



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

220189

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 337/12

(22) Přihlášeno 08 12 81
(21) (PV 9377-81)

(40) Zveřejněno 27 08 82

(45) Vydáno 15 10 85

(75)
Autor vynálezu

VALENIA VLADIMÍR ing. CSc., ŠINDELÁŘ KAREL ing. CSc., PROTIVA
MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

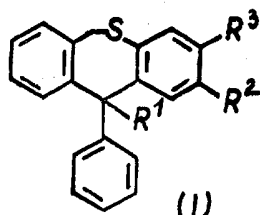
(54) 11-Amino-11-fenyl-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepiny a jejich soli

1

2

Vynález se týká nových 11-amino-11-fenyl-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinů, substituovaných případně v poloze 2 nebo v poloze 3 methylovou skupinou, přičemž aminoskupina je tvořena zbytkem pyrrolidinu, piperidinu, morfolinu, ethylendiaminu, N,N-dimethylethylendiaminu, N,N-diethylethylendiaminu nebo N-(3-aminopropyl)morfolinu. Týká se dále solí těchto látek s farmaceuticky nezávadnými kyselinami. Látky podle vynálezu vykazují antimikrobiální účinky v testech in vitro, dále účinky protizánětlivé, antitusické, centrálně tlumivé a anthelmintické. Na základě toho přicházejí v úvahu k použití jako léčiva. Jejich příprava se provádí substitučními reakcemi 11-fenyl-11-chlor-6,11-dihydrodibenzo(b,e)-thiepinu a jeho 2-methyl- nebo 3-methylderivátu se jmenovanými aminy. Soli se připravují neutralizací bází kyselinami, přičemž je výhodnější použít slabých organických kyselin (s výhodou kyseliny maleinové), protože silné minerální kyseliny produkty štěpí za vzniku solí výchozích aminů.

Vynález se týká nových 11-amino-11-fenyl-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinů obecného vzorce I



ve kterém

R¹ značí zbytek pyrrolidino-, piperidino-, morfolino-, 2-aminoethylamino-, 2-dimethylaminoethylamino-, 2-diethylaminoethylamino nebo 3-morfolinopropylaminoskupinu,

R² značí atom vodíku nebo methyl a rovněž R³ značí atom vodíku nebo methyl, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky vzorce I a jejich soli vykazují v testech in vitro antimikrobiální účinky, přičemž jsou vesměs velmi málo toxické a prostě jiných farmakodynamických účinků. Ojedinele se u nich objevuje ve vyšších dávkách protizánětlivý, antitusický nebo centrálně tlumivý účinek, což by vesměs nebylo na závalu jejich použití v chemoterapii. U jedné z látek byl zjištěn anthelmintický účinek. V dalším jsou uvedeny pro vybrané látky koncentrace v $\mu\text{g/ml}$, které působí inhibičně vůči jednotlivým druhům mikroorganismů. Dále jsou uvedeny výsledky testů akutní toxicity a zmíněné účinky farmakodynamické.

11-Fenyl-11-piperidino-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin byl testován jako báze. Antimikrobiální aktivita: Streptococcus β -haemolyticus, 12,5; Staphylococcus pyogenes aureus, 25. Akutní toxicita při orálním podání myším je velmi nízká, LD₅₀ je vyšší než 2500 mg/kg. V orální dávce 300 mg/kg vykazovala látka antitusický účinek u morčat v testu s aerosolem kyseliny citrónové.

11-Fenyl-11-morfolino-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin byl testován rovněž jako báze. Antimikrobiální aktivita: Trichophyton mentagrophytes, 50. Akutní toxicita u myší při orálním podání je opět velmi nízká; LD₅₀ je vyšší než 2500 mg/kg.

11-(2-Aminoethylamino)-11-fenyl-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin byl testován ve formě maleinátu (hemihydrát). Antimikrobiální aktivita: Streptococcus β -haemolyticus, 25; Streptococcus faecalis, 50; Staphylococcus pyogenes aureus, 50; Escherichia coli, 50; Trichophyton mentagrophytes, 50. Akutní toxicita u myší při orálním podání je opět velmi nízká; LD₅₀ je vyšší než 2500 miligramů na kilogram. Látka vykazovala anthelmintickou účinnost vůči tasemnici Hy-menolepis nana.

11-Fenyl-11-(2-dimethylaminoethylamino)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin byl tes-

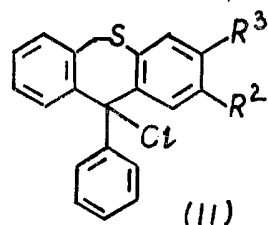
tován ve formě maleinátu. Antimikrobiální aktivita: Streptococcus β -haemolyticus, 25; Streptococcus faecalis, 50; Staphylococcus pyogenes aureus, 50; Escherichia coli, 50. Akutní toxicita u myší při orálním podání je velmi nízká; LD₅₀ je vyšší než 2500 mg/kg. V orální dávce 300 mg/kg vykazuje protizánětlivý účinek v testu kaolinové arthritidy u krys.

11-Fenyl-11-(2-diethylaminoethylamino)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin byl testován jako maleinát. Antimikrobiální aktivita: Streptococcus β -haemolyticus, 25; Streptococcus faecalis, 50; Staphylococcus pyogenes aureus, 25; Escherichia coli, 25; Mycobacterium tuberculosis, 50. Akutní toxicita u myší při intravenosním podání, LD₅₀ = 50 mg/kg; při orálním podání je LD₅₀ vyšší než 2500 mg/kg. Subkutánní dávka 10 mg/kg vyvolává mírný centrální útlum u myší projevující se snížením motility ve známém prostředí.

Orální dávka 300 mg/kg vyvolává protizánětlivý účinek v testu kaolinové arthritidy u krys.

11-Fenyl-11-(3-morfolinopropylamino)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin byl testován jako maleinát. Akutní toxicita u myší při orálním podání je velmi nízká; LD₅₀ = 2500 mg/kg. Látka vykazovala anthelmintický účinek vůči červu Nippostrongylus brasiliensis.

Látky obecného vzorce I lze připravit substitučními reakcemi chlorderivátů obecného vzorce II



ve kterém

R² a R³ značí totéž jako ve vzorci I, s aminy obecného vzorce III

H-R¹

(III),

ve kterém

R¹ značí rovněž totéž jako ve vzorci I. Tyto substituční reakce probíhají za použití nejméně 100% přebytku aminu III ve vhodných netečných rozpouštědlech při teplotách 50 až 100 °C. Zvláště výhodnými rozpouštědly se ukázaly být chloroform a dichlormethan a reakce se pak provádějí při teplotě varu reakčních směsí. Ve většině případů jsou tyto normální substituční reakce provázeny reakcemi s přesmykem, jejichž produkty je nutné od žádaných látek

oddělovat krystalizací nebo chromatografií. Výchozí chloridy vzorce II jsou buď látky známé a v příkladové části je citována příslušná literatura, nebo jsou to látky nové, jejichž příprava je v příkladové části popsána.

Látky vzorce I jsou zcela obecně nestálé za přítomnosti silných minerálních kyselin. Ve vodném prostředí dochází k solvolýze za vzniku příslušných 11-hydroxyderivátů a solí výchozích aminů III. V ethanolickém prostředí dochází rovněž k solvolýze, jejíž produkty jsou příslušné 11-ethoxyderiváty a soli výchozích aminů vzorce III. K přípravě solí látek vzorce I jsou tedy vhodné slabší anorganické, a zejména organické kyseliny a zvláště diaminy vzorce I poskytují dobře krystalující soli, např. s kyselinou maleinovou. Tyto maleináty jsou vhodnější než volné báze k provádění biologických testů a přípravě lékových forem. Soli jsou zahrnuty do předmětu tohoto vynálezu.

Příklady provedení

1. 11-Fenyl-11-pyrrolidino-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin

Směs 4,85 g 11-fenyl-11-chlor-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu (M. Hori a spol., Yakugaku Zasshi **98**, 1195, **1978**), 10 ml chloroformu a 17,4 g pyrrolidinu se vaří 5 hodin pod zpětným chladičem. Po ochlazení se zředí 60 ml chloroformu, zfiltruje se s karborafinem a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se zředí 120 ml benzenu a roztok se několikrát promyje vodou. Benzenový roztok se potom vysuší uhlíčenem draselným a znovu se odpaří. Zbytek krystaluje po rozpuštění v 15 ml benzenu a po přidavku 15 ml petroletheru. Získá se 2,3 g (43 %) žádané báze s teplotou tání 234 až 238 °C. Rekrystalizací z téže směsi rozpouštědél se získá čistá látka s t. t. 243 až 244 °C.

2. 11-Fenyl-11-piperidino-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin

Směs 25,5 g 11-fenyl-11-chlor-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu (literatura citována), 55 ml chloroformu a 30 g piperidinu se vaří 8 hodin pod zpětným chladičem. Zředí se 250 ml benzenu a 100 ml etheru a opakovaně se promyje vodou. Organická fáze se vysuší uhlíčenem draselným a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve směsi 50 ml benzenu a 50 ml petroletheru a roztok se chromatografuje na sloupci 500 gramů neutrálního kysličníku hlinitého (aktivita II). Po oddělení menšího množství méně polární látky se eluuje 14,15 g směsí bází, která se postupně vyváří 50 ml dávkami ethanolu a jednotlivé získané roztoky se ponechávají krystalizaci. První tři frakce obsahují převážně nežádoucí polahový isomer produktu. Z dalších frakcí se získá

krystalizací 5,3 g homogenní báze s t. t. 192 až 195 °C, která je podle analýzy a podle ¹H-NMR spektra žádanou látkou.

3. 11-Fenyl-11-morfolino-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin

Směs 4,85 g 11-fenyl-11-chlor-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu (literatura citována), 10 ml chloroformu a 15 ml morfolinu se vaří 13 hodin pod zpětným chladičem. Potom se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí v benzenu a roztok se důkladně promyje vodou. Vysuší se uhlíčenem draselným a zfiltruje s karborafinem. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Polopevný odparek poskytne krystalizací z 15 ml benzenu 3,1 g (55 %) surového produktu s t. t. 200 až 204 °C. Rekrystalizací z benzenu se získá čistá substance tající při 211 až 212 stupních Celsia.

4. 11-(2-Aminoethylamino)-11-fenyl-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin

Směs 3,35 g 11-fenyl-11-chlor-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu (literatura citována), 9,0 g ethylendiaminu a 25 ml chloroformu se vaří 3,5 hodiny pod zpětným chladičem. Potom se odpaří přibližně 20 ml chloroformu, zbytek se zředí toluenem, roztok se promyje vodou, vysuší uhlíčenem draselným a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek poskytne krystalizací z 6 ml benzenu 3,2 g surové báze (62 %) tající neostře při 105 až 112 °C. Neutralizací této báze kyselinou maleinovou v ethanolu se získá krystalický maleinát, který se přečistí rekrystalizací z 95% ethanolu, t. t. 172 až 172,5 °C.

5. 11-Fenyl-11-(2-dimethylaminoethylamino)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin

Směs 4,85 g 11-fenyl-11-chlor-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu (literatura citována), 8 ml chloroformu a 4,9 g 2-dimethylaminoethylaminu se vaří 6,5 hodin pod zpětným chladičem. Potom se těkavé podíly odpaří za sníženého tlaku, zbylá olejovitá báze (5,7 g, 100 %) se rozpustí v 15 ml ethanolu a roztok se neutralizuje pomocí 3,5 g kyseliny maleinové v 8 ml ethanolu. Přidavkem 40 ml etheru se vyloučí 4,7 g krystalického maleinátu, který se vyčistí krystalizací ze směsi ethanolu a etheru, t. t. 190 až 191 °C.

6. 11-(2-Diethylaminoethylamino)-11-fenyl-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin

K roztoku 4,85 g 11-fenyl-11-chlor-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu (literatura citována) ve 12 ml chloroformu se přidá 17,5 g 2-diethylaminoethylaminu a směs se vaří 6 hodin pod zpětným chladičem. Potom se chloroform odpaří, zbytek se rozpustí ve 100 ml toluenu a roztok se důkladně

promyje vodou. Potom se bazický produkt vytřepe do 150 ml 1M-HCl. Kyselý vodný roztok se oddělí a ihned se zalkalizuje 50 mililitry 5M-NaOH. Uvolněná báze se extrahuje etherem, extrakt se vysuší uhličitánem draselným a odpaří. Zbylá olejovitá báze (5,0 g 83 %) se rozpustí v 15 ml ethanolu a roztok se neutralizuje přidavkem roztoku 2,9 g kyseliny maleinové v 10 ml ethanolu. Přidavkem etheru se vyloučí krystalický maleinát, který se vyčistí krystalizací z ethanolu; t. t. 167 až 169 °C.

7. 11-Fenyl-11-(3-morfolinopropylamino)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin

K roztoku 4,85 g 11-fenyl-11-chlor-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu (literatura citována) v 10 ml chloroformu se přidá 14,4 g N-(3-aminopropyl)morfolinu a směs se vaří 6 hodin pod zpětným chladičem. Potom se chloroform odpaří, zbytek se zředí 100 ml toluenu a roztok se důkladně promyje vodou. Potom se z něj bazický produkt vyextrahuje třepáním do 150 ml 1M-HCl. Oddělený kyselý vodný roztok se ihned zalkalizuje 50 ml 5M-NaOH a báze se izoluje extrakcí etherem. Po vysušení extraktu uhličitánem draselným se ether odpaří. Zbylá báze (4,3 g, 67 %) stáním krystaluje, t. t. 160 až 170 °C. Čistá báze se získá rekrystalizací ze směsi benzenu, cyklohexanu a petroletheru; t. t. 171,5 až 174,4 °C. Neutralizací kyselinou maleinovou ve směsi ethanolu a etheru poskytuje neutrální maleinan, který krystaluje z ethanolu a v čistém stavu taje při 166,5 až 167,5 °C.

8. 11-Fenyl-2-methyl-11-piperidino-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin

K roztoku 5,05 g 11-fenyl-11-chlor-2-methyl-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu (K. Onogi a M. Nagakura, Jpn. Kokai Tokkyo Koho 79/125 662; Chem. Abstr. **92**, 198 397, 1980) v 10 ml chloroformu se přidá 18 ml piperidinu a směs se vaří 18 hodin pod zpětným chladičem. Potom se rozpustí ve 300 mililitrech benzenu a roztok se důkladně promyje vodou. Vysuší se uhličitánem draselným a odpaří. Zbytek se rozpustí ve směsi 30 ml benzenu a 30 ml petroletheru a roztok se chromatografuje na sloupci 300 gramů neutrálního kysličníku hlinitého (aktivita II). Uvedenou směsí rozpouštědel se eluuje frakce 4,68 g neostře tající krystalické báze, která se opakovanou krystalizací z ethanolu získá v čistém stavu a taje potom při 215 až 218 °C.

9. 11-Fenyl-3-methyl-11-piperidino-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin

K roztoku 3,0 g 11-fenyl-11-chlor-3-methyl-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu v 10 mililitrech dichlormethanu se při 20 °C přikape za míchání roztok 2,6 g piperidinu v

10 ml dichlormethanu a směs se míchá 20 hodin při 20 až 23 °C. Potom se přidá 1,0 g piperidinu a směs se vaří 1 hodinu pod zpětným chladičem. Těkalé podíly se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se zředí 100 ml benzenu a roztok se důkladně vymyje vodou. Vysuší se uhličitánem draselným a odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek se rozpustí v 10 ml cyklohexanu a roztok se ponechá v ledničce krystalizaci. Po 3 dnech stání se vyloučí 1,1 g (32 %) krystalické báze, která se odsaje a vyčistí krystalizací z cyklohexanu, t. t. 182 až 185 °C.

Použitý výchozí 11-fenyl-11-chlor-3-methyl-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin je látkou novou, která se připraví dále uvedeným postupem:

Rozpuštěním 5,15 g sodíku v 75 ml absolutního ethanolu se připraví roztok natriumethoxidu, přidá se 27,8 g m-thiokresolu a potom 30 g ftalidu a směs se za míchání vaří 3 hodiny pod zpětným chladičem. Potom se zředí 100 ml horké vody, ethanol se odpaří, zředí se dalšími 100 ml horké vody a roztok se zfiltruje za horka s karborafinem. Filtrát se ochladí a za míchání se zvolna okyselí přidavkem 45 ml 5M-HCl. Po stání do druhého dne se vyloučená kyselina 2-(3-methylfenylthiomethyl)benzoová odsaje, promyje vodou a vysuší ve vakuu. Získá se 51,1 g (88 %) surového produktu s t. t. 90 až 94 °C. Krystalizací z vodného ethanolu se získá čistá látka s t. t. 97 až 99 °C.

Smísením 110 ml 85% kyseliny fosforečné se 180 g kysličníku fosforečného a zahříváním směsi 1,5 hodiny na 125 °C za míchání se připraví kyselina polyfosforečná. Po částech se za míchání přidá 50,0 g předešlé kyseliny a směs se míchá 1,5 hodiny při 110 až 120 °C. Po ochlazení na 30 °C se rozloží 600 ml ledové vody a extrahuje se benzenem. Extrakt se promyje vodou, 1M-NaOH a znovu vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří. Pevný zbytek se krystaluje ze 180 ml ethanolu. Získá se 34,1 g (73 %) 3-methyldibenzo(b,e)thiepin-11(6H)-onu s t. t. 67 až 68 °C.

Reakcí 4,15 g hořčíku s 29,5 g brombenzenem ve 130 ml etheru se připraví obvyklým způsobem Grignardovo činidlo, ke kterému se za míchání při 25 až 29 °C přikape během 40 min. roztok 20,4 g předešlého ketonu v 90 ml benzenu. Směs se potom vaří 3,5 hodiny pod zpětným chladičem, po ochlazení se rozloží přikapáním 140 ml 20% roztoku chloridu amonného a extrahuje se benzenem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Surový produkt se překrystaluje z 90 ml toluenu. Získá se 21,9 g (81 %) 11-fenyl-3-methyl-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-olu s t. t. 183 až 186 °C. Zcela čistý produkt s t. t. 184,5 až 186 °C se získá další krystalizací z toluenu.

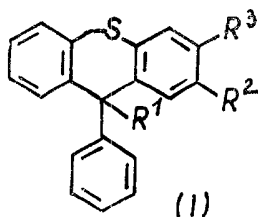
K roztoku 4,8 g předešlého alkoholu v 50 ml dichlormethanu se za míchání při

18 až 20 °C přikape během 3 hodin roztok 1,78 g thionylchloridu v 10 ml dichlormethanu. Směs se míchá další 3 hodiny při uvedené teplotě a po stání přes noc se odpaří ve vakuu při maximální teplotě 22 °C. Pevný zbytek (4,9 g, 97 %) se při 20 °C roz-

míchá s 50 ml petroletheru a po 30 min. se nerozpuštěný produkt odsaje. Tato operace se ještě jednou zopakuje, čímž se získá 3,9 gramu (77 %) žádaného 11-fenyl-11-chlor-3-methyl-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu tajícího za rozkladu při 111 až 113 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

11-Amino-11-fenyl-6,11-dihydrodibenzo-(b,e)thiepiny obecného vzorce I



ve kterém

R¹ značí zbytek pyrrolidino-, piperidino-, morfolino-, 2-aminoethylamino-, 2-dimethylaminoethylamino-, 2-diethylaminoethylamino- nebo 3-morfolinopropylaminoskupinu,

R² značí atom vodíku nebo methyl a rovněž R³ značí atom vodíku nebo methyl, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.