

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(18)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

223429
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 337/12

(22) Přihlášeno 16 12 81
(21) [PV 9379-81]

(40) Zveřejněno 29 10 82

(45) Vydáno 15 03 86

(75)
Autor vynálezu

VALENTA VLADIMÍR ing. CSc., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
PRAHA

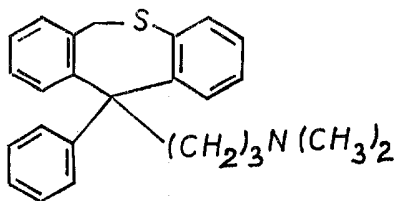
(54) Derivát 3-[6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl]propylaminu a jeho soli

1

2

Vynález se týká nového 11-fenyl-11-[3-dimethylaminopropyl]-6,11-dihydrodibenzo-(b,e)thiepinu a jeho solí s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami. Látky podle vynálezu jsou antimikrobiálně účinné, snižují krevní tlak normotenzních krys a jsou spasmolytiky působícími jak proti acetylcholinovým, tak i baryumchloridovým kontrakcím hladkých svalů.

Tento vynález se týká nového derivátu 3-[6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl]-propylaminu vzorce I



(I)

a jeho soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látka vzorce I a její soli se vyznačují antimikrobiální a farmakodynamickou aktivitou, což z nich činí látky použitelné v terapii. Tak hydrogenmaleinan látky I vykázal inhibiční účinnost v testech in vitro vůči dále uvedeným mikroorganismům a v uvedených koncentracích (v $\mu\text{g/ml}$): *Streptococcus* β -haemolyticus, 12,5; *Streptococcus faecalis*, 25; *Staphylococcus pyogenes aureus*, 12,5; *Escherichia coli*, 25; *Proteus vulgaris*, 100; *Trichophyton mentagrophytes*, 50. Při stanovení orientační akutní toxicity na myších při intravenózním podání byla nalezena střední smrtná dávka $LD_{50} = 20 \text{ mg/kg}$. V intravenózní dávce 4 mg/kg vyvolává látka u normotenzních krys krátké a hluboké poklesy krevního tlaku. V koncentracích 1 až 10 $\mu\text{g/ml}$ signifikantně tlumí kontrakce izolovaného krysího duodenu, vyvolávané standardními dávkami acetylcholinu, resp. baryumchloridu. Látka má tedy účinky antimikrobiální, hypotenzivní a spasmolytické.

Látka I se připraví substituční reakcí 11-fenyl-11-chlor-6,11-dihydrodibenzo(b,e)-thiepinu (M. Hori et al., Yakugaku Zasshi **98**, 1195, 1978) s 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridem ve vroucí směsi etheru a benzenu. Touto reakcí se získá směs dvou isomerů, která se rozdělí chromatografií na kysličníku hlinitém. Žádaná báze I je ve směsi látkou méně polární, a proto se eluuje směsí benzenu a petroletheru jako první. Je to krystalická látka s t. t. 153 až 156 °C, kterou lze dobře vyčistit krystalizací z ethanolu. Její rozlišení od polárnějšího isomeru umožňuje $^1\text{H-NMR}$ spektrum, ve kterém chybí signál při δ 5,20 (s), který od-

povídá protonu na uhlíku 11 skeletu a se kterým se setkáváme ve spektru isomeru. Identifikace látky I byla zajištěna též analýzou a pomocí IČ spektra. Neutralizací anorganickými nebo organickými kyselinami ve vhodných rozpouštědlech poskytuje látka I krystalické soli, které jsou rovněž předmětem vynálezu a které jsou vhodnější než volná báze pro provádění biologických testů a pro přípravu lékových forem. K daným účelům zvláště vhodný je hydrogenmaleinát, který je popsán v příkladu provedení.

Příklad

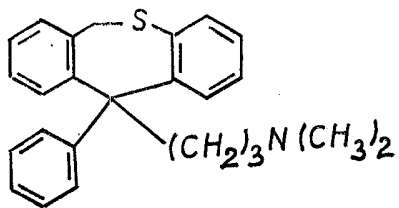
11-fenyl-11-(3-dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin (I)

K 3,6 g hořčíku pod 36 ml etheru se přidá malá část roztoku 19,5 g 3-dimethylaminopropylchloridu v 18 ml etheru a reakce se nastartuje přidáním zrnka jodu a 0,5 ml 1,2-dibromethanu. Když byla reakce uvedena do chodu, přikape se zbytek roztoku 3-dimethylaminopropylchloridu takovou rychlostí, aby se směs udržovala v mírném varu pod zpětným chladičem. Potom se za míchání přikape během 25 minut roztok 19,5 g 11-fenyl-11-chlor-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu ve 100 ml benzenu a směs se vaří 3,5 hodiny pod zpětným chladičem. Po ochlazení se zředí 30 ml benzenu a za míchání se přikape 100 ml 10% roztoku chloridu amonného. Vzniklá směs se extrahuje etherem. Organická fáze se oddělí, promyje se vodou a bazický produkt se z ní převede do vodné fáze protřepáním třikrát s 60 ml 1 M—HCl. Kyselý vodný roztok se zalkalizuje přebytečným 2,5 M—NaOH a uvolněná báze se izoluje extrakcí benzenem. Extrakt se vysuší uhlíčitanem draselným a odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek (21,1 gramu) se rozpustí v malém objemu směsi benzenu a petroletheru 9:1 a roztok se chromatografuje na sloupci 1,2 kg neutrálního kysličníku hlinitého (aktivita II). Elucí uvedenou směsí rozpouštědel a za stálého sledování R_f eluované látky se po malé nekrytalizující frakci eluuje 7,1 g (32 %) žádané báze I. Tato krystaluje z ethanolu a v čistém stavu taje při 153 až 156 °C. Neutralizací kyselinou maleinovou v ethanolu poskytuje krystalický hydrogenmaleinát $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{S}$ (analýza), který po rekrystalizaci z ethanolu taje v čistém stavu při 197,5 až 199 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Derivát 3-[6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl]propylaminu vzorce I

a jeho soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.



(I)