



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

236 340

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 15 11 83
(21) PV 8462-83

(51) Int. Cl.³

C 07 D 409/12

(40) Zveřejněno 17 09 84

(45) Vydáno 01 01 88

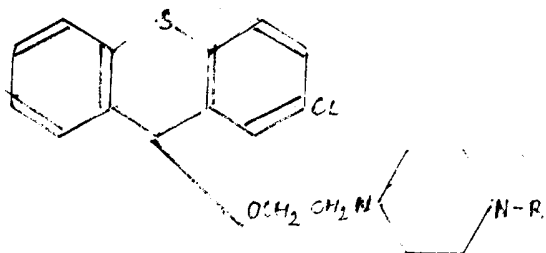
(75)
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr.ing.DrSc., BARTL VÁCLAV ing.CSc.,
JÍLEK JIŘÍ RNDr.DrSc., METYŠOVÁ JIŘINA RNDr.PhMr.CSc.,
VALCHÁŘ MARTIN RNDr.CSc., DLABAČ ANTONÍN MUDr.CSc., PRAHA,
WILDT STANISLAV RNDr., PARDUBICE

(54)

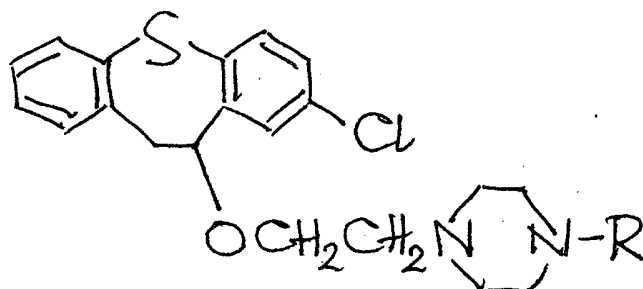
Piperazinoethylethery 10,11-dihydrodibenzo(b,f)-
thiepinové řady a jejich soli

Vynález spadá do oboru syntetických
léčiv. Jeho předmětem jsou piperazino-
ethylethery 10,11-dihydrodibenzo(b,f)-
thiepinové řady obecného vzorce I,



ve kterém R značí methyl, 2-hydroxyethyl,
3-hydroxypropyl, ethoxykarbonyl nebo atom
vodíku, a jejich soli. Látky vzorce I a
jejich soli mají vlastnosti málo toxic-
kých a mírně kataleptických neuroleptik,
což je předpokladem jejich praktického
použití v terapii schizofrenie. Látka
vzorce I se připravuje substitučními rea-
kcemi 11-(2-bromethoxy)-2-chlor-10,11-
dihydrodibenzo(b,f)thiepinu s příslušnými
piperazinovými deriváty. Látku I (R = H)
lze připravit též alkalickou hydrolýzou
příslušného karbamátu vzorce I (R = COOC₂H₅).
Získané olejovité base vzorce I se převedou
neutralizací farmakodynamicky nezávadnými
anorganickými nebo organickými kyselinami
na krystalické soli, s výhodou maleináty
nebo methansulfonáty.

Vynález se týká piperazinoethyletherů 10,11-dihydrodibenzo-(b,f)thiepinové řady obecného vzorce I



ve kterém R značí methyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, ethoxykarbonyl nebo atom vodíku, a jejich soli s farmakodynamicky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky ^{obecně} vzorce I a jejich soli jsou neuroleptiky s výhodným profilem účinku : jsou málo toxické, značně tlumivě a antiapomorfínově účinné, mírně kataleptické, intenzívně zvyšují metabolismus dopaminu ve striatu krysího mozku a jsou téměř prosté periferního adrenolytického působení. Tyto vlastnosti jsou dobrým předpokladem jejich praktického použití v terapii schizofrenie, přičemž lze u nich očekávat nižší výskyt extrapyramidových vedlejších účinků než u běžně používaných preparátů. Některé z látek podle vynálezu mají též antihistaminovou, spasmolytickou, lokálně anestetickou, antiarytmickou, anorektickou, antitusickou a antimikrobiální aktivitu, takže jejich praktická použitelnost přichází v úvahu též v terapii dalších onemocnění, jak je to dáno jmenovanými efekty. Uvedené účinky lze ověřit v testech na zvířatech, v biochemických testech a antimikrobiálních testech in vitro, jak je to dále pro jednotlivé látky konkrétně uvedeno.

2-Chlor-11-/2-(4-methylpiperazino)ethoxy/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R = CH₃) byl testován jednak ve formě

bis(hydrogenmaleinátu), jednak dimethansulfonátu. Byl testován výhradně při orálním podání a uvedené dávky jsou přepočty na bási. Akutní toxicita u myší, $LD_{50} = 354 \text{ mg/kg}$. Diskoordinační účinek v testu rotující tyčky u myší, $ED_{50} = 20,5 \text{ mg/kg}$; účinek odeznívá do 24 h. Diskoordinační účinek v testu rotující tyčky u krys, $ED_{50} = 3,4 \text{ mg/kg}$; odeznívá rovněž do 24 h. Tlumivý účinek na lokomotorickou aktivitu u myší sledovaný paprskovou metodou; D_{50} v intervalu 1 h po podání je $1,8 \text{ mg/kg}$; při podání dávky 8 mg/kg se za 24 h po podání již účinek neprojevuje. Kataleptický účinek u krys, $ED_{50} = 11,9 \text{ mg/kg}$; za 24 h $ED_{50} = 67 \text{ mg/kg}$. Antiapomorfínový účinek u krys vůči stereotypiím; $D_{50} = 32,6 \text{ mg/kg}$ (dávka 80 mg/kg má efekt ještě za 24 h po aplikaci). V dávce $2,5 \text{ mg/kg}$ neovlivňuje toxicitu adrenalinu u myší a v dávce 50 mg/kg neovlivňuje toxicitu noradrenalinu u krys (toto je výrazná výhoda před neuroleptiky typu chlorpromazinu, perfenazinu a chlorothepinu, které v těchto dávkách působí již výrazně adrenolyticky). V dávce 80 mg/kg vyvolává výrazné zvýšení koncentrace kyseliny homovanilové ve striatu krysího mozku, které v plné míře přetrvává i v 24 h intervalu : za 3 h zvýšení na 1023 % vůči kontrole, za 24 h na 1465 %. Dávka 5 mg/kg zvyšuje hladinu kyseliny homovanilové v 3 h intervalu na 392 %. V koncentracích 50 až $100 \mu\text{g/ml}$ působí látka inhibičně vůči růstu těchto mikroorganismů v testu in vitro : Streptococcus β -haemolyticus, Staphylococcus pyogenes aureus, Escherichia coli a Trichophyton mentagrophytes.

2-Chlor-11-(2-/4-(2-hydroxyethyl)piperazino/ethoxy)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) byl testován jednak ve formě bis(hydrogenmaleinátu), jednak dimethansulfonátu. Akutní toxicita u myší, $LD_{50} = 233 \text{ mg/kg p.o.}$, 50 mg/kg i.v. . Diskoordinační účinnost v testu rotující tyčky u myší, $ED_{50} = 25 \text{ mg/kg p.o.}$; účinek odeznívá do 48 h po podání. Diskoordinační účinek v témže testu u krys, $ED_{50} = 1,2 \text{ mg/kg p.o.}$; za 24 h $ED_{50} = 4,9 \text{ mg/kg p.o.}$. Tlumivý účinek na lokomotorickou aktivitu myší v paprskovém testu v 1 h intervalu, $D_{50} = 1,9 \text{ mg/kg p.o.}$; za 24 h působí statisticky významně tlumivě dávka 5 mg/kg p.o. . Látka vykazuje značný antagonistický účinek vůči apomorfínovým stereotypiím u krys, $D_{50} = 1,6 \text{ mg/kg p.o.}$; do 24 h účinek odeznívá. Kataleptický účinek u krys, $ED_{50} = 11,9 \text{ mg/kg p.o.}$; účinek doznívá do 24 h. V dávkách 2,5, 5,0, 10 a 25 mg/kg p.o. mírně

a bez vztahu k podané dávce antagonisuje toxicitu adrenalinu u myší. V dávkovém rozmezí 5 až 50 mg/kg p.o. neovlivňuje toxicitu noradrenalinu u krys. Adrenolytické působení této látky je tedy rovněž minimální. V dávce 5 mg/kg p.o. za 3 h po podání zvyšuje hladinu kyseliny homovanilové ve striatu krysího mozku na 570 % vůči kontrole. V koncentracích 0,1 až 0,5 % vykazuje lokálně anestetický účinek na rohovce králičího oka. V intravenózní dávce 10 mg/kg vyvolává krátkodobé a hluboké poklesy krevního tlaku u normotensních krys. V koncentracích 10 μ g/ml tlumí kontrakce izolovaného krysího duodenu vyvolávané standardními dávkami acetylcholinu a chloridu barnatého na 50 %. V dávce 10 mg/kg s.c. vykazuje antihistaminový účinek na morčatech (chrání 50 % zvířat před letálním efektem dávky 5 mg/kg intrajugulárně podaného histaminu). V dávkách 0,5 až 1,0 mg/kg s.c. prodlužuje trvání thiopentalového spánku u myší na dvojnásobek kontrolní hodnoty. V dávkách 1 až 5 mg/kg i.v. má antiamfetaminový účinek (chrání 100 % zvířat před letálním účinkem standardní dávky amfetaminu). V dávce 10 až 50 mg/kg p.o. vykazuje anorektický účinek (snižuje příjem potravy u myší o 50 %). V koncentracích 25 až 100 μ g/ml působí inhibičně in vitro vůči těmto mikroorganismům : *Streptococcus β -haemolyticus*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus pyogenes aureus* a *Trichophyton mentagrophytes*.

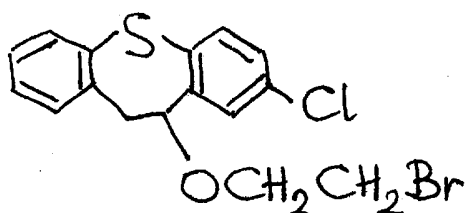
2-Chlor-11-(2-/4-(3-hydroxypropyl)piperazino/ethoxy)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) byl testován ve formě bis(hydrogenmaleinátu). Akutní toxicita u myší, LD_{50} = 526 mg/kg p.o., 50 mg/kg i.v. Diskoordinální účinek u myší v testu rotující tyčky, ED_{50} = 19 mg/kg p.o. (účinek odeznívá do 24 h). Tlumivý účinek na lokomotorickou aktivitu myší při použití paprskové metody, D_{50} = 4,3 mg/kg p.o. Antiapomorfinový účinek u krys vůči stereotypiím, D_{50} = 4,1 mg/kg p.o. Kataleptický účinek u krys, ED_{50} = 15,5 mg/kg p.o. V dávce 25 mg/kg vykazuje jen náznak antagonistického účinku vůči letálnímu působení adrenalinu u myší. Podobný efekt má dávka 50 mg/kg u krys vůči toxicitě noradrenalinu. V dávce 5 mg/kg p.o. ve 3. hodině po podání zvyšuje hladinu kyseliny homovanilové ve striatu krysího mozku na 392 %. V dávce 10 mg/kg s.c. vykazuje antihistaminový účinek u morčat. V dávkách 1 až 2,5 mg/kg i.v. signifikantně prodlužuje trvání thiopentalového spánku u myší. V dávkách 1 až 5 mg/kg i.v. má účinek antiamfetaminový. V dávce 50 mg/kg p.o. tlumí kašel

u morčat (snižuje počet záchvatů kašle vyvolávaného aerosolem kyseliny citronové na 50 % kontrolní hodnoty). V koncentracích 50 až 100 $\mu\text{g/ml}$ působí inhibičně in vitro vůči těmto mikroorganismům : Streptococcus β -haemolyticus, Streptococcus faecalis, Staphylococcus pyogenes aureus a Trichophyton mentagrophytes.

2-Chlor-11-/2-(4-ethoxykarbonylpiperazino)ethoxy/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R = COOC_2H_5) byl testován ve formě hydrogenmaleinátu. Akutní toxicita u myší, LD_{50} = 2500 mg/kg p.o. Na rotující tyčce vyvolává ataxii u myší v dávkách 100 až 300 mg/kg p.o. V těchto dávkách působí hypothermicky u krys a prodlužuje thiopentalový spánek u myší na dvojnásobek kontrolní hodnoty. Rovněž v těchto dávkách signifikantně snižuje spontánní motilitu myší. Antiamfetaminový účinek byl zaznamenán v dávkách 50 až 100 mg/kg p.o.

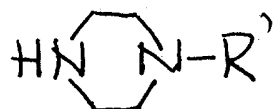
2-Chlor-11-/2-(1-piperazinyl)ethoxy/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R = H) byl testován ve formě bis(hydrogenmaleinátu). Akutní toxicita u myší, LD_{50} = 2000 mg/kg p.o. V testu rotující tyčky u myší vyvolává ataxii v dávce 300 mg/kg p.o. V dávkách 100 až 300 mg/kg p.o. prodlužuje trvání thiopentalového spánku u myší na dvojnásobek kontrolní hodnoty. V dávkách 50 až 100 mg/kg p.o. vykazuje antiamfetaminový účinek u myší. V těchto dávkách má antiarytmický účinek u krys (statisticky signifikantně prodlužuje latenci ventrikulárních extrasystol vyvolávaných akonitem). V koncentracích 50 až 100 $\mu\text{g/ml}$ působí inhibičně in vitro vůči těmto mikroorganismům : Streptococcus β -haemolyticus, Streptococcus faecalis, Staphylococcus pyogenes aureus, Escherichia coli, Proteus vulgaris a Trichophyton mentagrophytes.

Základním postupem, kterým lze připravit látky (vzorce I podle tohoto vynálezu, je substituční reakce 11-(2-bromethoxy)-2-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu vzorce II



s piperazinovými deriváty obecného vzorce III,

236 340



(III)

ve kterém R' značí methyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl nebo ethoxykarbonyl. Tyto substituční reakce lze provádět buď zahříváním s přebytkem piperazinového derivátu na 100°C , přičemž tento piperazinový derivát slouží jako reakční komponenta, dále jako kondenzační činidlo a konečně též jako reakční médium. Substituční reakce lze též provést v dimethylformamidu za přítomnosti uhličitanu draselného při 100°C . Výchozí bromderivát vzorce II je látkou novou, jejíž příprava je popsána v příkladu. Látka vzorce I, kde $\text{R} = \text{H}$ se získá hydrolyzou karbamátu vzorce I ($\text{R} = \text{COOC}_2\text{H}_5$) vroucím alkoholickým hydroxidem draselným. Konečné base I jsou vesměs olejovité a lze je čistit ve formě krystalických maleinátů, které jsou jen mírně ve vodě rozpustné. Neutralizací basí, uvolněných z maleinátů alkalisací, kyselinou methansulfonovou lze připravit krystalické methansulfonáty, které jsou ve vodě výborně rozpustné.

Popisované produkty ^{obecně} vzorce I, jejich soli, jakož i meziprodukt vzorce II jsou látky nové, jejichž identita byla zajištěna pomocí analýz i spekter. Podrobnosti provedení přípravy látek vzorce I jsou uvedeny v následujících příkladech, jejichž účelem je ilustrovat možnosti vynálezu, avšak v žádném případě nepopisují všechny tyto možnosti vyčerpávajícím způsobem.

Příklad 1

2-Chlor-11-/2-(4-methylpiperazino)ethoxy/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, $\text{R} = \text{CH}_3$)

Směs 11,0 g 11-(2-bromethoxy)-2-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu a 11,0 g 1-methylpiperazinu se míchá a zahřívá 3 h na 100°C . Potom se směs zředí 10 ml chloroformu a roztok se vaří 2 h pod zpětným chladičem. Chloroform se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi benzen a vodu. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší uhličitánem draselným a odpaří. Získá se 10,8 g (93 %) surové olejovité base. Tato se rozpustí ve 40 ml ethanolu a roztok se neutralizuje přidávkou roztoku 6,5 g kyseliny maleinové v 60 ml ethanolu. Stáním přes noc vykristaluje 15,3 g bis(hydrogenmaleinátu), který taje při 182 až 187°C .

Zcela čistá sůl se získá krystalizací z 90% ethanolu, t.t. 197 až 200 °C. Rozkladem čistého maleinátu vodným amoniakem a extrakcí benzenem se získá čistá olejovitá base, která neutralizací kyselinou methansulfonovou ve směsi ethanolu a etheru poskytuje krystalický dimethansulfonát, tající při 164 až 166 °C (ethanol-ether).

Výchozí 11-(2-bromethoxy)-2-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)-thiepin (II) je látkou novou, která se připraví např. tímto postupem : K míchanému roztoku 25 g 8-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-olu (J.O.Jílek et al.; Collect.Czech.Chem.Comm. 33, 1831, 1968) a 18,0 g 2-bromethanolu ve 250 ml benzenu se během 30 min přikape 13,0 ml bortrifluorid-etherátu a směs se míchá ještě 45 min při teplotě místnosti. Potom se rozloží přidavkem 200 ml vody, organická vrstva se promyje vodou, vysuší uhličitane draselným a odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se získá ve výtěžku 33,7 g (96 %) jako téměř homogenní olej, který se pro další práci používá v tomto stavu. Chromatografií vzorku na neutrálním oxidu hlinitém (aktivita II) se získá zcela homogenní olejovitý produkt, přičemž ztráty činí pouze 10 %.

Příklad 2

2-Chlor-11-(2-/4-(2-hydroxyethyl)piperazino/ethoxy)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R = CH₂CH₂OH)

Směs 15,0 g 11-(2-bromethoxy)-2-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu, 6,4 g 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu, 6,4 g uhličitanu draselného a 60 ml dimethylformamidu se míchá a zahřívá 5 h na 100 °C. Po ochlazení se směs zředí 150 ml vody a extrahuje se dichlormethanem. Extrakt se promyje vodou, vysuší uhličitane draselným a odpaří. Olejovitý zbytek (16,6 g) se neutralizuje 8,8 g kyseliny maleinové ve 100 ml ethanolu a krystalizací získaný maleinát se přečistí krystalizací ze směsi 150 ml ethanolu a 15 ml vody. Získaný čistý maleinát se rozloží vodným amoniakem a čistá base (13,1 g, 76 %) se izoluje extrakcí benzenem. Neutralizací čisté base kyselinou maleinovou ve vodném ethanolu se získá krystalický bis(hydrogenmaleinát) tající při 168 až 170 °C. Analogickou neutralizací base kyselinou methansulfonovou v ethanolu se získá krystalický dimethansulfonát tající při 182 až 183 °C.

Příklad 3

236 340

2-Chlor-11-(2-/4-(3-hydroxypropyl)piperazino/ethoxy)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)

Směs 7,3 g 11-(2-bromethoxy)-2-chlor-10,11-dihydrodibenzo-(b,f)thiepinu, 3,6 g 1-(3-hydroxypropyl)piperazinu (J. Zawisza et al., Acta Pol. Pharm. 22, 477, 1965), 3,6 g uhličitanu draselného a 30 ml dimethylformamidu se míchá a zahřívá 5 h na 100 °C. Podobným zpracováním jako v předešlém příkladu se získá 10,5 g (80 %) bis(hydrogenmaleinátu) tajícího při 168 až 169 °C. Zcela čistá substance se získá krystalizací z 90% ethanolu, t.t. 170 °C.

Příklad 4

2-Chlor-11-/2-(4-ethoxykarbonylpiperazino)ethoxy/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R = COOC_2H_5)

Směs 10,0 g 11-(2-bromethoxy)-2-chlor-10,11-dihydrodibenzo-(b,f)thiepinu, 9,0 g 1-(ethoxykarbonyl)piperazinu, 8,0 g uhličitanu draselného a 50 ml dimethylformamidu se míchá 3 h při 60 °C a zpracuje podobně jako v předešlých dvou příkladech. Surový produkt se chromatografuje na sloupci 250 g neutrálního oxidu hlinitého (aktivita II). Chloroformem se eluuje nejdříve 0,9 g méně polární komponenty a potom 11,9 g (98 %) žádané olejovité base. Neutralizací kyselinou maleinovou v ethanolu se získá krystalický hydrogenmaleinát, který krystaluje ze směsi acetonu a etheru a taje při 118 až 120 °C.

Příklad 5

2-Chlor-11-/2-(1-piperaziny)ethoxy/-10,11-dihydrodibenzo-(b,f)thiepin (I, R = H)

Směs 5,3 g předešlé base (base se získá rozkladem popisovaného maleinátu vodným amoniakem a extrakcí etherem), 5,0 g hydroxidu draselného a 15 ml ethanolu se míchá a vaří 2,5 h pod zpětným chladičem (teplota lázně 120 °C). Po stání přes noc se směs zředí 50 ml vody a extrahuje benzenem. Extrakt se promyje vodou, vysuší uhličitanem draselným a odpaří. Olejovitý zbytek (3,6 g, 81 %) se rozpustí v 15 ml ethanolu a neutralizuje se roztokem 2,4 g kyseliny maleinové v 10 ml ethanolu. Stáním do druhého dne vykystaluje 4,9 g bis(hydrogenmaleinátu), který

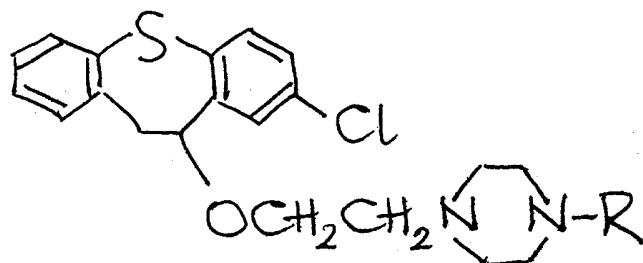
krystaluje z ethanolu a taje při 157 až 158 °C.

236 340

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

236 340

Piperazinoethylethery 10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinové řady obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R značí methyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, ethoxykarbonyl nebo atom vodíku, a jejich soli s farmakodynamicky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.