



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

260096

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 409/04

(22) Přihlášeno 27 05 87

(21) PV 3859-87.L

(40) zveřejněno 15 03 88

(45) Vydáno 15 05 89

(75)

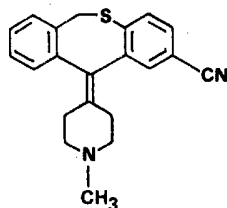
Autor vynálezu

ŠINDELÁŘ KAREL ing. CSc., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
VALCHÁŘ MARTIN RNDr. CSc., DLABAČ ANTONÍN MUDr. CSc., PRAHA

(54) 11-(1-Methyl-4-piperidyliden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-2-karbonitril a jeho oxalát

Řešení spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem je antišerpinově, centrálně tlumivě a anticholinergicky účinný 11-(1-metyl-4-piperidyliden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-2-karbonitril a jeho oxalát. Svými farmakologickými vlastnostmi tato látka naznačuje praktickou použitelnost v terapii duševních depresí. Je přístupná syntézou, která vychází z 2-bromdibenzo/b,e/thiepin-11(6H)-onu. Reakcí tohoto ketonu s 1-metyl-4-piperidylmagnesiumchloridem se získá 2-brom-11-(1-metyl-4-piperidyl)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-ol, který se dehydratuje kyselé katalýzovanou reakcí na 2-brom-11-(1-metyl-4-piperidyliden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin. Závěrečným stupněm je reakce této látky s kyanidem měďnatým v hexametylfosfortriamidu při 150 °C. Neutralizací získané base kyselinou oxalovou se získá krystalický hydrogenoxalát, který je vhodný k farmakologickým testům i k výrobě lékových forem.

Vynález se týká 11-(1-metyl-4-piperidyliden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-2-karbo-nitrilu vzorce I



(I).

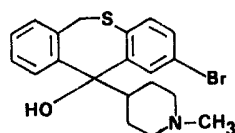
a jeho oxalátu.

Látka vzorce I a její oxalát jsou podle testů na myších a krysách intenzivně antireserpinově účinné, čímž naznačují vlastnosti potenciálních antidepresiv. V biochemickofarmakologických testech vykazala látka vzorce I silnou afinitu k muskarinovým receptorům, což je rovněž typické pro tricyklické antidepresiva. Látka vzorce I, její oxalát a případně i další soli představují tedy možná léčiva proti stavům duševní deprese.

Vlastnosti látky vzorce I a jejího oxalátu (v této formě byla látka I testována) lze doložit těmito konkrétními údaji (byla podávána orálně). V dávce 10 mg/kg látka vzorce I intenzivně antagonizuje hypothermický efekt reserpinu u myší. V dávce 50 mg/kg signifikantně antagonizuje tvorbu žaludečních vředů u krys, které jsou vyvolány působením reserpinu. V dávce 25 mg/kg signifikantně blokuje reserpinovou ptosu u myší. Látka je též výrazně centrálně tlumivě účinná: v dávce 10 mg/kg snižuje v testu podle Dewse spontánní lokomotorickou aktivitu myší v intervalu 1 h na 31 %, v intervalu 3 h na 52 % kontrolních hodnot.

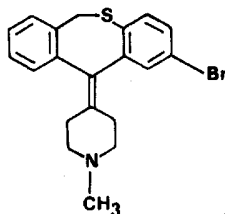
Při intraperitoneálním podání 30 mg/kg vykazuje výrazné anticholinergní působení u myší v testu oxotremorinového třesu; střední účinná dávka ED_{50} je 2,12 mg/kg. Konečně prokazuje v testu in vitro silnou afinitu k muskarinovým receptorům vytěsňováním 3H /chinuklidylbenzilátu z vazby na receptorech v krysím mozku; střední inhibiční koncentrace IC_{50} je 109,6 nM (podobná hodnota jako u desipraminu).

Látka vzorce I je přístupná syntézou, která vychází ze známého 2-bromdibenzo[b,e]thiepin-11(6H)-onu (Protiva M. et al., *Experientia* **18**, 326, 1962; Rajšner M. et al., *Česk. Farm.* **11**, 451, 1962). Tento keton se v prvním stupni podrobí reakci s 1-metyl-4-piperidylmagnesiumchloridem (Adlerová E. et al., *Česk. Farm.* **12**, 122, 1963), probíhající nejlépe v tetrahydrofuranu, kterou se získá terciární alkohol vzorce II



(II).

Tento alkohol se v dalším stupni dehydratuje kyselé katalyzovanou reakcí na olefinický amin vzorce III



(III).

S výhodou se k tomu použije zahřívání se zředěnou kyselinou sírovou, nejlépe 10 až 30%. V posledním stupni se olefinický bromovaný amin vzorce III transformuje na žádanou látku vzorce I reakcí s kyanidem měďnatým v hexametylfosfortriamidu 150 °C. Base vzorce I je krystalická látka tající při 171 až 172 °C.

Neutralizací kyselinou oxalovou poskytuje krystalický hydrogenoxalát, který krystalizuje ze směsi vodného acetonu a etheru jako hemihydrát tající při 169 až 171 °C. Všechny látky ve vynálezu popsané jsou nové. Jejich identita byla zajištěna jednak analýzami, jednak spektrálními metodami. Další podrobnosti o provedení uvedeného způsobu přípravy látky vzorce I jsou uvedeny v příkladu.

Reakcí 1,85 g hořčíku s 10,0 g 4-chlor-1-metylpiperidinu ve 40 ml tetrahydrofuranu se připraví Grignardovo činidlo. K nastartování reakce se kromě krystalku jodu použije asi 10 kapek 1,2-dibrometanu. Po skončení exothermní reakce se směs zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 h, přičemž prakticky všechny hořčík zreaguje. Po ochlazení na teplotu místnosti se za míchání během 5 min přidá roztok 12,25 g 2-bromdibenzo/b,e/thiepin-11(6H)-onu (literatura citována) v dalších 40 ml tetrahydrofuranu, směs se vaří 2 h pod zpětným chladičem, po stání přes noc při teplotě místnosti se rozloží pomalým přidáním 100 ml 20% roztoku chloridu amonného a směs se zfiltruje. Organická fáze filtrátu se oddělí, basický produkt se z ní vyextrahuje protřepáním do 50 ml 10% ledové chladné kyseliny chlorovodíkové a promyje se vodou.

Vodné fáze se spojí a ihned se zalkalizují vodným amoniakem; base se extrahuje chloroformem, extrakt se vysuší bezvodým uhlíčitanem draselným a odpaří se za sníženého tlaku. Odparek (15 g) se přiměje ke krystalizaci směsí benzenu a petroletheru. Získá se 6,0 g (37 %) 2-brom-11-(1-metyl-4-piperidyl)-6-11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-olu (II), který po rekrystalizaci z uvedené směsi rozpouštědel taje při 196,5 až 199,5 °C a analyticky byl identifikován jako 6:1 solvát s benzenem.

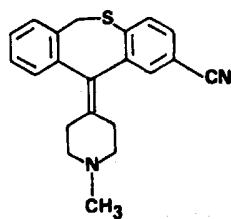
Roztok 5,8 g předešlé látky ve 100 ml 20% kyseliny sírové se zahřívá za míchání 2 h na teplotu 100 až 120 °C. Po ochlazení se zalkalizuje 20% roztokem hydroxidu sodného, base se izoluje extrakcí benzenem a extrakt se odpaří. Zbytek se přivede ke krystalizaci působením malého množství etheru. Získá se 3,75 g (70 %) 2-brom-11-(1-metyl-4-piperidyliden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu (III), který po rekrystalizaci ze směsi benzenu a petroletheru je zcela homogenní a taje při 167,5 až 169 °C.

Směs 3,55 g předešlé látky, 1,8 g kyanidu měďného a 10 ml hexametylfosfortriamidu se zahřívá 14 h za míchání na 150 °C. Po ochlazení se roztřepe mezi benzen a zředěný vodný amoniak, po filtraci se benzenová fáze filtrátu oddělí, promyje se vodou, vysuší uhlíčitanem draselným a odpaří. Ze zbytku se krystalizací ze směsi benzenu a petroletheru separuje 0,3 g krystalického vedlejšího produktu a matečný louh se chromatografuje na sloupci 200 g neutrálního kyslíčnicku hlinitého (aktivita II).

Benzenem se eluuje malé množství méně polární příměsi a směsí benzenu a chloroformu se eluuje 0,96 g (31 %) žádaného 11-(1-metyl-4-piperidyliden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/-thiepin-2-karbonitrilu (I), který krystalizuje ze směsi benzenu a petroletheru a v čistém stavu taje při 171 až 172 °C. Neutralizací dihydrátem kyseliny oxalové ve směsi acetonu a etheru poskytuje hemihydrát hydrogenoxalátu, který taje při 169 až 171 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

11-(1-metyl-4-piperidylden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-2-karbonitril vzorce I



(I).

a jeho oxalát.