

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

260095

(11) (B1)



(22) Přihlášeno 27 05 87
(21) PV 3858-87.J

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 337/12

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

A OBJEVY

(40) Zveřejněno 15 03 88
(45) Vydáno 15 05 89

(75)

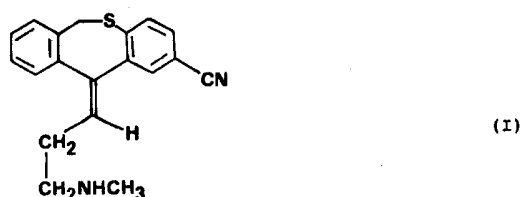
Autor vynálezu

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

(54) (E)-11-(3-Methylaminopropyliden)-8,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-2-kar-
bonitril a jeho oxalát

Řešení spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem jsou (E)-11-(3-methylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-2-karbonitril (I) a jeho oxalát. Látka I, testovaná ve formě oxalátu, vykazuje vlastnosti atypického antidepresiva. Při absenci antiserpinové a centrálně tlumivé komponenty je vysoce selektivním inhibítozem vazby $5\text{H}/\text{imipraminu}$ v hypotalamu krysího mozku, což naznačuje, že je inhibítozem zpětného příjmu 5-hydroxytryptaminu v mozku. Kromě toho má centrální anticholinergní aktivitu. Připraví se z (E)-N,N-dimethyl-3-(2-brom-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propylaminu (II), který se částečně demetyluje chloremavenčenem etylnatým vzniklý karbamát se hydrolysuje ethanolickým hydroxidem draselným na N-methyl-3-(2-brom-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propylamin (IV). Reakcí této látky s butyrolaktonem se provede ochrana sekundární aminoskupiny, potom se reakcí s kyanidem mědným vymění atom bromu na jádře kyanoskupinou a nakonec se šetrnou kyselou hydrolysou odstraní chránící skupina. Získaná base I se převede neutralisací kyselinou oxalovou na hydrogenoxalát (hemihydrát).

Vynález se týká (E)-11-(3-methylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-2-karbonitrilu vzorce I



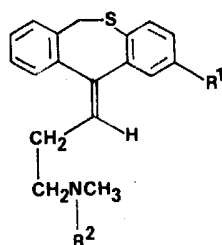
a jeho oxalátu.

Látka vzorce I, která byla testována biochemicko-farmakologickými metodami ve formě svého hydrogenoxalátu, naznačuje vlastnosti potenciálního antidepresiva poněkud neobvyklého profilu účinnosti. Zatímco v podstatě postrádá antireserpinové a centrálně tlumivé efekty v testech in vivo, vykazuje vysokou afinitu k vazebným místům ^3H /imipraminu v hypothalamu krysího mozku. Tato afinita je vyjádřena střední inhibiční koncentrací $\text{IC}_{50} = 17,49 \text{ nM}$ (^3H /imipramin použit v koncentraci 4 nM). Tato afinita je značně selektivní, protože inhibice vazby 4 nM ^3H /desipraminu v téže mozkové struktuře je daleko slabší; $\text{IC}_{50} = 1967 \text{ nM}$.

Selektivita tohoto typu naznačuje, že látka vzorce I je inhibitorem zpětného příjmu 5-hydroxytryptaminu v mozku, což je považováno za předpoklad jednoho typu antidepresivní účinnosti. Podobně jako jiná tricyklická antidepresiva, vykazuje látka vzorce I centrální anticholinergní působení, které se projevuje značnou afinitou k muskarinovým receptorům v mozku krys. Jako ligandu bylo použito 0,5 nM ^3H /chinuklidylbenzilátu; střední inhibiční koncentrace látky vzorce I vůči vazbě tohoto ligandu je vyjádřena hodnotou $\text{IC}_{50} = 347 \text{ nM}$.

V dávce 10 mg/kg p.o. látka neovlivňuje likomotorickou aktivitu myši v testu podle Dewe. V dávce 25 mg/kg p.o. nemá signifikantní antireserpinový účinek v testu ptosy u myši a v dávce 50 mg/kg p.o. neinhibuje signifikantně tvorbu žaludečních vředů u krys vyvolávanou reserpinem. Látku je tedy možno charakterisovat jako atypické antidepresivum.

Látka vzorce I je přístupná syntézou používající látek vzorců II až VI



- II, $\text{R}^1 = \text{Br}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$
 III, $\text{R}^1 = \text{Br}$, $\text{R}^2 = \text{COOC}_2\text{H}_5$
 IV, $\text{R}^1 = \text{Br}$, $\text{R}^2 = \text{H}$
 V, $\text{R}^1 = \text{Br}$, $\text{R}^2 = \text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$
 VI, $\text{R}^1 = \text{CN}$, $\text{R}^2 = \text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$

s vyznačeným významem substituentů R^1 a R^2 jako látky výchozí a jako meziproduktů. Výchozí látkou je (E)-N,N-dimetyl-3-(2-brom-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propylamin vzorce II, jehož příprava jako homogenního trans-isomeru byla popsána v čs. autorském osvědčení 247 593.

Reakcí této látky s chlormravenčanem etylnatým ve vroucím benzenu se dosáhne parciální demethylace, jejímž produktem je olejovitý karbamát vzorce III. Ten lze použít k další práci bez charakterisace a v surovém stavu se zpracuje hydrolýzou vroucím velmi koncentrovaným, s výhodou 40 až 50% roztokem hydroxidu draselného v etanolu. Ve vysokém výtěžku se získá olejovitý N-metyl-3-(2-brom-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propylamin vzorce IV, který poskytuje krystalický hydrochlorid a jehož ^1H MNR spektrum potvrzuje, že (E)-konfigurace zůstala při provedených transformacích zachována. Z krystalického hydrochloridu vodným amoniakem uvolněná base IV se potom podrobí působení butyrolaktonu ve vroucím xylenu za přítomnosti 2-pyridonu.

Ze získané směsi se chromatografií na silikagelu izoluje surový 4-hydroxybutyramido-derivát vzorce V, s kterým se provede reakce s kyanidem měďnatým v hexametylfosfortriamidu při 150 °C. Získaný surový meziprodukt vzorce VI se opět přečistí chromatografií a bez charakterisace se podrobí šetrné hydrolýze zředěnou kyselinou sírovou v dioxanu při teplotě 90 °C. Chromatografií surového produktu na kysličníku hlinitém se získá žádaná base vzorce I, která je olejovitá a jejíž ^1H NMR spektrum naznačuje, že sestává převážně z (E)-isomeru a je jen z malé části kontaminována (Z)-isomérem.

Neutralisací dihydrátem kyseliny oxalové v etanolu poskytuje krystalický hydrogenoxalát, který byl identifikován jako hemihydrát tající při 202 až 204 °C. Další podrobnosti postupu přípravy látky vzorce I uvádí příklad:

Roztok 12,6 g (E)-N,N-dimetyl-3-(2-brom-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propylaminu (literatura citována) ve 40 ml benzenu se přikape za míchání při 75 °C k roztoku 4,73 g chlormravenčanu etylnatého ve 20 ml benzenu a směs se vaří 1 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se směs promyje vodou, zfiltruje se, promyje se 50 ml 10% kyseliny sírové a znovu vodou.

Vysuší se pevným hydroxidem draselným a odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý odparek (12,57 g surové látky vzorce III) se přidá k roztoku 9,0 g hydroxidu draselného v 11 ml etanolu a směs se za míchání zahřívá 2 h pod zpětným chladičem v lázni o teplotě 125 až 130 °C. Po ochlazení se směs zředí 50 ml vody a extrahuje se benzenem. Extrakt se protřepe s 50 ml 10% kyseliny chlorovodíkové, čímž se základní produkt převede do vodné fáze. Kyselá vodná vrstva se zalkalísuje mírným přebytkem 20% roztoku hydroxidu sodného a produkt se izoluje extrakcí benzenem.

Extrakt se vysuší bezvodým uhlíčitánem draselným a odpaří. Získá se 8,3 g (68 %) prakticky homogenního (olejovitého) (E)-N-metyl-3-(2-brom-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propylaminu (IV), který se rozpustí v etanolu a přidávkem mírného přebytku roztoku chlorovodíku v etheru se převede na hydrochlorid (7,52 g). Krystalisací této látky z etanolu se získá zcela čistý produkt tající při 264 až 268 °C. Vodným amoniakem se uvolní zcela čistá base, která se izoluje extrakcí etherem a použije do dalšího stupně.

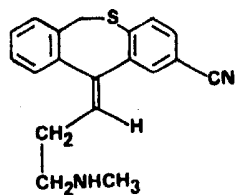
Směs 9,65 g předešlé base vzorce IV, 5,7 g 2-pyridonu (Cava M. P., Bhattacharyya N. K., J. Org. Chem. 23, 1 287, 1958), 13 ml butyrolaktonu a 50 ml xylenu se vaří 4 h pod zpětným chladičem. Směs se zfiltruje a filtrát se rozdělí třepáním mezi benzen a zředěný vodný amoniak. Benzenová fáze se vysuší uhlíčitánem draselným a odpaří. Zbytek se chromatografuje na sloupci 250 g silikagelu. Méně polární komponenty směsi se vymyjí benzenem a potom chloroformem. Směsí chloroformu a etanolu se eluje 10,0 g surového hydroxyamidu vzorce V, který se rozpustí ve 20 ml hexametylfosfortriamidu, přidá se 4,5 g kyanidu měďného a směs se za míchání v dusíkové atmosféře zahřívá 12 h na 150 °C. Po ochlazení se rozdělí třepáním mezi benzen a zředěný vodný amoniak, benzenová fáze se promyje vodou, vysuší uhlíčitánem draselným a odpaří.

Zbytek se chromatografuje na sloupci 300 g neutrálního kysličníku hlinitého (aktivita II). Z chloroformové frakce se získá 3,85 g homogenního oleje, který odpovídá kyanoamidu vzorce VI. Bez charakterisace se podrobí hydrolýze. Rozpustí se ve 100 ml dioxanu, přidá se 100 ml 10% kyseliny sírové a směs se zahřívá 4 h na 90 °C. Dioxan se odpaří, kyselý vodný roztok se promyje benzenem a zalkalísuje vodným amoniakem. Uvolněná base se extrahuje benzenem a zbytek po odpaření benzenu se chromatografuje na 100 g kysličníku hlinitého (neutrální, aktivita II). Benzenem a potom chloroformem se eluje 2,24 g (27 %) olejovité base vzorce I.

Neutralizací dihydrátem kyseliny oxalové v etanolu poskytuje 2,15 g hydrogenoxalátu, který krystalizuje z etanolu jako hemihydrát; t.t. 202 až 204 °C. ^1H NMR spektrum base, uvolněné z čistého oxalátu, dokládá, že jde o téměř čistý (E)-isomer; příměs (Z)-isomeru je nepatrná.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

(E)-11-(3-methylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-2-karbonitril vzorce I



(I)

a jeho oxalát.