

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

268 632

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl. ⁴
C 07 D 337/14

(21) PV 6944-88.Y
(22) Přihlášeno 20 10 88

(40) Zveřejněno 14 08 89
(45) Vydáno 31 07 90

(75)
Autor vynálezu

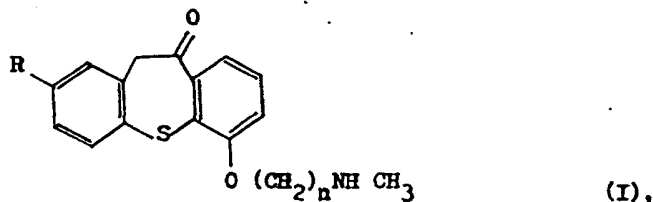
ČERVENÁ IRENA ing. CSc.,
HOLÁ VLADISLAVA MUDr. CSc.,
PROTIVA MIROSLAV ing. dr. DrSc., PRAHA

(54)

Způsob přípravy 6-(methylaminoalkoxy)-
dibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-onů a jejich
solí

(57) Řešení spadá do oboru syntesy lé-
čiv. Jeho předmětem je způsob přípravy
6-(2-methylaminoethoxy a 3-methylamino-
propoxy)dibenzo /b,f/thiepin-10(11H)-o-
nů, jejich 2-chlorderivátů a solí s far-
maceuticky nezávadnými anorganickými
nebo organickými kyselinami. Látky podle
vynálezu jsou meziprodukty přípravy bio-
logicky účinných sloučenin a zčásti sa-
my o sobě vykazují některé užitečné
biologické efekty (antimikrobiální,
centrálně tlumivý, spasmolytický, anti-
arytmický, antitusický). Způsob přípra-
vy spočívá v reakcích 6-(2-dimethylamino-
ethoxy a 3-dimethylaminopropoxy)dibenzo-
/b,f/thiepin-10(11H)-onů a jejich
2-chlorderivátů s chlormravenčanem
ethylnatým ve vroucím benzenu a v násle-
dující alkalické hydrolyse získaných
esterů N-substituovaných karbamových
kyselin. Získané base se převádějí
na soli neutralizačními reakcemi.

Vynález se týká způsobu přípravy 6-(methylaminoalkoxy)dibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-onů obecného vzorce I



ve kterém R značí atom vodíku nebo atom chloru a n je 2 nebo 3, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky obecného vzorce I se jednak vyznačují užitečnými biologickými vlastnostmi, jednak jich může být použito jako meziproduktů syntézy dalších biologicky účinných látek. Látky obecného vzorce I vykazují např. antimikrobiální účinnost v testech in vitro, takže je lze pokládat za potenciální chemoterapeutika, dále prokázaly mírný účinek centrálně tlumivý a inkoordinační, spasmolytický, antiarytmický a antitusický.

Látky, pro které lze uvést konkrétní biologická data, jsou označeny jako (A), (B) a (C), uvedena nejprve jejich identita a potom nalezené aktivity:

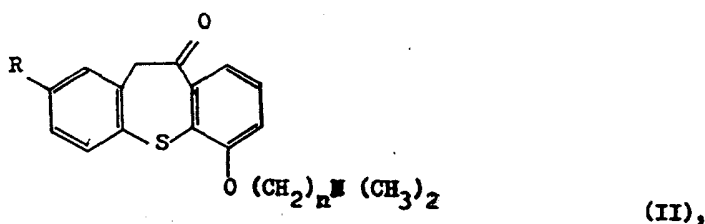
- (A) 6-(2-methylaminoethoxy)dibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-on ve formě hydrochloridu,
- (B) 2-chlor-6-(2-methylaminoethoxy)dibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-on ve formě hydrochloridu a
- (C) 6-(3-methylaminopropoxy)dibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-on ve formě hemihydrátu neutrálního oxalátu.

Látka (A): Akutní toxicita u myší, $LD_{50} = 63,8$ mg/kg i.v. Ataxická účinnost v testu rotující tyčky u myší, $ED_{50} = 23,2$ mg/kg i.v. V orální dávce 50 mg/kg vyvolává statisticky významný útlum spontánní pohyblivosti myší (trankvilizační účinek).

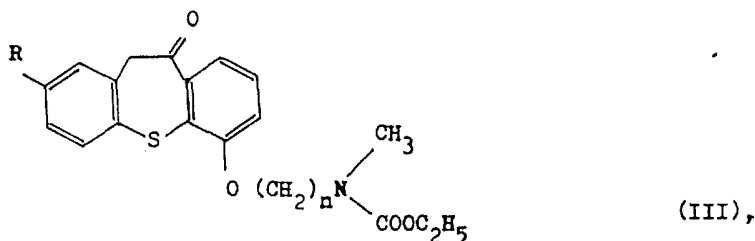
Látka (B): Akutní toxicita u myší, $LD_{50} = 88,4$ mg/kg i.v. Antimikrobiální účinnost in vitro (uvedeny testované mikroorganismy a nalezené minimální inhibiční koncentrace v mg/l): Streptococcus β -haemolyticus, 25; Streptococcus faecalis, 25; Staphylococcus pyogenes aureus, 25; Proteus vulgaris, 100.

Látka (C): Akutní toxicita u myší, $LD_{50} = 54,0$ mg/kg i.v.; při orálním podání 877 mg/kg. V koncentracích 1 až 10 mg/l tlumí kontrakce izolovaného krysího duodenu, vyvolávané acetylcholinem, na 50 %; podobně v koncentraci 10 mg/l tlumí obdobné kontrakce, vyvolané chloridem barnatým (spasmolytický účinek). V intravenózní dávce 2,5 mg/kg vykazuje antiarytmický efekt u krys vůči arytmií, vyvolávané akonitinem. V orální dávce 50 mg/kg působí antitusicky u morčat (záchvaty kašle byly vyvolávány aerosolem roztoku kyseliny citronové a uvedená dávka způsobila inhibici záchvatů kašle na 52 % vůči kontrole 100 %). V koncentraci 100 mg/l inhibuje růst Streptococcus faecalis in vitro.

Způsob přípravy látek obecného vzorce I podle vynálezu spočívá v částečné demethylaci příslušných 6-(dimethylaminoalkoxy)dibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-onů obecného vzorce II



ve kterém R a n značí totéž jako ve vzorci I. Tyto výchozí látky vzorce II zatím nebyly v literatuře popsány, a proto je jejich příprava popisována v příkladech. V prvním stupni se na látky vzorce II působí chlormravenďanem ethylnatým ve vroucím benzenu, přičemž dochází k demethylaci a resultují karbamáty obecného vzorce III



ve kterém opět R a n značí totéž jako ve vzorci I. Tyto karbamáty se isolují z reakčních směsí jako neutrální produkty a lze je dále zpracovat v surovém stavu. Některé však dobře krystalisují, lze je tedy isolovat v homogenním stavu a charakterisovat analyticky i spektrálně, a potom dále zpracovat. Druhý stupeň spočívá v alkalické hydrolyse karbamátů vzorce III, která se provede nejlépe vroucím roztokem hydroxidu draselného v ethanolu. Konečné produkty se isolují jako base, které jsou většinou krystalické, a které se převedou neutralisací farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami na příslušné soli. Čištění konečných produktů lze provést krystalisací těchto solí a z čistých solí uvolněné base jsou homogenní a lze je použít pro spektrální charakterisaci. Všechny látky ve vynálezu popsané jsou nové a jejich identita byla zajištěna analytickými i spektrálními metodami. Dále uvedené příklady jsou pouhou ilustrací možností vynálezu a není jejich účelem všechny tyto možnosti vyčerpávajícím způsobem popisovat.

Příklad 1

6-(2-Methylaminoethoxy)dibenzo[b,f]thiepin-10(11H)-on

K míchanému roztoku 7,8 g 6-(2-dimethylaminoethoxy)dibenzo[b,f]thiepin-10(11H)-onu v 50 ml benzenu se po kapkách přidá roztok 5,4 g chlormravenďanu ethylnatého ve 20 ml benzenu, směs se míchá 30 min při 60 až 70 °C a potom se vaří 3 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs zfiltruje, filtrát se promyje 3M HCl a vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Neutrální zbytek (7,4 g, 80 %) je ethylester kyseliny N-methyl-N-(2-(10-oxo-11H-dibenzo[b,f]thiepin-6-yloxy)ethyl)karbamové, krystalisuje z ethanolu a v čistém stavu taje při 103 až 106 °C.

Směs 3,7 g tohoto esteru, 2,8 g hydroxidu draselného a 3,5 ml ethanolu se za míchání vaří 4 h pod zpětným chladičem, ethanol se odpaří ve vakuu, zbytek se zředí vodou a produkt se extrahuje benzenem. Zpracováním extraktu se získá 2,8 g (94 %) olejovitého produktu, který krystalisuje ze směsi etheru a petroletheru a v čistém stavu taje při 61 až 64 °C. Neutralisací chlоровodíkem v methanolu za přítomnosti etheru poskytuje krystalický hydrochlorid, který krystalisuje z methanolu a taje při 208 až 212 °C.

Potřebný výchozí 6-(2-dimethylaminoethoxy)dibenzo[b,f]thiepin-10(11H)-on se připraví ze známého 6-hydroxydibenzo[b,f]thiepin-10(11H)-onu (Protiva M. a spol., Collect. Czech.Chem.Comm., 40, 2667 (1975)) tímto způsobem:

6-Hydroxydibenzo[b,f]thiepin-10(11H)-on (12,12 g) a 10,8 g hydrochloridu 2-dimethylaminoethylchloridu se přidá k roztoku ethoxidu sodného, který se předem připraví rozpouštěním 3,0 g sodíku v 350 ml ethanolu. Směs se míchá a vaří 9 h pod zpětným chladičem. Po stání přes noc se odfiltruje vyloučený chlorid sodný, filtrát se mírně oky-

selí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a odpaří se ve vakuu do sucha. Zbytek se rozpustí ve vodě, roztok se promyje benzenem a zalkalísuje se vodným amoniakem. Uvolněná base se izoluje extrakcí benzenem. Odpařením extraktu se získá 10,4 g (66 %) olejovité base, která je použitelná k zpracování na karbamát. Krystalisuje z cyklohexanu a v čistém stavu taje při 69 až 71 °C. Pro charakterisaci ji lze převést na hydrochlorid, t.t. 176 až 179 °C (ethanol-ether).

Příklad 2

2-Chlor-6-(2-methylaminoethoxy)dibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-on

Podobně jako v předešlém příkladu se provede reakce 6,96 g 2-chlor-6-(2-dimethylaminoethoxy)dibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-onu s 4,6 g chlormravenčanu ethylnatého v 60 ml vroucího benzenu a získá se 5,1 g (63 %) surového ethylesteru kyseliny N-(2-(2-chlor-10-oxo-11H-dibenzo/b,f/thiepin-6-yloxy)ethyl)-N-methylkarbamové, který krystalisuje z ethanolu a taje při 152 až 154 °C.

Podobně jako v předešlém příkladu se provede hydrolysa 3,3 g tohoto karbamátu roztokem 2,5 g hydroxidu draselného v 5 ml ethanolu za varu po dobu 10 h. Podobným zpracováním se získá 1,9 g (70 %) homogenní žádané base, která krystalisuje ze směsi benzenu a hexanu a taje při 101 až 103 °C. Neutralisací chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru poskytuje krystalický hydrochlorid, t.t. 193 až 195 °C (ethanol).

Potřebný výchozí 2-chlor-6-(2-dimethylaminoethoxy)dibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-on se připraví podobně, jako je to popsáno v předchozím příkladu reakcí 3,1 g 2-chlor-6-hydroxydibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-onu (Protiva M. a spol., Collect.Czech.Chem.Comun. 46, 2245 (1981)) s 2,6 g hydrochloridu 2-dimethylaminoethylchloridu varem v roztoku ethoxidu sodného, připraveného z 0,7 g sodíku a 40 ml ethanolu (var 11,5 h). Získá se 2,5 g (64 %) krystalické žádané látky s t.t. 101 až 103 °C. Pro charakterisaci jej lze převést na krystalický hemihydrát hydrochloridu, t.t. 197 až 199 °C (ethanol).

Příklad 3

6-(3-Methylaminopropoxy)dibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-on

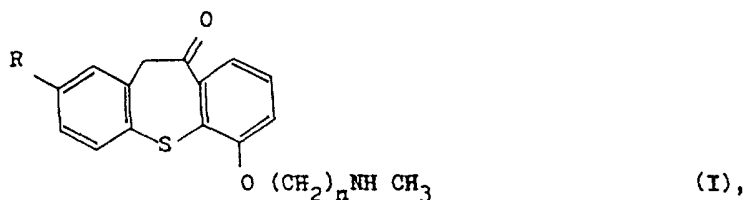
K míchanému roztoku 5,2 g chlormravenčanu ethylnatého v 20 ml benzenu se přikape roztok 7,9 g 6-(3-dimethylaminopropoxy)dibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-onu ve 42 ml benzenu a směs se vaří 3 h pod zpětným chladičem. Zpracováním jako v předešlých příkladech se získá 7,2 g (77 %) prakticky homogenního olejovitého ethylesteru kyseliny N-methyl-N-(3-(10-oxo-11H-dibenzo/b,f/thiepin-6-yloxy)propyl)karbamové, který se bez dalšího čištění použije k další reakci.

Podobně jako v předešlých příkladech se provede hydrolysa 2,0 g tohoto esteru pomocí roztoku 1,5 g hydroxidu draselného ve 2 ml ethanolu (var pod zpětným chladičem po dobu 11 h). Zpracováním se získá 1,4 g (86 %) žádané olejovité base, která neutralisací dihydrátem kyseliny oxalové ve 2 ml vroucího ethanolu poskytne hemihydrát neutrálního oxalátu, t.t. 198 až 201 °C (80 % ethanol-ether).

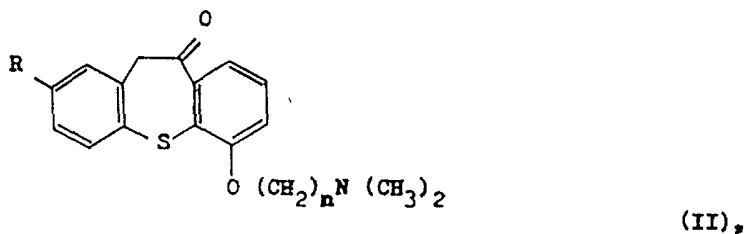
Potřebný výchozí 6-(3-dimethylaminopropoxy)dibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-on se připraví podobně jako analogické látky v předchozích příkladech reakcí 6,7 g 6-hydroxydibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-onu s 6,6 g hydrochloridu 3-dimethylaminopropylchloridu v roztoku ethoxidu sodného z 1,73 g sodíku s 200 ml ethanolu (var 10 h pod zpětným chladičem). Analogickým zpracováním se získá 6,4 g (71 %) téměř homogenní, žádané, olejovité base, která se pro další reakci použije v tomto stavu. Za účelem charakterisace ji lze převést na hydrochlorid, která krystalisuje ze směsi ethanolu a etheru a taje při 181 až 183 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

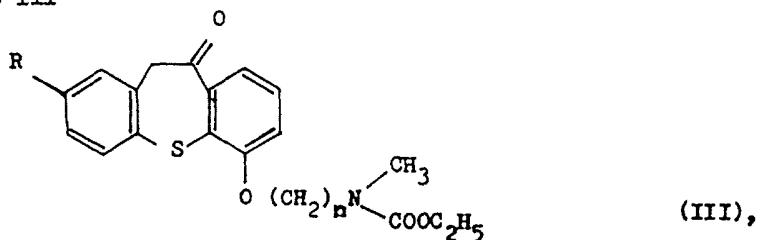
Způsob přípravy 6-(methylaminoalkoxy)dibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-onů obecného vzorce I



ve kterém R značí atom vodíku nebo atom chloru a n je 2 nebo 3, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami vyznačující se tím, že se 6-(dimethylaminoalkoxy)dibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-ony obecného vzorce II



podrobí působení chlormravenčanu ethylnatého ve vroucím benzenu, získané karbamáty obecného vzorce III



ve kterém R a n značí opět totéž jako ve vzorci I, se hydrolysuji vroucím roztokem hydroxidu draselného v ethanolu, načež se získané base vzorce I převedou neutralisací farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami na příslušné soli.