



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

236 144

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 02 09 83
(21) PV 6404-83

(51) Int. Cl.³

C 07 D 495/06

(40) Zveřejněno 17 09 84

(45) Vydáno 01 08 87

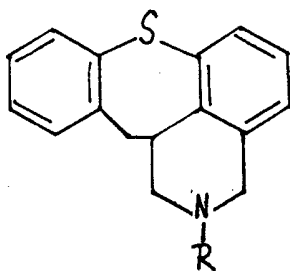
(75)
Autor vynálezu

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

(54)

Deriváty 1H-(1)benzothiepin(2,3,4-ed)isochinolinu
a jejich maleináty

Vynález spadá do oboru syntetických
léčiv. Jeho předmětem jsou deriváty 1H-
(1)benzothiepin(2,3,4-ed)isochinolinu
obecného vzorce I,

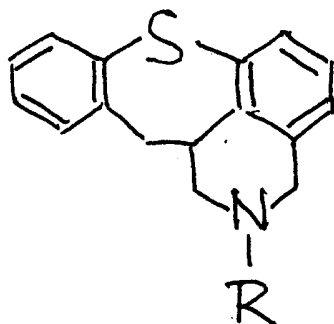


(I)

ve kterém R značí atom vodíku nebo methyl,
a jejich maleináty. Tyto látky se vyzna-
čují antireserpinovou účinností v testu
ptósy u myši a lze pro ně předpokládat
therapeutické použití jako antidepresiv.
Působí také protikřečově a v testech in
vitro antimikrobiálně, takže mají také
vlastnosti potenciálních chemoterapeutik.
Jejich příprava vychází z 12, 12a-dihydro-
1H-(1)benzothiepin(2,3,4-ed)isochinolin
(hydrochloridu), který redukcí natriumbo-
rohydridem poskytuje látku I, R = H.
Tato methylací, nejlépe formaldehydem a
kyselinou mravenčí, poskytuje látku I,
R = CH₃. Báze se převádějí neutralizací
kyseliný maleinovou na krystalické hydro-
genmaleináty.

236 144

Vynález se týká derivátů 1H-(1)benzothiepine(2,3,4-ed)-isochinolinu obecného vzorce I,



(I)

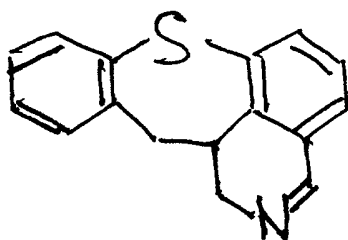
ve kterém R značí atom vodíku nebo methyl, a jejich maleinátů.

Látky vzorce I podle vynálezu a jejich maleináty se vyznačují antireserpinovou účinností v testu ptosy u myší a lze pro ně předpokládat terapeutické použití jako antidepresiv. Působí též protikřečově a v testech in vitro antimikrobiálně, takže mají též vlastnosti potenciálních chemotherapeutik.

2,3,12,12a-Tetrahydro-1H-(1)benzothiepine(2,3,4-ed)isochinolin (I, R = H) byl testován jako hydrogenmaleinát. Jeho akutní toxicita u myší se pohybuje mezi dávkami 200 a 500 mg/kg orálně (první dávka je letální jen pro 10 % myší, druhá pro 100 % zvířat). V orální dávce 50 mg/kg má signifikantní antireserpinový účinek v testu ptosy u myší. V testu elektrošoku u myší působí protikřečově; střední ochranná dávka D_{50} je 43 mg/kg orálně. Má antimikrobiální účinek vůči dále uvedeným mikroorganismům v uvedených minimálních inhibičních koncentracích (v $\mu\text{g/ml}$): *Streptococcus* β -haemolyticus 50, *Streptococcus faecalis* 50, *Staphylococcus pyogenes aureus* 25, *Escherichia coli* 50, *Proteus vulgaris* 50, *Saccharomyces pasteurianus* 50, *Trichophyton mentagrophytes* 50.

2-Methyl-2,3,12,12a-tetrahydro-1H-(1)benzothiepine(2,3,4-ed)isochinolin (I, $R = CH_3$) byl testován rovněž jako hydrogenmaleinát. Rovněž u této látky leží hodnota střední akutní toxicity (LD_{50}) u myší při orálním podání mezi 200 a 500 mg/kg (první uvedená dávka nepůsobí vůbec letálně, vyšší uvedená dávka je letální pro 60 % zvířat). V dávce 50 mg/kg orálně má podobně jako předešlá látka signifikantní antireserpinový účinek v testu ptosy u myší. Působí rovněž protikřečově v testu elektrošoku; orální dávka 100 mg/kg působí protektivně u 40 % myší. Antimikrobiální efekty in vitro : *Streptococcus faecalis* 100, *Staphylococcus pyogenes aureus* 100, *Trichophyton mentagrophytes* 25.

Látky podle vynálezu jsou syntheticky přístupné z 12,12a-dihydro-1H-(1)benzothiepine(2,3,4-ed)isochinolinu vzorce II.



(II)

Hydrochlorid látky II poskytuje redukcí natriumborohydridem v methanolu látku I, $R = H$. Tuto látku lze potom převést methylací na látku I, $R = CH_3$. Methylaci lze s výhodou provést formaldehydem a kyselinou mravenčí, jak je to popsáno v příkladu. Výchozí látka II je látkou novou a způsob její přípravy je rovněž popsán v příkladu. Base látek I lze převést na hydrogenmaleináty neutralisací kyselinou maleinovou. Na rozdíl od basí vzorce I, které jsou olejovité, jsou hydrogenmaleináty krystalické. Všechny nové látky, které jsou v tomto vynálezu uvedeny, byly zajištěny po stránce identity analyticky i spektrálními metodami. Dále uvedené příklady představují jen ilustraci možností vynálezu a není jejich úkolem všechny tyto možnosti vyčerpávajícím způsobem popisovat.

Příklad 1

2,3,12,12a-Tetrahydro-1H-(1)benzothiepin(2,3,4-ed)isochinolin (I, R = H)

K míchanému roztoku 1,44 g 12,12a-dihydro-1H-(1)benzothiepin(2,3,4-ed)isochinolin(hydrochloridu) v 50 ml methanolu se pomalu přidá 0,40 g natriumborohydridu. Směs se míchá 6 h při teplotě místnosti, ponechá stát 48 h v klidu a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se rozloží 5 ml vody a extrahuje se benzenem, extrakt se zfiltruje, vysuší a odpaří. Zbytek se neutralisuje roztokem kyseliny maleinové v etheru. Získá se 1,8 g hydrogenmaleinátu žádané látky, který krystaluje ze směsi acetonu a ethanolu a taje při 163 až 164 °C.

Výchozí 12,12a-dihydro-1H-(1)benzothiepin(2,3,4-ed)isochinolin(hydrochlorid) je látkou novou a lze jej připravit např. způsobem dále uvedeným :

K míchané suspensi 3,8 g lithiualuminiumhydridu ve 100 ml etheru se přikape během 5 min v dusíkové atmosféře roztok 10 g chloridu hlinitého ve 100 ml etheru a směs se míchá 10 min. K vzniklému roztoku hydridu hlinitého se za míchání přikape během 20 min roztok 11,85 g 10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitrilu (Šindelář K. a spol., Collect.Czech.Chem. Commun. 48, 1187, 1983) ve směsi 100 ml etheru a 50 ml tetrahydrofuranu. Směs se vaří 3 h pod zpětným chladičem, po ochlazení se rozloží vodou a přidá se 150 ml 3M-H₂SO₄. Vodná kyselá vrstva se oddělí, zalkalisuje 20% roztokem hydroxidu sodného a produkt se extrahuje směsí benzenu a chloroformu. Extrakt se zfiltruje, vysuší a odpaří. Získá se 11,8 g (98 %) homogenního olejovitého 10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-methylaminu. Neutralisací vzorku chlorovodíkem v etheru vznikne hydrochlorid, který krystaluje ze směsi ethanolu a etheru a taje při 220,5 až 223 °C.

Směs 39,4 g acetanhydridu a 17,8 g 100% kyseliny mravenčí se míchá 2 h při 60 °C a potom ponechá v klidu 48 h. K vzniklému směsnému anhydridu kyseliny mravenčí a kyseliny octové se přidá 36,4 g předešlého aminu, směs se míchá 7 h při teplotě místnosti a potom ponechá v klidu přes noc. Nalije se do směsi 350 g ledu a vody, zneutralisuje se 10% roztokem hydroxidu sodného a produkt se extrahuje směsí etheru a benzenu.

Extrakt se vysuší uhličitanem draselným a odpaří. Zbytek krystaluje po smísení se 70 ml etheru; 29,4 g (72 %) N-(10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-ylmethyl)formamidu, t.t. 89 až 93 °C. Rekrystalisací ze směsi benzenu a petroletheru se získá vzorek čisté látky tající při 93 až 96 °C.

Směs 400 g kyseliny polyfosforečné a 33,2 g předešlého formamidu se míchá a zahřívá 4 h na 160 až 170 °C. Po ochlazení se nalije na led, zalkalисуje se roztokem 430 g hydroxidu sodného v 500 ml vody a extrahuje se chloroformem. Extrakt se vysuší uhličitanem draselným, odpaří a nehomogenní zbytek se chromatografuje na koloně 1 kg neutrálního oxidu hlinitého (aktivita II). Elucí benzenem se odstraní 0,5 g méně polárních znečištěnin a směsí benzenu a chloroformu se eluuje 10,5 g homogenní olejovité base 12,12a-dihydro-1H-(1)benzothiepin-(2,3,4-ed)isochinolinu. Elucí ethanolom se získá 13,3 g směsi, která kromě žádané látky obsahuje dvě další komponenty. Tato frakce se rechromatografuje na 400 g silikagelu a elucí chloroformem poskytne ještě 3,66 g jmenované žádané báse. Obě frakce báse se spojí a společně převedou působením chlorovodíku v etheru na potřebný krystalický hydrochlorid, který se získá ve výtěžku 12,6 g. Krystaluje z ethanolu a taje při 223 až 225 °C (malá část až 280 °C).

Příklad 2

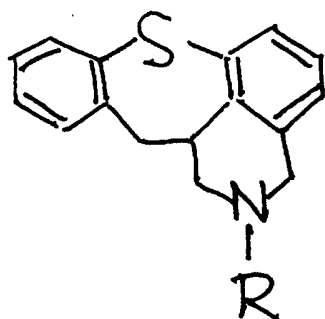
2-Methyl-2,3,12,12a-tetrahydro-1H-(1)benzothiepin-(2,3,4-ed)isochinolin (I, R = CH₃)

Směs 2,3,12,12a-tetrahydro-1H-(1)benzothiepin-(2,3,4-ed)-isochinolinu (báse uvolněná z čistého hydrogenmaleinátu, jehož příprava je popsána v příkladu 1), 6 ml 35% formaldehydu a 5 ml 98% kyseliny mravenčí se zahřívá 9 h v lázni o teplotě 120 °C. Přidá se 2,5 ml kyseliny chlorovodíkové, roztok se promyje etherem, vodná vrstva se zalkalисуje vodným amoniakem a báse se extrahuje benzenem. Extrakt se vysuší uhličitanem draselným a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se neutralisuje kyselinou maleinovou v etheru. Získá se 5,37 g (91 %) žádaného hydrogenmaleinátu, t.t. 167 až 168 °C (aceton-ethanol).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

238 144

Deriváty 1H-(1)benzothiepine(2,3,4-ed)isochinolinu obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R značí atom vodíku nebo methyl, a jejich maleináty.