ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU
K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(11) 263999

(13) B1

(21) PV 2055-88.Z
(22) Přihlášeno 28 03 88

(40) Zveřejněno 16 09 88
(45) Vydáno 15 07 89

(51) Int. Cl. 4
C 07 D 495/04

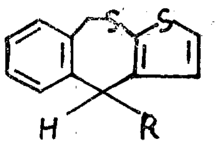
(75)
Autor vynálezu PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., POLÍVKA ZDENĚK ing. CSc.,
METYŠ JAN MUDr., CSc., METYŠOVÁ JIŘINA RNDr. PhMr. CSc.,
VALCHÁŘ MARTIN RNDr. CSc., PRAHA

(54) Aminy 4,9-dihydrothieno(2,3-c)-2-benzothiepinové řady a jejich soli

(57) Řešení spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem jsou aminy 4,9-dihydrothieno/2,3-c/-2-benzothiepinové řady a jejich soli, z nichž zvláště hydrochlorid N,N-dimethyl-3-(4,9-dihydrothieno/2,3-c/-2-benzothiepin-4-yl)propylaminu vykazuje v řadě farmakologických a biochemických testů farmakodynamický profil antidepresiva a thymoleptika. Přichází tedy v úvaru jako léčivo proti duševním depresivním stavům. Látky podle řešení jsou přístupné redukcí příslušných terciárních alkoholů nebo olefinických aminů kyselinou jodovodíkovou ve vroucí kyselině octové za přítomnosti červeného fosforu. Získané olejovité báze se neutralizací reakcemi převedou na krystalické soli, které jsou rovněž předmětem řešení.

CS 263 999 B1

Vynález se týká aminů 4,9-dihydrothieno/2,3-c/-2-benzothiepinové řady obecného vzorce I



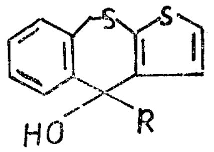
(I)

ve kterém R značí 3-dimethylaminopropyl nebo 1-methyl-4-piperidyl, a jejich solí s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky obecného vzorce I jsou nové a ve farmakologických a biochemických testech vykazují typické thymoleptické účinky, které obvykle korelují s antidepresivními účinky u pacientů. Látky obecného vzorce I a jejich soli lze tedy považovat za antidepresivní léčiva a jako takové jsou technicky důležité.

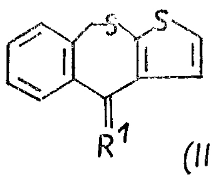
Typickou látkou podle vynálezu je 4-(3-dimethylaminopropyl)-4,9-dihydrothieno/2,3-c/-2-benzothiepin, který byl farmakologicky hodnocen jako hydrochlorid. Dále uvedené dávky jsou vesměs přepočty na bázi. Jeho akutní toxicita u myších samic při nitrožilním podání je dána střední smrtnou dávkou LD_{50} = 28,2 mg/kg. Toxické příznaky, pozorované při stanovování LD_{50}, jsou dechové obtíže a dále křečové projevy. Látka má jen velmi mírné diskoordinační působení v testu rotující tyčky u myší; střední účinná dávka ED_{50} je 60 mg/kg při orálním podání (s maximem za 15 min po podání a s ústupem projevů v průběhu 2 h). Centrálně tlumivé působení prakticky chybí, což je velmi výhodné. Při hodnocení vlivu na spontánní lokomotorickou aktivitu u myší paprskovou metodou podle Dewse vykazuje aktivity; rozhodně tedy nepůsobí tlumivě. V testu reserpinových vředů u krys vykazuje látka statisticky významný antireserpinový účinek již od orální dávky 10 mg/kg. Od téže orální dávky látka významně antagonizuje reserpinovou ptosu u myší. V dávkách 5, 10 a 25 mg/kg orálně antagonizuje významně reserpinovou hypothermii u myší; střední účinná dávka D_{50} je 17,5 mg/kg p. o. V testu perfenazinové katalepsie u krys má zkoušená látka intensivní antikataleptický účinek v orální dávce 40 mg/kg; ještě v dávce 20 mg/kg je antikataleptické působení patrné. Látka účinně potencuje jedovatost yohimbinu u myší; ED_{50} = 10,8 mg/kg p. o. Účinek v tomto testu a v řadě dalších je dobře srovnatelný s účinkem klasického tricyklického antidepresiva imipraminu. Látka konečně projevuje zřetelnou afinitu k vazebným místům /^{3}H/imipraminu a /^{3}H/desipraminu v hypothalamu krys. Střední inhibiční koncentrace látky pro inhibici vazby 4 nM /^{3}H/imipraminu IC_{50} je 169,4 nM a pro inhibici vazby nM /^{3}H/desipraminu 512 nM. Látka má tedy celkově profil farmakodynamiky klasického tricyklického antidepresiva.

Látky obecného vzorce I podle vynálezu jsou přístupné redukcí terciárních aminoalkoholů obecného vzorce II



(II)

ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I, nebo olefinických aminů vzorce III



(III)

ve kterém R^1 značí 3-dimethylaminopropyliden nebo 1-methyl-4-piperidyliden. K redukci se nejlépe hodí jodovodíková kyselina ve vroucí směsi s kyselinou octovou. Pro regeneraci jodovodíku se k reakční směsi přidává červený fosfor.

Redukčními reakcemi získané báze obecného vzorce I jsou olejovité, avšak poskytují krystalické hydrochloridy, popřípadě další soli, např. maleináty. Ve formě solí se vyčistí krystalizací do analytické čistoty a pro identifikaci se měří buď spektra těchto solí, nebo z nich uvolněných homogenních bází. Analytická i spektrální data potvrzují identitu popisovaných látek. Výchozí látky obecných vzorců II a III jsou vesměs známé a literální odkazy na ně jsou uvedeny v příkladech. Tyto mají za úkol pouze ilustrovat možnosti přípravy látek podle vynálezu.

Příklad 1

N,N-dimethyl-3-(4,9-dihydrothieno/2,3-c/-2-benzothiepin-4-yl)propylamin

Směs 120 ml kyseliny octové, 75 ml 55% kyseliny jodovodíkové, 13,9 g červeného fosforu a 33,8 g hydrochloridu N,N-dimethyl-3-(4,9-dihydrothieno/2,3-c/-2-benzothiepin-4-yliden)propylaminu (Protiva M. et al.: Collect. Czech. Chem. Commun. **29**, **2 161**, **1964**; Rajšner M. et al.: Collect, Czech. Chem. Commun. **39**, 1 366, **1974**) se míchá a vaří 3 h pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře. Ochlazená směs se zfiltruje, filtrát se zředí 400 ml vody, za vnějšího chlazení se zalkalizuje 25 % roztokem hydroxidu sodného a extrahuje se dichlormethanem. Zpracováním extraktu se získá nehomogenní odparek, který se chromatografuje na koloně 120 g silikagelu (Merck 60). Elucí chloroformem se získá 14,9 g (49 %) žádané homogenní olejovité báze. Její neutralizací chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru se připraví hydrochlorid, který krystalizuje ze směsi ethanolu a etheru a v čistém stavu taje při 172 až 173 °C. Zcela homogenní olejovitá báze se získá rozkladem hydrochloridu zředěným vodným amoniakem, extrakcí etherem a obvyklým zpracováním extraktu. Její ^{1}H NMR spektrum potvrzuje její identitu.

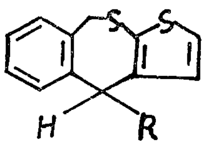
Příklad 2

4-(1-methyl-4-piperidyl)-4,9-dihydrothieno(2,3-c)-2-benzothiepin

Směs 45 ml kyseliny octové, 45 ml 57 % kyseliny jodovodíkové, 5,6 g červeného fosforu a 13,3 g 4-(1-methyl-4-piperidyl)-4,9-dihydrothieno/2,3-c/-2-benzothiepin-4-olu (Rajšner M. et al.: Collect. Czech. Chem. Commun. **32**, 2 854, **1967**; Polívka Z. et al.: Collect. Czech. Chem. Commun. **48**, 623, **1983**) se míchá a vaří 3,5 h pod zpětným chladičem. Podobné zpracování jako v předešlém příkladu poskytne 13,5 g nehomogenní báze, která se chromatografuje na 80 g silikagelu (Merck 40). Eluce chloroformem nejdříve odstraní 0,9 g směsi méně polárních komponent, po které se vymyje ze sloupce 8,0 g (63 %) žádané homogenní olejovité báze. Neutralizací chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru se získá hydrochlorid, který krystalizuje z ethanolu a v čistém stavu taje při 279 až 290 °C. Jeho analýza i spektra potvrzují identitu. Z uvolněné báze se potom neutralizací kyselinou maleinovou připraví hydrogenmaleinát, který krystalizuje ze směsi ethanolu a etheru a taje při 151 až 153 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Aminy 4,9-dihydrothieno/2,3-c/-2-benzothiepinové řady obecného vzorce I



(I)

ve kterém R značí 3-dimethylaminopropyl nebo 1-methyl-4-piperidyl, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.