

Relationships between some physicochemical properties, pharmacokinetic parameters and pharmacological activities of tricyclic neurotropic agents

Doctoral Thesis

Author(s):

Tinani, Hari

Publication date:

1975

Permanent link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000077127>

Rights / license:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#)

Diss. ETH 5522

**RELATIONSHIPS BETWEEN SOME PHYSICOCHEMICAL
PROPERTIES, PHARMACOKINETIC PARAMETERS,
AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITIES
OF TRICYCLIC NEUROTROPIC AGENTS.**

DISSERTATION
submitted to the
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY
ZÜRICH
for the degree of Doctor of Natural Sciences

by
HARI TINANI

B. Sc., Chemistry, University of Bombay
Diploma-Chemistry, University of Berne
born 26th November, 1934
Citizen of India

Accepted on the recommendation of
Prof. Dr. J. Büchi, Referent
Prof. Dr. X. Perlia, Korreferent

Clausthal-Zellerfeld
Bönecké-Druck
1975

6. SUMMARY

6.1 In the Theoretical Part, the chemical classification, pharmacological classification and the mode of action of neuroleptic compounds is given. A brief resumé of the background, chemistry, pharmacology structure-activity relationship, actions at the cell-membrane and literature data pertaining to the physicochemical properties of some selected phenothiazines is given.

6.2 In the Experimental Part I, the surface-tension reducing ability, at the air/solution interface and at the cephalin monolayer/solution interface, and the haemolytic activity of a series of 11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenzo [b,f][1,4]-thiazepines, and -oxazepines, 5H-dibenzo [b,e][1,4]diazepines and 6-(4-methyl-1-piperazinyl)-morphanthridines and some phenothiazine and thioxanthene derivatives were investigated.

6.3 In section one of Experimental Part II, absorption, blood-levels, excretion and enterohepatic recirculation of labelled clothiapine, loxapine, SUM-4167, clozapine, HF-2059 and perlapine were examined, following oral and intravenous administration in the rat. All compounds were absorbed at moderately fast rates and were virtually completely excreted within 72 hours, predominantly via the biliary route. The pharmacokinetics of clozapine differed considerably from those of the other five compounds for which the biological half-life of blood radioactivity decreased in the order: perlapine, clothiapine, loxapine, HF-2059, SUM-4167.

6.4 In section two of Experimental Part II, blood levels and urinary excretion of labelled loxapine and SUM-4167 were investigated, following repeated daily oral administration in the rat. Both loxapine and SUM-4167 accumulated in the rat, the former doing so to a much greater extent than the latter. The half-life of blood radioactivity for loxapine was approximately 3 to 5 times greater, and that for SUM-4167 was approximately the same as that in the corresponding single-dose experiment.

6.5 In section three of Experimental Part II, the distribution of labelled clothiapine, loxapine, SUM-4167 and clozapine in blood, liver and different brain regions of the rat was investigated, following oral administration. Loxapine and SUM-4167 were also studied following the administration of 14 oral doses. The compounds tested were found in all brain regions examined, but the relative distribution of the compounds was considerably greater in the striatum than in the cerebellum, cerebral cortex, limbic system or brainstem. The compounds were eliminated with half-life values for brain radioactivity decreasing in the order of loxapine, clozapine, clothiapine and SUM-4167. In the chronic experiments, loxapine accumulated in the rat brain to much greater extent than did SUM-4167.

6.6 The physicochemical data, the neuroleptic efficacy and the pharmacokinetic parameters of clothiapine, loxapine, SUM-4167, clozapine, HF-2059 and perlapine showed varying degrees of correlation.

6. Zusammenfassung

6.1 Im Theoretischen Teil ist die chemische Klassifizierung, die pharmakologische Klassifizierung und der Wirkungsmechanismus von neuroleptischen Verbindungen beschrieben worden. Ein kurzer Ueberblick über die Entwicklung, die Chemie, die Struktur-Wirkungs-Beziehung, Wirkung auf die Zellmembran und Literaturhinweise auf die physikalisch-chemischen Eigenschaften von einigen ausgewählten Phenothiazinen wurde gegeben.

6.2 Im Experimentellen Teil I wurden die physikalisch-chemischen Eigenschaften wie die Fähigkeit, die Oberflächenspannung an der Luft/Lösungsphase und an der monomolekularen Cephalin-Schicht/Lösungsphase zu erniedrigen und die hämolytische Wirksamkeit von einer Reihe von 11-(4-Methyl-1-piperaziny1)-dibenzo [b,f][1,4]-thiazepin, -oxazepin, 5H-Dibenzo [b,e][1,4]diazepin und 6-(4-Methyl-1-piperaziny1)-morphanthridin Derivaten sowie einigen Phenothiazin- und Thioxanthin-Derivaten untersucht.

6.3 Im ersten Abschnitt des Experimentellen Teils II wurden Absorption, Blutspiegel, Ausscheidung und enterohepatische Rückresorption von markiertem Clothiapin, Loxapin, SUM-4167, Clozapin, HF-2059 und Perlapin nach oraler und intravenöser Verabreichung in der Ratte untersucht. Alle Verbindungen wurden ziemlich rasch resorbiert und praktisch vollständig innerhalb von 72 Stunden, hauptsächlich durch die Galle ausgeschieden. Die Pharmakokinetik des Clozapin unterscheidet sich beträchtlich von derjenigen der anderen fünf Verbindungen, für die, die biologische Halbwertszeit in der Reihenfolge von Perlapin zu Clothiapin, Loxapin, HF-2059 und SUM-4167 abnahm.

6.4 Im zweiten Abschnitt des Experimentellen Teils II wurden Blutspiegel und Ausscheidung im Urin nach wiederholter oraler Verabreichung von markiertem Loxapin und SUM-4167 in der Ratte untersucht. Beide Verbindungen Loxapin und SUM-4167 kumulierten in der Ratte, Loxapin jedoch kumulierte in bedeutend grösserem Ausmass als SUM-4167.

Die Halbwertszeit für die Blutradoaktivität war für Loxapin ungefähr 3 bis 5 mal grösser und diejenige für SUM-4167 die gleiche wie nach entsprechender einmaliger Verabreichung.

6.5 Im dritten Abschnitt des Experimentellen Teils II wurde die Verteilung von markiertem Clothiapin, Loxapin, SUM-4167 und Clozapin in Blut, Leber und verschiedenen Hirnregionen der Ratte nach oraler Verabreichung untersucht. Ferner wurden Loxapin und SUM-4167 auch nach 14 oralen Dosen untersucht. Alle Verbindungen wurden in allen untersuchten Hirnregionen gefunden; die relative Verteilung war aber im Corpus striatum bedeutend grösser als im Kleinhirn, in der cerebralen Cortex, im limbischen System und im Hirnstamm. Ferner wurden die Verbindungen mit abnehmender Halbwertszeit in der Reihenfolge Loxapin, Clozapin, Clothiapin und SUM-4167 eliminiert. In der chronischen Versuchsreihe kumulierte Loxapin im Rattenhirn in bedeutend grösserem Ausmass als SUM-4167.

6.6 Die physikalisch-chemischen Parameter, die neuroleptische-Wirksamkeit und die pharmakokinetischen Parameter von Clothiapin, Loxapin, SUM-4167, Clozapin, HF-2059 und Perlapin zeigten gewisse Beziehungen.