



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

260098

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 495/04

(22) Přihlášeno 27 05 87

(21) PV 3861-87.Y

(40) Zveřejněno 15 03 88

(45) Vydáno 15 05 89

(75)

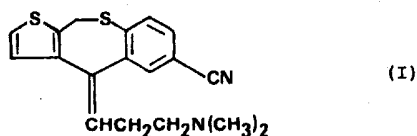
Autor vynálezu

ŠINDELÁŘ KAREL ing. CSc., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
VALCHÁŘ MARTIN RNDr. CSc., DLOHOŽKOVÁ NATAŠA RNDr. CSc., PRAHA

(54) (Z)- a (E)-4-(3-Dimethylaminopropyliden)-4,10-dihydrothieno/2,3-c/-1-benzothiepin-6-karbonitrily a jejich oxaláty

Řešení spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem jsou (Z)- a (E)-4-(3-dimethylaminopropyliden)-4,10-dihydrothieno/2,3-c/-1-benzothiepin-6-karbonitrily (I) a jejich oxaláty, které vykazují vlastnosti thymoleptik a potenciálních antidepresiv nového profilu aktivity. Pouze (Z)-isomer vykazuje výrazné antireserpinové účinky, typické pro klasická antidepresiva, zatímco oba jsou selektivními inhibitory zpětného příjmu serotoninu v mozku. Jejich příprava vychází z reakce kyseliny 5-bromthiosalicylové s 2-(chlor-methyl)thiofenem. Získaná kyselina 5-brom-2-(2-thienylmethylthio)benzoová se cyklickuje na 6-bromthieno/2,3-c/-1-benzothiepin-4(10H)-on. Reakcí tohoto ketonu s 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridem se získá 6-brom-4-(3-dimethylaminopropyl)-4,10-dihydrothieno/2,3-c/-1-benzothiepin-4-ol, který se dehydratuje varem se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Ze získané směsi se izoluje převážující (E)-N,N-dimethyl-3-(6-brom-4,10-dihydrothieno/2,3-c/-1-benzothiepin-4-yliden)propylamin ((E)-II) krystalizací maleinátu; minoritní isomer (Z)-II se získá krystalizací oxalátu z matečných louhů. Oba izomery se převedou na izomerní (E)-I a (Z)-I reakcemi s kyanidem měďnatým v hexamethylfosfortriamidu při 150 °C.

Vynález se týká (Z)- a (E)-4-(3-dimethylaminopropyliden)-4,10-dihydrothieno[2,3-c]-1-benzothiepin-6-karbonitrilů vzorce I



a jejich oxalátů. Jako (Z) (cis)-isomer se označuje látka vzorce I, u které konfigurace na dvojně vazbě umožňuje přiblížení aminoskupiny pobočného řetězce a kyanoskupiny na jádře. Na-proti tomu (E) (trans)-isomer je podle tohoto pojetí látka vzorce I, jejíž konfigurace na dvojně vazbě umožňuje přiblížení aminoskupiny pobočného řetězce a thiofenového jádra.

Oba geometrické isomery vzorce I byly farmakologicky hodnoceny ve formě oxalátů a vykázaly vlastnosti thymoleptik a potenciálních antidepresiv velmi zajímavého profilu aktivity. Svými účinky jsou si oba isomery jen zčásti podobné, zčásti se značně liší, což ukazuje závislost aktivního profilu na konfiguraci na dvojně vazbě. Pouze (Z)-isomer vykazuje výrazné antidepresivní účinky, typické pro klasická antidepresiva. Oba isomery se shodují v tom, že jsou selektivními inhibitory zpětného příjmu serotoninu v mozku. Metoda, která umožnila zjištění této vlastnosti, je studie vytěšňování vazby ^3H /imipraminu a ^3H /desipraminu z vazebných míst v hypothalamu krysího mozku, přičemž vytěšňování imipraminu je mírou zpětného příjmu serotoninu a vytěšňování desipraminu je mírou zpětného příjmu noradrenalinu; jejich poměr je mírou selektivity účinku. Bylo použito též metod, které přímo umožňují hodnotit vliv na zpětný příjem ^3H -serotoninu v kůře krysího mozku a vliv na zpětný příjem ^3H /noradrenalinu v krysím mozku.

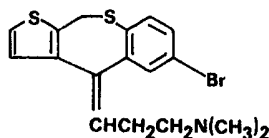
Konkrétně lze uvést pro oba isomery vzorce I dále uvedená farmakologická a biochemicko-farmakologická data. Látky byly hodnoceny jako oxaláty, které v testech in vivo byly podány orálně (uváděné dávky jsou přepočty na base).

(Z)-Isomer vzorce I. v dávce 10 mg/kg signifikantně snižuje spontánní lokomotorickou aktivitu myši v intervalu 1 h po podání za použití paprskové metody (Dexs). Látka má tedy centrálně tlumivý účinek. V dávce 25 mg/kg látka signifikantně antagonizuje reserpinovou ptosu u myši. V dávce 50 mg/kg signifikantně inhibuje tvorbu žaludečních vředů u krys vyvolávaných reserpinem. Látka velmi intenzivně inhibuje vazbu 4 nM ^3H /desipraminu v téže mozkové struktuře je daleko slabší; IC_{50} je 493,4 nM. Selektivita k vazebným místům ^3H /imipraminu je tedy velmi výrazná. Pro inhibici zpětného příjmu 10 nM ^3H /serotoninu v kůře krysího mozku byla experimentálně zjištěna hodnota IC_{50} = 32,85 nM. Podobně pro inhibici zpětného příjmu 10 nM ^3H /noradrenalinu byla stanovena hodnota IC_{50} = 84,1 nM. Látka je tedy silným inhibitorem zpětného příjmu obou jmenovaných biogenních aminů; selektivita je zde vyjádřena pouze koeficientem 2,6. Látka má konečně silnou afinitu k muskarinovým receptorům v krysím mozku, což bylo zjištěno vazebnou studií, při které byl použit 0,5 nM ^3H /chinuklidylbenzilát jako ligand; IC_{50} = 22,4 nM. Látka je tedy silně účinným centrálním anticholinergikem, což je pro mnohá antidepresiva typické.

(E)-isomer vzorce I. Akutní toxicita u myši (samic), LD_{50} = 162 mg/kg. V testu akutní toxicity se projevuje nejprve centrální útlum, potom křeče. V dávce 10 mg/kg látka signifikantně snižuje spontánní motorickou aktivitu myši v intervalech 1 a 3 h po podání; centrálně tlumivý účinek je tedy výrazný. Antireserpinové efekty jsou naproti tomu jak v testu ptosy u myši (dávka 25 mg/kg), tak i v testu reserpinovaných vředů u krys (dávka 50 mg/kg) nevýrazné. Vazební studie s 4 nM ^3H /imipraminem v krysím hypothalamu vedla k hodnotě střední inhibiční koncentrace IC_{50} = 219,2 nM. Afinita této látky k vazebným místům pro imipramin je tedy o dva řády slabší než u předešlého isomeru. Rovněž afinita k vazebným místům pro 4 nM ^3H /desipramin v krysím hypothalamu je slabší než u (Z)-isomeru; IC_{50} = 6 316 nM. Určitá selektivita zůstává zachována. Tato selektivita se projevuje výrazněji než u předešlého isomeru v přímých studiích inhibice zpětného příjmu 10 nM ^3H /serotoninu v kůře krysího mozku (IC_{50} = 22,06 nM) a 10 nM ^3H /noradrenalinu v krysím mozku (IC_{50} = 141,2). Koeficient, vyjadřující selektivitu, je

v tomto případě 6,4. Látka se silným inhibitorem zpětného příjmu serotoninu a relativně silným inhibitorem zpětného příjmu noradrenalinu v mozkových strukturách. Také tato látka je centrálním anticholinergikem se silnou afinitou k muskarinovým receptorům v mozku; ve vazebné studii s 0,5 nM ^3H /chinuklidylbenzilátem jako ligandem byla zjištěna hodnota $\text{IC}_{50} = 102 \text{ nM}$.

Látky vzorce I jsou přístupné syntézou, jejíž podrobnosti jsou popsány v příkladu. Syntéza vychází z reakce kyseliny 5-bromthiosalicylové (Katz L. et al., J. Org. Chem. **18**, 1380, 1953) s 2-(chlormethyl)thiofenem (Wiberg K. B., McShane H.F., Org.Synth., Coll. Vol. **3**, 197, 1955), která se provede ve vroucím vodném ethanolu za přítomnosti hydroxidu sodného. Produktem je kyselina 5-brom-2-(2-thienylmethylthio)benzoová, která se převede reakcí s thionylchloridem na chlorid kyseliny a ten se bez izolace cyklizuje působením chloridu zinečnatého ve vroucím benzenu. Chromatografií vzniklé směsi se získá žádaný 6-bromthieno/2,3-c/-1-benzothiepin-4(10H)-on. Reakcí tohoto ketonu s 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridem v tetrahydrofuranu resultuje 6-brom-4-(3-dimethylaminopropyl)-4,10-dihydrothieno/2,3-c/-1-benzothiepin-4-ol, jehož kyselé katalyzovanou dehydratací (varem se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou) vznikne směs (E)- a (Z)-isomerů N,N-dimethyl-3-(6-brom-4,10-dihydrothieno/2,3-c/-1-benzothiepin-4-yliden)propylaminu vzorce II



(II).

Směs isomerů vzorce II se dělí tím způsobem, že chromatografií přečištěná surová base se převede neutralizací kyselinou maleinovou na maleinát, který je po dvou krystalizacích ze směsi ethanolu a etheru homogenní a rozkladem alkalizací poskytuje homogenní a krystalickou basi, která byla identifikována jako (E)-II. Z matečných louhů po maleinátu uvolněná base se převede na hydrogenoxalát, který po třech krystalizacích z ethanolu nebo směsi ethanolu a etheru představuje téměř homogenní sůl isomeru (Z)-II (obsahuje ještě asi 10 % (E)-isomeru). Zcela čistý (E)-isomer se získá chromatografií base, uvolněné z tohoto hydrogenoxalátu alkalizací. (E)-base II poskytuje krystalický hydrochlorid. Z průběhu preparace vyplývá, že isomery (E)-II a (Z)-II vznikají přibližně v poměru 3:1. Závěrečnými operacemi jsou transformace isomerů (E)-II a (Z)-II reakcemi s kyanidem měďným v hexamethylfosfortriamidu při 150 °C na žádané isomerní kyanosloučeniny (E)-I a (Z)-I. Zatímco base (E)-I je krystalická, je base (Z)-I olejovitá. Obě poskytly krystalické hydrogenoxaláty. K přisouzení konfigurace na dvojné vazbě bylo použito podrobné analýzy ^1H NMR spekter isomerů.

P ř í k l a d

Kyselina 5-brom-2-(2-thienylmethylthio)benzoová

K roztoku 8,0 g hydroxidu sodného ve 40 ml vody a 160 ml ethanolu se za míchání přidá nejdříve 20,9 g kyseliny 5-bromthiosalicylové a potom roztok 12,2 g 2-(chlormethyl)thiofenu ve 20 ml ethanolu a směs se vaří 2 h pod zpětným chladičem. Ethanol se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí ve vodě, roztok se promyje etherem a okyslí se kyselinou chlorovodíkovou. Po kratší době stání se vyloučený produkt odsaje, promyje a vysuší ve vakuu; 26,5 g (90 %), t.t. 166 až 172 °C. Čistá látka se získá rekrystalizací ze směsi benzenu a ethanolu, t.t. 170 až 173 °C.

6-bromthieno/2,3-c/-1-benzothiepin-4(10H)-on

K suspenzi 55,5 g předešlé kyseliny v 850 ml benzenu se přidá 120 ml thionylchloridu a směs se vaří 2 h pod zpětným chladičem. Ze vzniklého roztoku se za sníženého tlaku při teplotě lázně 50 °C odpaří těkavé podíly a zbytek thionylchloridu se odstraní přidávkou 150 ml benzenu a jeho odpařením, což se ještě jednou opakuje. Zbytek (53,5 g) je surový chlorid kyseliny, který se rozpustí v 740 ml benzenu, přidá se 21 g čerstvě přetaveného chloridu zinečnatého, zředí se dalšími 740 ml benzenu a směs se vaří 12 h pod zpětným chladičem. Po ochla-

zení se rozloží nalitím do 1,5 l vody, protřepe se, benzenová fáze se oddělí, promyje se 300 ml 10% roztokem hydroxidu sodného a vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek (33,5 g) se chromatografuje na sloupci 600 g silikagelu. Směs benzenu a petroletheru se ze sloupce vymyjí méně polární komponenty a samotným benzenem se eluuje 20,7 g (40 %) surového ketonu, který krystalizuje ze směsi benzenu a petroletheru a v čistém stavu taje při 95 až 96 °C.

6-brom-4-(3-dimethylaminopropyl)-4,10-dihydrothieno/2,3-c/-1-benzothiepin-4-ol

Reakcí 4,15 g hořčíku a 20,7 g 3-dimethylaminopropylchloridu v 55 ml tetrahydrofuranu se připraví roztok Grignardova činidla. Reakce se uvede do chodu pomocí zrnka jodu a 0,3 ml 1,2-dibromethanu. Po skončené exothermní reakci se směs vaří 2 h pod zpětným chladičem pro dokončení tvorby činidla. Potom se ochladí na 10 °C a při teplotě 10 až 15 °C se za míchání zvolna přikape roztok 26,4 g předešlého ketonu ve 125 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá 2 h při teplotě místnosti a ponechá přes noc v klidu. Za míchání se rozloží přidavkem roztoku 36 g chloridu amonného ve 150 ml vody, organická fáze se oddělí, vodná se extrahuje etherem a organické roztoky se spojí, vysuší bezvodým uhlíčitánem draselným a odpaří. Zbytek (35,8 g) se rozpustí v 350 ml ethanolu, nerozpuštěný podíl (2,5 g) se odstraní filtrací a z filtrátu se po částečném zahuštění získá krystalizací 26,1 g (77 %) žádaného aminoalkoholu, t.t. 127 až 139 °C (ethanol).

(E)- a (Z)-N,N-dimethyl-3-(6-brom-4,10-dihydrothieno/2,3-c/-1-benzothiepin-4-yliden)-propylamin (II)

Směs 8,3 g předešlého aminoalkoholu a 90 ml 1:1 zředěné kyseliny chlorovodíkové se vaří 1 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se zalkalizuje 20% roztokem hydroxidu sodného a surový produkt se izoluje extrakcí benzenem. Odpařením benzenu získaný zbytek byl charakterizován chromatografií na tenké vrstvě jako směs dvou látek, ve které jedna komponenta má stejné R_F jako výchozí látka aniž by s ní byla identická. Tato směs se chromatografuje na sloupci 400 g neutrálního kysličníku hlinitého; elucí benzenem se získá 5,9 g (74 %) přečištěné směsi (E)- a (Z)-isomeru látky vzorce II. Neutralizací kyselinou maleinovou v ethanolu a přidavkem etheru se získá 3,6 g maleinátu, který po dvou krystalizacích ze směsi ethanolu a etheru představuje 3,0 g (29 %) homogenního maleinátu (E)-II, t.t. 169 až 171 °C.

Z tohoto maleinátu uvolněná (E)-base II krystaluje z malého objemu etheru a taje při 58 až 63 °C. ^1H NMR spektrum potvrzuje uváděnou konfiguraci. Neutralizací chlorovodíkem v etheru poskytuje hydrochlorid, který taje při 189 až 194 °C (ethanol). Spojené matečné louhy po krystalizaci maleinátu se odpaří, vodným amoniakem se uvolní base, která se izoluje extrakcí etherem a po jeho odpaření se neutralizací dihydrátem kyseliny oxalové ve směsi acetonu a etheru převede na hydrogenoxalát (2,75 g, t.t. 163 až 169 °C). Třemi krystalizacemi z ethanolu nebo směsi ethanolu a etheru se získá 1,5 g téměř homogenního hydrogenoxalátu base (Z)-II, t.t. 179 až 176 °C. Podle ^1H NMR spektra obsahuje ještě asi 10 % (E)-isomeru. Zcela homogenní olejovitá (Z)-base II se získá chromatografií base uvolněné z popsáního hydrogenoxalátu na sloupci silikagelu. Při eluci ethylacetátem se vymývá předně směs (E,Z)-II přibližně v poměru 1:1, v dalších frakcích převládá (Z)-II a v závěrečných frakcích se vymývá zcela homogenní (Z)-II, jak prokazuje ^1H NMR spektrum.

(E)-4-(3-dimethylaminopropyliden)-4,10-dihydrothieno/2,3-c/-1-benzothiepin-6-karbonitril ((E)-I)

Směs 6,8 g base (E)-II, 4,5 g kyanidu měďného a 10 ml hexamethylfosfortriamidu se míchá 13 h při teplotě 150 °C v dusíkové atmosféře. Po ochlazení se rozdělí třepáním mezi benzen a zředěný vodný amoniak, směs se zfiltruje, benzenová fáze filtrátu se oddělí a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek (6,4 g) se chromatografuje na sloupci 100 g neutrálního kysličníku hlinitého (aktivita II). Benzenem se eluuje 3,93 g (67 %) base (E)-I, která krystalizuje z methanolu a taje při 105,5 až 106,5 °C. Neutralizací dihydrátem kyseliny oxalové v ethanolu

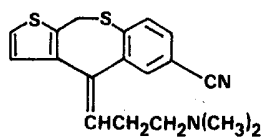
poskytuje hydrogenoxalát, který krystalizuje z ethanolu a v čistém stavu taje při 205 až 206,5 °C.

(Z)-4-(3-dimethylaminopropyliden)-4,10-dihydrothieno/2,3-c/-1-benzothiepin-6-karbonitril
(Z)-I)

Podobně jako v předešlém případě se provede reakce 4,6 g olejovité base (Z)-II s 3,0 g kyanidu měďného v 15 ml hexamethylfosfortriamidu při 150 °C. Chromatografií surového produktu na sloupci 120 g neutrálního kysličníku hlinitého (aktivita II) se získá 2,77 g (70 %) olejovité base (Z)-I, která se převede neutralizací dihydrátem kyseliny oxalové v ethanolu na hydrogenoxalát, t.t. 200 až 203 °C (vodný ethanol-ether).

P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

(Z)- a (E)-4-(3-dimethylaminopropyliden)-4,10-dihydrothieno/2,3-c/-1-benzothiepin-6-karbonitrily vzorce I



(I)

a jejich oxaláty.