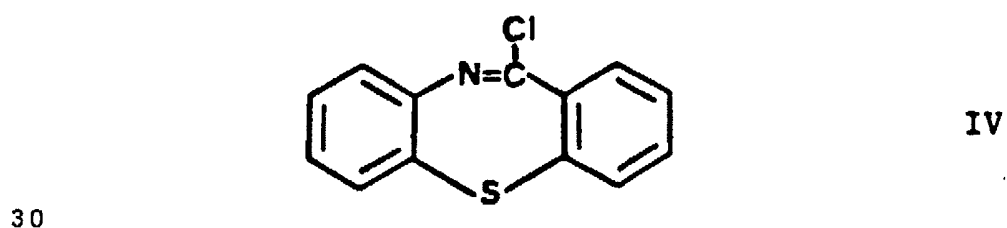
2. Forbindelse ifølge krav 1, kendet og tegnet ved, at den er i form af et farmaceutisk acceptabelt salt.

3. Forbindelse ifølge krav 1, kendet og tegnet ved, at den er i form af et hemifumaratsalt.

4. Forbindelse ifølge krav 1, kendet og tegnet ved, at den er i form af et hydrochloridsalt.

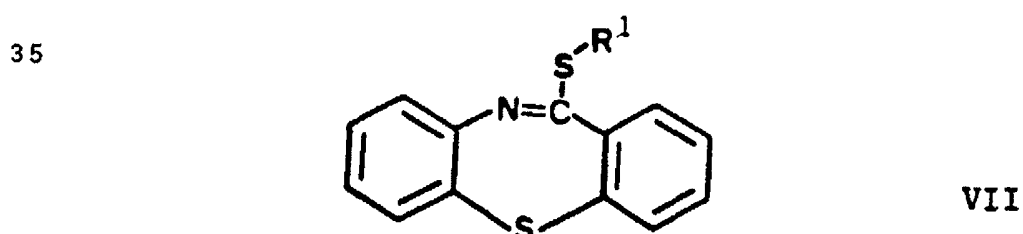
5. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse som defineret i krav 1, kendet og tegnet ved, at man

- a) omsætter et iminoklorid med formlen (IV)

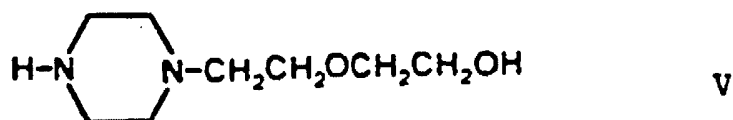


med 1-hydroxyethylpiperazin, eller

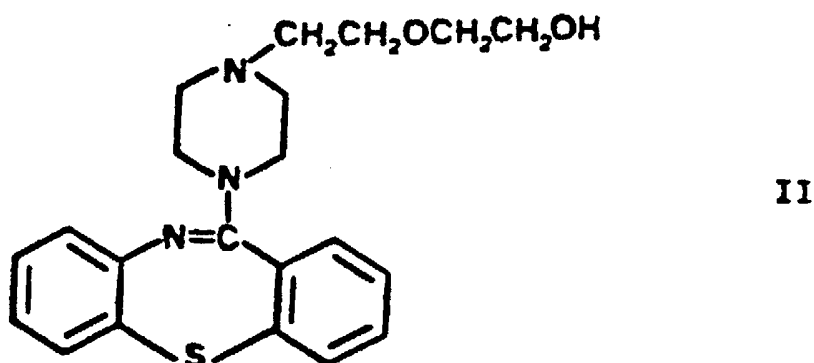
- b) omsætter en thioether med formlen (VII)



med et piperazin med formlen (V)



hvorefter man, når forbindelsen med formlen (II)



er opnået som en base og der ønskes et salt, omsætter nævnte
forbindelse med formlen (II), som er opnået i form af en base,
20 med en syre til opnåelse af et salt, og når forbindelsen med
formlen (II) er opnået som et salt og der ønskes en base, neu-
traliserer nævnte forbindelse med formlen (II), der er opnået
i form af et salt, til opnåelse af nævnte base.

25 6. Farmaceutisk præparat, k e n d e t e g n e t ved, at
det som aktiv bestanddel omfatter mindst en forbindelse med
formlen (II) eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf
sammen med en ikke-toksisk farmaceutisk acceptabel bærer eller
excipiens.