

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

264 800

(11) (B1)

(13)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 495/10

(22) Přihlášeno 31 03 88

(21) PV 2149-88.I

(40) Zveřejněno 15 11 88

(45) Vydáno 15 12 89

(75)

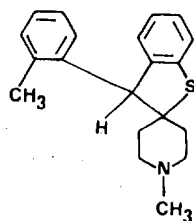
Autor vynálezu

POLÍVKA ZDENĚK ing. CSc., PROTIVA MIROSLAV dr. ing., DrSc.,
VALENTA VLADIMÍR ing. CSc., METYŠ JAN MUDr. CSc., HOLUBEK JIŘÍ ing. CSc.,
PRAHA

(54) Spirocyclický amin a jeho soli

(57) Řešení spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem je 1'-methyl-3-(2-tolyl)-spiro(benzo/b/thiofen-2(3H),4'-piperidin) a jeho soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami. Tyto soli mají vlastnosti thymoleptik, tj. potenciálních antidepresiv: vykazují účinky v testech na anti-reserpinové působení, vykazují centrálně tlumivou účinnost, mírnou antihistaminovou aktivitu a mírnou akutní toxicitu u myši. Jmenovaná látka vzniká překvapujícím způsobem redukcí 11-(1-methyl-4-piperidyl)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-olu kyselinou jodovodíkovou. Primárně přitom dochází k dehydrataci, která je následována pomalu probíhající hydrogenolysou CH_2S můstku a vzniklý thiol poskytuje intramolekulární cykloadici látku podle řešení. Tato je basické povahy a neutralisací kyselinami poskytuje krystalické soli, které jsou vhodné k farmakologickému testování i k výrobě léčivých forem.

Tento vynález se týká spirocyklického aminu vzorce I,

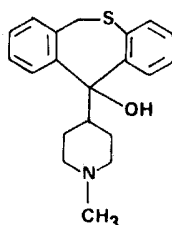


(I)

tj. 1'-methyl-3-(2-tolyl)-spiro(benzo/b/thiopen-2(3H),4'-piperidinu), a jeho solí s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

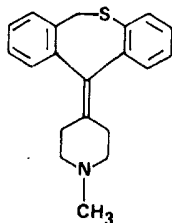
Látka vzorce I je nová a její maleinát vykazuje v testech na zvířatech účinnost, kterou je možno považovat za prediktivní pro antidepresivní aktivitu u pacientů. Lze ji označit za thymoleptikum a potenciální antidepresivum. Maleinát látky vzorce I byl testován při orálním podání. Akutní toxicita u myší, $LD_{50} = 202$ mg/kg. Látka má značnou účinnost centrálně tlumivou, která se projevuje jednak inkoordinačním efektem a dále potenciací účinku thiopentalu. V testu rotující tyčky u myší vyvolává ataxii v orálních dávkách 3 až 30 mg/kg; $ED_{50} = 9,6$ mg/kg (maximum účinku za 45 min po orálním podání). V dávce 2 mg/kg prodlužuje trvání thiopentalového spánku na dvojnásobek kontrolní hodnoty. V testu reserpinové hypothermie u myší antagonisuje látka vzorce I působení reserpinu statisticky významně v orální dávce 10 mg/kg. V testu ulcerogenního účinku reserpinu u krys se projevuje antagonistický účinek látky v dávce 50 mg/kg. Vykazuje jistý antihistaminový účinek v testech na morčatech: v dávce 10 mg/kg chrání 25 % zvířat před letálním působením histaminu v tzv. detoxikačním testu a v téže dávce má ochranný účinek u 25 % zvířat vůči histaminu v tzv. detoxikačním testu a v téže dávce ochranný účinek u 25 % zvířat vůči histaminovému bronchospasmu v tzv. aerosolovém testu.

Látka vzorce I vzniká překvapujícím způsobem při redukci 11-(1-methyl-4-piperidyl)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-olu vzorce II



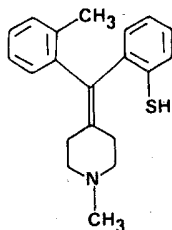
(II)

jodovodíkem. Sledováním průběhu reakce chromatografií na tenké vrstvě silikagelu bylo zjištěno, že látka vzorce II je jodovodíkem v první řadě dehydratována na 11-(1-methyl-4-piperidyliden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin vzorce III.



(III),

který se zřejmě dále redukuje hydrogenolysou citlivé CH_2S skupiny na thiolový derivát IV



(IV).

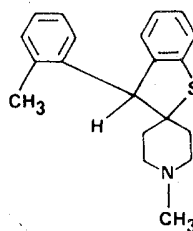
U látky vzorce IV jsou předpoklady k intramolekulární cykloadiční reakci za vzniku látky vzorce I, jejíž struktura byla vyřešena pomocí ^1H NMR spektra. Výhozí látka vzorce II byla v literatuře popsána (Adlerová E. et al.: Česk. Farm. 12, 122, 1963). Redukce kyselinou jodovodíkovou se provádí s výhodou ve vroucí kyselině octové za přítomnosti červeného fosforu, který zajišťuje regeneraci jodovodíku. Látka vzorce I je krystalická a neutralisací kyselinami poskytuje soli, z nichž jsou v příkladu popsány hydrogenmaleinát a hydrochlorid. Soli jsou vhodnější než base k testování aktivity a k přípravě lékových forem. Tyto soli jsou rovněž předmětem vynálezu. Příklad představuje pouze ilustraci možností přípravy látky vzorce I, aniž by si činil nárok na vyčerpávající popis těchto možností.

P ř í k l a d

Směs 30 ml kyseliny octové, 28 ml 57% kyseliny jodovodíkové, 3,5 g červeného fosforu a 8,1 g 11-(1-methyl-4-piperidyl)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiopin-11-olu (literatura citována) se míchá a vaří v dusíkové atmosféře pod zpětným chladičem po dobu 5 h. Po ochlazení se směs zfiltruje, pevná látka na filtru se promyje trochou kyseliny octové a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se zředí 100 ml vody, zalkalizuje se 40% roztokem hydroxidu sodného a base se extrahuje dichlormethanem. Zpracováním extraktu se získá 7,5 g zbytku, který se chromatografuje na sloupci 70 g silikagelu. Elucí chloroformem se získá 6,9 g (89 %) žádané base vzorce I, která stáním krystalisuje, t.t. 95 až 98 °C (cyklohexan-benzen). Neutralisací kyselinou maleinovou ve směsi ethanolu a etheru poskytuje krystalický hydrogenmaleinát tající při 206 až 208 °C. Neutralisací base chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru se získá krystalický hydrochlorid tající při 206 až 208 °C (ethanol-ether).

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Spirocyclický amin vzorce I



(I),

tj. 1'-methyl-3-(2-tolyl)-spiro(benzo[b,e]thiofen-2(3H),4'-piperidin), a jeho soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.