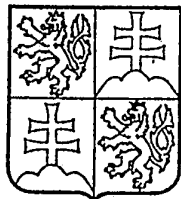


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

273 911

(21) PV 2139-89.M
(22) Přihlášeno 07 04 89

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 337/12

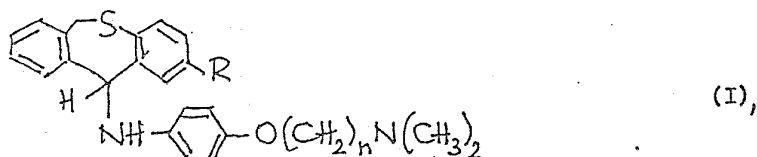
(40) Zveřejněno 14 08 90
(45) Vydáno 25 05 92

(75) Autor vynálezu VALENTA VLADIMÍR ing. CSc.,
METYŠOVÁ JIŘINA RNDr. PhMr. CSc.,
VALCHÁŘ MARTIN RNDr. CSc.,
PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) Diaminoethery dibenzo/b,e/thiepinové řady a
jejich soli

(57) Řešením jsou diaminoethery dibenzo-
/b,e/thiepinové řady, konkrétně N-(6,11-
-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yl)-4-(2-
-dimethylaminoethoxy)anilin, analogický
-4-(3-dimethylaminopropoxy)anilin, jejich
2-methyl- a 2-chlor-deriváty a jejich
soli s farmaceuticky nezávadnými organo-
ickým dikarboxylovými kyselinami. Tyto lát-
ky ve formě solí vykazují mírné antireserpi-
nové účinky, dále potencují toxicitu
yohimbinu u myši a konečně mají afinitu
k vazebným místům pro imipramin a desip-
ramin v hypothalamu kryšího mozku. Tyto
vlastnosti podmiňují charakter potenciál-
ních antidepresiv.

Tento vynález se týká nových diaminoetherů dibenzo/b,e/thiepinové řady obecného vzorce I,



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

Látky vzorce I ve formě solí vykazují antireserpinovou účinnost v testu ptosy u myší a v testu hypothermie u myší, potencují jedovatost yohimbinu u myší a mají afinitu k vazebným místům pro imipramin a desipramin v hypothalamu kryšího mozku. Všechny tyto vlastnosti naznačují jejich praktickou použitelnost v terapii duševních depresivních stavů. Pro jednotlivé látky podle vynálezu lze z hlediska farmakodynamické aktivity uvést toto:

N-(6,11-Dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)anilin byl testován jako hemihydrát maleinátu. V orálních dávkách 10 a 30 mg/kg mírně, ale zřetelně antagonizuje reserpinem vyvolanou ptosu u myší. V testu potenciace toxicity yohimbinu u myší je jeho střední účinná dávka ED_{50} přibližně 100 mg/kg orálně. Inhibuje vazbu 4 nM [3H] imipraminu v hypothalamu kryšího mozku, IC_{50} = 197 nM. Dále inhibuje vazbu 4 nM [3H]desipraminu v tomtéž médiu, IC_{50} = 1 252 nM.

N-(2-Methyl-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)anilin byl testován jako maleinát. V orální dávce 250 mg/kg vyvolává v testu rotující tyčky u myší ataxii u 20 % zvířat. V orální dávce 100 mg/kg signifikantně antagonizuje reserpinem vyvolanou hypothermii u myší. V testu potenciace toxicity yohimbinu je jeho střední účinná dávka ED_{50} 148 mg/kg orálně.

N-(2-Chlor-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)anilin byl testován jako hemihydrát maleinátu. V orální dávce 100 mg/kg vyvolává v testu rotující tyčky u myší ataxii u 20 % zvířat. V testu potenciace toxicity yohimbinu u myší vyvolává orální dávka 100 mg/kg efekt u 40 % zvířat.

N-(6,11-Dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)anilin byl testován jako oxalát. V orální dávce 250 mg/kg vyvolává v testu rotující tyčky u myší ataxii u 30 % zvířat. V orální dávce 100 mg/kg signifikantně antagonizuje reserpinovou hypothermii u myší. V testu potenciace toxicity yohimbinu u myší je ED_{50} 105 mg/kg orálně.

Látky vzorce I podle vynálezu jsou přístupné reakcemi 11-chlor-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu (V. Seidlova et al., Monatsh. Chem. 96, 650 (1965)), jeho 2-methylderivátu (J. Jílek et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 53, 870 (1988)) a 2-chlorderivátu (NSR vykládací spis 2 065 636) s N,N-dimethyl-2-(4-aminofenoxy)ethylaminem (D. H. Hunter et al., Can. J. Chem. 62, 2015 (1984)) a homologickým N,N-dimethyl-3-(4-aminofenoxy)propylaminem (táž citace) v dimethylformamidu při 105 až 125 °C za přítomnosti bezvodého uhlíčitanu sodného. Získané olejovité báze se čistí chromatografií a dále krystalizací solí s organickými dikarboxylovými kyselinami. Látky vzorce I podle vynálezu jsou nové. Jejich identita se zajistí obvyklými analytickými a spektrálními metodami. Dále uvedené příklady pouze znázorňují možnosti přípravy látek podle vynálezu.

Příklad 1

N-(6,11-Dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)anilin

Směs 2,7 g N,N-dimethyl-2-(4-aminofenoxy)ethylaminu, 5 ml dimethylformamidu, 4,2 g 11-chlor-6,11-dihydrodibenzo/b,e/-thiepinu a 2,7 g uhlíčitanu sodného se míchá 2,5 h při 106 až 110 °C. Po ochlazení se směs roztřepe mezi 100 ml benzenem a 100 ml vody, benzenový roztok se vysuší a odpaří. Nehomogenní zbytek (7,9 g) se chromatografuje na 300 g neutrálního oxidu hlinitého (aktivita II). Benzenem se eluuje 4,5 g (77 %) téměř homogenního olejovitého produktu, který se převede neutralizací kyselinou maleinovou v ethanolu na maleinat. Tato sůl krystalizuje z 95% ethanolu jako hemihydrát a taje při 154 až 155 °C. Rozkladem vzorku této čisté soli vodným amoniakem a extrakcí etherem se získá zcela čistá báze, která je i potom olejovitá a vhodná k změření spekter.

Příklad 2

N-(2-Methyl-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)-anilin

Podobná reakce (jako v příkladu 1) 4,8 g 11-chlor-2-methyl-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu, 3,0 g N,N-dimethyl-2-(4-aminofenoxy)ethylaminu a 3,2 g uhlíčitanu sodného v 5 ml dimethylformamidu (4,5 h při 125 °C) poskytne 6,7 g nehomogenního produktu, který se chromatografuje na sloupci 320 g neutrálního oxidu hlinitého (aktivita II). Elucí benzenem se získá 3,1 g (42 %) téměř čisté olejovité báze, která se převede na maleinat. Tato sůl krystalizuje ze směsi ethanolu a etheru a taje při 136 až 139 °C.

Příklad 3

N-(2-Chlor-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)-anilin

Podobná reakce (jako v předešlých příkladech) 6,7 g 2,11-dichlor-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu s 3,6 g N,N-dimethyl-2-(4-aminofenoxy)ethylaminu a 4,5 g uhlíčitanu sodného v 10 ml dimethylformamidu (4,5 h při 110 až 115 °C) poskytne nehomogenní produkt, který se rozdělí chromatografií na 400 g neutrálního oxidu hlinitého (aktivita II). Elucí benzenem se získá 5,2 g (61 %) téměř homogenní olejovité báze, která poskytuje maleinat, krystalizující ze směsi 95 % ethanolu a 2-propanolu (2 : 1) jako hemihydrát tající při 115 až 117 °C.

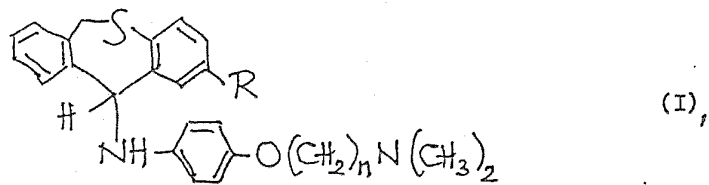
Příklad 4

N-(6,11-Dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)anilin

Podobná reakce (jako v předešlých příkladech) 6,2 g 11-chlor-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu, 5,05 g N,N-dimethyl-3-(4-aminofenoxy)propylaminu a 5,5 g uhlíčitanu sodného v 8 ml dimethylformamidu (4 h při 115 až 120 °C) poskytne 10 g nehomogenního produktu, který se chromatografuje na 300 g silikagelu. Elucí chloroformem, který obsahuje 1,5 % methanolu, se získá 6,0 g (60 %) prakticky čisté olejovité báze, která se převede na krystalický oxalát, t. t. 167 až 169 °C (ethanol).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Diaminoethery dibenzo/b,e/thiepinové řady obecného vzorce I,



ve kterém

- R značí atom vodíku, methyl nebo atom chloru a
n značí 2 nebo 3, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými organickými dikarbo-
xylovými kyselinami.