ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA
(19)

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

261345

(11) (B1)

(51) Int. Cl.[4]
C 07 D 337/12

(22) Přihlášeno 30 09 87
(21) PV 7054-87.P

(40) Zveřejněno 15 06 88

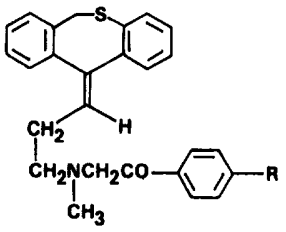
(45) Vydáno 15 06 89

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

(54) N-Fenacylderiváty (E)-N-methyl-3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propylaminu a jejich hydrochloridy

Řešení spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem jsou N-fenacylderiváty (E)-N-methyl-3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/-thiepin-11-yliden)propylaminu a jejich hydrochloridy. Jako fenacyl se v jejich molekulách uplatňuje jednak samotná, nesubstituovaná fenacylová skupina, jednak 4-chlorfenacyl. Látky podle vynálezu vykázaly při velice nízké akutní toxicitě mírné účinky v antireserpinových testech na zvířatech a dále v testech in vitro (afinita k vazebným místům pro imipramin a desipramin v krysím hypothalamu). Jejich terapeutická šíře je podobná jako u známých antidepresivních preparátů (prothiaden, northiaden), přičemž výhodou je vyšší lipofilita (umožňuje snazší proniknutí do mozku) a rychlá metabolizace na účinný northiaden. Jsou tedy použitelné v terapii duševních depresí. Lze je připravit substitučními reakcemi (E)-N-methyl-3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propylaminu s fenylacylhalogenidy; hydrochloridy se připraví neutralizací basí chlorovodíkem.

Vynález se týká N-fenacylderivátů (E)-N-methyl-3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11--yliden)propylaminu obecného vzorce I



(I),

ve kterém R značí atom vodíku nebo atom chloru, a jejich hydrochloridů.

Látky obecného vzorce I a jejich hydrochloridy vykazují v testech na zvířatech a v biochemicko-farmakologických testech účinnost, která je považována za indikaci antidepresivní účinnosti u duševně chorých pacientů. Lze tedy předpokládat použitelnost těchto látek v psychiatrické léčebné praxi u depresivních pacientů. Jednotlivé použité testy jsou uvedeny dále spolu s dávkami látek obecného vzorce I, které vykázaly účinnost. Všechny uváděné dávky se týkají orálního podávání.

(E)-N-fenacyl-N-methyl-3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propylamin (I, R = H) byl testován ve formě hydrochloridu. Jeho akutní toxicita u myší je velmi nízká; dávky 1 g/kg nevyvolávají ještě žádné toxické příznaky. V testu rotující tyčky u myší vyvolává látka ataxii (inkoordinační účinek) až v extrémně vysokých dávkách; ED_{50} = 584 mg/kg. Nežádoucí centrálně tlumivý účinek je tedy velmi nízký. V testu antagonizace reserpinem vyvolané hypothermie u myší vykazuje látka zřetelný účinek v dávkách velmi vzdálených od dávek toxických; E_{50} = 134 mg/kg. Reserpinem vyvolaná ptosa u myší je inhibována zkoušenou látkou počínaje od dávky 300 mg/kg. Látka dále potencuje toxicitu yohimbinu u myší, což je typický efekt antidepresiv; ED_{50} = 241 mg/kg. Konečně látka inhibuje mírně vazbu 4 $nmol.l^{-1}$ (^3H)imipraminu (v koncentraci 100 $nmol.l^{-1}$ inhibuje vazbu o 35 %) a dále vazbu 4 $nmol.l^{-1}$ (^3H)desipraminu (obojí v hypothalamu krysího mozku); IC_{50} = 263 $nmol.l^{-1}$.

(E)-N-(4-chlorfenacyl)-N-methyl-3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propylamin (I, R = Cl) byl testován rovněž ve formě hydrochloridu. V testu akutní toxicity u myší se projevuje rovněž minimální jedovatost, protože dávky 1 g/kg nevyvolávají lethalitu ani žádné toxické příznaky. V testu rotující tyčky u myší je látka diskoordinačně neúčinná do dávky 500 mg/kg; dávka 1 000 mg/kg vyvolává ataxii u 20 % zvířat. Nežádoucí centrálně tlumivý účinek je tedy ještě nižší než u látky předešlé. Antagonistický efekt vůči reserpinové ptose u myší je prokazatelný až v dávce 1 000 mg/kg, která je ovšem stále ještě netoxická. V testu potenciace toxicity yohimbinu u myší byla látka podána v dávkách 100, 250, 500 a 1 000 mg/kg; nejvyšší dávka potencovala toxicitu yohimbinu statisticky významně u 50 % zvířat v pokusu, takže tato dávka je přibližně rovna dávce ED_{50}. Podobně jako předešlá, i tato látka mírně brzdí vazbu 4 $nmol.l^{-1}$ (^3H)imipraminu a (^3H)desipraminu v hypothalamu krysího mozku; příslušné hodnoty středních inhibičních koncentrací IC_{50} jsou 263 $nmol.l^{-1}$, resp. 581 $nmol.l^{-1}$.

Látky obecného vzorce I jsou deriváty, resp. analogy známých antidepresiv prothiadenu (Metyšová J. et al., Arzneim.-Forsch. 13, 1 039, 1963) a northiadenu (Metyšová J. et al., Arzneim.-Forsch. 15, 524, 1965). Ve srovnání s těmito preparáty jsou látky podle vynálezu sice méně účinné (co do intenzity účinků), avšak současně jsou daleko méně toxické, takže terapeutická šíře zůstává při nejmenším zachována. Kromě toho jsou látky podle vynálezu daleko lipofilnější než jmenované preparáty, což umožňuje jejich rychlejší proniknutí do mozku a rychlejší nástup účinku. Přítomnost fenacylového zbytku v molekulách nových látek podmiňuje dále jejich rychlou metabolizaci na vysoce účinný northiaden: vazba fenacylu na dusíkovém atomu je totiž velmi labilní a k odstranění tohoto zbytku z molekuly dochází jistě jak hydrolytickými, tak i oxidačními mechanismy. Látky obecného vzorce I lze tedy považovat též za "profarmaka" northiadenu, který je chemicky (E)-N-methyl-3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/-thiepin-11-yliden)propylaminem, tj. sekundárním aminem této řady.

Látky obecného vzorce I podle vynálezu jsou přístupné z (E)-N-methyl-3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propylaminu (Rajšner M. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 34, 1963, 1969) substitučními reakcemi s fenacylhalogenidy a 4-chlorfenacylhalogenidy. Při těchto substitučních reakcích nedochází ke změně konfigurace na dvojné vazbě, takže produktům obecného vzorce I přísluší rovněž (E)trans-konfigurace, jak to bylo prokázáno pomocí infračervených spekter. Substituční reakce lze provést různým způsobem. Výhodný je způsob popsaný v příkladech, při kterém se jmenovaný sekundární amin podrobí působení jmenovaných halogenidů (přicházejí v úvahu chloridy nebo bromidy) za přítomnosti bezvodých alkalických uhličitanů ve vroucím chloroformu. Získané base, které jsou olejovité, se přečistí chromatografií na silikagelu a převedou se neutralizací chlorovodíkem na krystalické hydrochloridy, které jsou rovněž součástí vynálezu. Látky ve vynálezu popsané jsou nové; jejich identita byla zajištěna analytickými a spektrálními metodami. Příklady jsou pouze ilustrací možností přípravy látek podle vynálezu.

P ř í k l a d 1

(E)-N-fenacyl-N-methyl-3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propylamin (I, R = H)

K míchané směsi 14,1 g (E)-N-methyl-3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propylaminu, 25 ml chloroformu a 5,3 g uhličitanu sodného se během 15 min přikape roztok 7,7 g fenacylchloridu (komerční produkt) v 15 ml chloroformu. Rreakce je mírně exothermní. Směs se míchá 2 h při teplotě místnosti a potom se vaří 30 min pod zpětným chladičem. Po ochlazení se zředí 50 ml dichlormethanu, pevná substance se odfiltruje a promyje dichlormethanem. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a nehomogenní zbytek se chromatografuje na sloupci 50 g silikagelu (Merck). Směsí 90 % benzenu a 10 % chloroformu se eluuje nezměněný fenacylchlorid. Následující elucí samotným chloroformem se potom vymyje 9,9 g žádané olejovité base, která se rozpustí ve 22 ml chloroformu a roztok se okyselí roztokem chlorovodíku v etheru. Další přídavek etheru vede k vyloučení krystalického hydrochloridu. Po stání přes noc se odsaje a překrystalizuje ze směsi ethanolu a etheru, t.t. 189 až 193 °C.

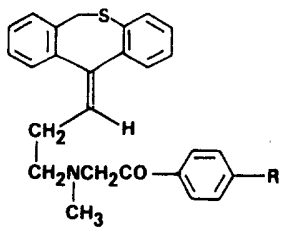
P ř í k l a d 2

(E)-N-(4-chlorfenacyl)-N-methyl-3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propylamin (I, R = Cl)

K míchanému roztoku 11,2 g (E)-N-methyl-3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)-propylaminu ve 30 ml chloroformu se přidá 5,8 g bezvodého uhličitanu draselného a potom zvolna 9,35 g 4-chlorfenacylbromidu (Collet A., Bull. Soc. Chim. Fr. (3) 21, 69, 1899). Směs se míchá 1 h při teplotě místnosti a potom se vaří 2 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se směs zředí 50 ml chloroformu a promyje se 50 ml vody. Po vysušení uhličitanem draselným se chloroformový roztok odpaří a zbytek se chromatografuje na sloupci 150 g silikagelu (Merck 40). Frakce získané elucí benzenem se odhodí a produkt se potom eluuje směsemi benzenu a chloroformu a nakonec samotným chloroformem. Získá se 8,4 g (48 %) olejovité base, která se podobně jako v předešlém případě převede na krystalický hydrochlorid (5,7 g). Po rekrystalizaci ze směsi ethanolu a etheru taje při 190 až 194 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

N-fenacylderiváty (E)-N-methyl-3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propylaminu obecného vzorce I



(I)

ve kterém R značí atom vodíku nebo atom chloru, a jejich hydrochloridy.

Severografia, n. p., MOST

Cena 2,40 Kčs