



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

224 924

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 21 05 82
(21)PV 3774 - 82

(51) Int. Cl.³ C 07 D 337/12

(40) Zveřejněno 27 05 83
(45) Vydáno 01 11 84

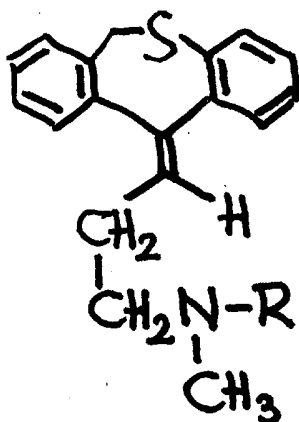
(75)
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
RAJŠNER MIROSLAV ing. CSc.,
METYŠ JAN MUDr. CSc., PRAHA

(54)

N-Substituční deriváty E-11-(3-methylamino-
propyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepinu a jejich soli

Vynález se týká N-substitučních derivátů E-11-(3-methylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo [b,e]thiepinu, obecného vzorce I



(I),

ve kterém R značí allyl, propargyl, 2-hydroxyethyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 2-dekanoyloxyethyl, 2-dekanoyloxypropyl, 3-acetoxypopyl nebo 3-dekanoyloxypropyl, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky vzorce I podle vynálezu a jejich soli mají celou řadu důležitých farmakodynamických efektů, které byly prokázány v testech na zvířatech a které jsou podkladem jejich použitelnosti jako léčiv. Jejich toxicita je vesměs mírná. Látky vykazují většinou mírný diskoordinační účinek v testu rotující tyčky u myší; jsou uváděny střední účinné dávky ED_{50} v době maximálního účinku. Efekt v tomto testu může být výsledkem mírné excitační aktivity látek, která byla u některých z nich skutečně prokázána, avšak též výsledkem mírné centrálně tlumivé (trankvilizační) účinnosti, které odpovídají vyšší nalezené hodnoty v testu potenciace thiopentalového spánku. V tomto nespe-

cifickém testu vykazuje účinek většina látek podle vynálezu. Při něm byl podáván thiopental v i.v. dávce 40 mg/kg vždy za 10 min po podání zkoušené látky, která byla aplikována rovněž i.v. v dávce odpovídající 20 % hodnoty LD₅₀ (při i.v. podání). U jednotlivých látek jsou uvedeny násobky hodnoty kontrolní skupiny (thiopental = 1), tj. na kolikanásobek se prodloužilo trvání thiopentalového spánku působením zkoušené látky, a jejich statistická významnost (+, p = 0,05) ve srovnání se skupinou kontrolní. Jako kritérium potenciální antidepresivní aktivity byla ve dvou testech stanovována antidepresivní účinnost a dále byla studována antikataleptická účinnost. Vliv na reserpinovou ptosu byl studován u myší, při čemž zkoušené látky byly podány v dávce 40 mg/kg i.p. za 3 h 45 min po podání reserpinu (4 mg/kg i.p.). U jednotlivých látek jsou uvedeny průměrné maximální difference skóre ptosy před a po podání zkoušené látky a jejich statistická významnost ve srovnání s kontrolní skupinou. Zkoušky vlivu na ulcerogenní účinek reserpinu byly provedeny na krysách. Látky byly podány v dávce 50 mg/kg s.c. současně s reserpinem (5 mg/kg i.p.). U látek jsou uvedeny difference průměrného skóre výskytu ulcerací mezi pokusnou a kontrolní skupinou a jejich statistická významnost. Antikataleptická účinnost byla hodnocena na krysách, při čemž katalepsie byla vyvolávána prochlorperazinem v dávce 20 mg/kg i.p. a byla hodnocena v 1 h intervalech po dobu 5 h. Zkoušené látky byly podávány v orálních dávkách 100 mg/kg 1 h před prochlorperazinem. U jednotlivých látek je uvedeno procento zvířat (10-členné skupiny), u kterého tato premedikace blokovala kataleptickou reakci (u kontrolní prochlorperazinové skupiny se kataleptický účinek projevil u 100 % zvířat). Při použití perfenazinu jako neuroleptika vyvolávajícího katalepsii u krys, byly dosažené výsledky testu antikataleptického působení látek podle vynálezu přesně shodné jako při použití prochlorperazinu. U některých látek byla dále nalezena lokálně anestetická účinnost, antiarytmický účinek, spasmolytický účinek vůči chloridu barnatému, mírný hypertensní účinek, antihistaminový a diuretický účinek. Metodika stanovování těchto efektů je všeobecně známa a zmínka o ní je u jednotlivých látek.

Pro srovnání jsou předem uvedeny hodnoty toxicity a účinků v některých testech pro E-11-(3-dimethylaminopropyliden)-

6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-hydrochlorid (tj. prothiaden, dothiepin, dosulepin) (Metyšová J., Metyš J., Votava Z.: *Arzneim.-Forsch.* **13**, 1039, 1963) jako látky strukturně příbuzné a jako standard s význačnou antidepresivní aktivitou: Toxicita, $LD_{50} = 27,7$ mg/kg i.v.; diskoordinační působení, $ED_{50} = 5,0$ mg/kg i.v.; potenciace thiopentalu, $1,6^+$; antireserpinový efekt v testu ptosy, difference skóre = $1,6^+$; v testu ulcerogenního působení, difference skóre = $1,1^+$; antikataleptický účinek = 40 %.

Nyní hodnoty zjištěné pro jednotlivé látky podle vynálezu:

E-11-[3-(N-Allyl-N-methylamino)-propyliden]-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin byl testován jako hydrochlorid, avšak hodnoty uváděné u této i dalších látek jsou přepočty na basi. Akutní toxicita, $LD_{50} = 29,0$ mg/kg i.v. Diskoordinační efekt, $ED_{50} = 7,6$ mg/kg i.v. Potenciace thiopentalu = $8,2^+$. Látka má vlastnosti trankvilizéru: má relativně značnou diskoordinační aktivitu a velmi silně potencuje thiopental. Naproti tomu její antireserpinové působení v obou testech je nesignifikantní a antikatalepticky je neúčinná.

E-11-[3-(N-Methyl-N-propargylamino)propyliden]-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin byl testován jako hydrochlorid. Akutní toxicita, $LD_{50} = 86,0$ mg/kg i.v. Diskoordinační působení, $ED_{50} = 20,5$ mg/kg i.v. Potenciace thiopentalu = 1,1. Antireserpinová aktivita v testu ptosy, difference skóre = $0,6^+$. Antikataleptické působení = 10 %. Látka je potenciálním antidepresivem pro své mírné antireserpinové a antikataleptické působení. Současně je velmi málo účinná centrálně tlumivě.

E-11-(3-[N-(2-Hydroxyethyl)-N-methylamino]propyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin byl testován jako hydrogenoxalát. Akutní toxicita, $LD_{50} = 34,5$ mg/kg i.v.; při orálním podání je dávka 100 mg/kg netoxická, dávka 500 mg/kg je letální pro 70 % zvířat. Diskoordinační působení, $ED_{50} = 15,8$ mg/kg i.v. Potenciace thiopentalu = 2,4. Antireserpinový efekt v testu ptosy, difference skóre = $1,0^+$; v testu ulcerogenního efektu, difference skóre = 0,2. Antikataleptický účinek = 30 %. V koncentraci 0,5 až 1,0% má látka lokálně anestetický účinek v testu rohovkové anestésie na králičím oku. V dávce 2,5 mg/kg i.v. zvyšuje krátkodobě krevní tlak normotensních krys. V kon-

centracích 1 až 10 $\mu\text{g/ml}$ má spasmolytický účinek vůči baryumchloridovým kontrakcím izolovaného krysího duodena. V dávkách vyšších než 5 mg/kg i.v. a v s.c. dávkách 2,5 až 5 mg/kg působí u myší excitačně, což může být v souvislosti s nalezenou diskoordinační, antireserpinovou a antikataleptickou aktivitou. Látka je potenciálním antidepresivem s lokálně anestetickou a spasmolytickou účinností.

E-11-(3-[N-(2-Hydroxypropyl)-N-methylamino]propyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin byl testován jako hydrochlorid. Akutní toxicita, $\text{LD}_{50} = 20,5 \text{ mg/kg i.v.}$; při orálním podání je dávka 100 mg/kg netoxická, dávka 500 mg/kg je letální pro 60 % zvířat. Diskoordinační účinek, $\text{ED}_{50} = 7,0 \text{ mg/kg i.v.}$. Potenciace thiopentalu = 1,7. Antireserpinový účinek v testu ptosy, difference skóre = 0,8⁺; v testu ulcerogenního efektu, difference skóre = 0,2. Antikataleptický účinek = 10 %. V koncentraci 0,1 až 0,5% vykazuje lokálně anestetický efekt v testu rohovkové anestésie. V dávce 2 mg/kg i.v. vyvolává krátkodobý vzestup krevního tlaku u krys. V koncentraci 1 až 10 $\mu\text{g/ml}$ má spasmolytický účinek vůči baryumchloridu in vitro. V dávce 4 mg/kg i.v. má excitační působení u myší. Látka má charakter mírného antidepresiva s lokálně anestetickou a spasmolytickou účinností.

E-11-(3-[N-(3-Hydroxypropyl)-N-methylamino]propyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin byl testován jako hydrochlorid. Akutní toxicita, $\text{LD}_{50} = 35,0 \text{ mg/kg i.v.}$; při orálním podání je dávka 100 mg/kg netoxická, dávka 500 mg/kg je letální pro 40 % zvířat. Diskoordinační účinek, $\text{ED}_{50} = 15,5 \text{ mg/kg i.v.}$. Potenciace thiopentalu = 1,2. Antireserpinový efekt v testu ptosy, difference skóre = 0,7⁺; v testu ulcerogenního účinku, difference skóre = 0,8. Antikataleptický účinek = 20 %. Látka má v koncentraci 0,5 až 1% lokálně anestetický efekt v testu rohovkové anestésie. V dávce 1 mg/kg i.v. vyvolává krátkodobý vzestup krevního tlaku u krys. V koncentraci 10 $\mu\text{g/ml}$ má spasmolytický účinek vůči baryumchloridu in vitro. V dávce 0,5 mg/kg vykazuje antihistaminový účinek v testu detoxikace histaminu u morčat. Látka má charakter potenciálního antidepresiva s lokálně anestetickým, spasmolytickým a antihistaminovým působením.

E-11-(3-[N-(3-Acetoxypropyl)-N-methylamino]propyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin byl testován ve formě hydrochloridu. Akutní toxicita, $LD_{50} = 41,0$ mg/kg i.v.; při orálním podání, $LD_{50} = 500$ mg/kg. Diskoordinální účinek, $ED_{50} = 18,5$ mg/kg i.v. Potenciace thiopentalu = $3,3^+$. Antireserpinový efekt v testu ptosy, difference skóre = $0,9^+$; v testu ulcerogenního působení, difference skóre = $0,8$. U látky je patrná kvalita účinků tricyklických antidepresiv.

E-11-(3-[N-(2-Dekanoyloxyethyl)-N-methylamino]propyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin byl testován jako hydrogenoxalát. Akutní toxicita, LD_{50} je vyšší než 2500 mg/kg p.o. V dávce 100 mg/kg p.o. vykazuje antihistaminový efekt u morčat. V dávce 300 mg/kg p.o. má antiarytmický účinek vůči akonitinu u krysy. V téže dávce má zřetelný protikřečový účinek vůči pentetrazolu u myši.

E-11-(3-[N-(2-Dekanoyloxypropyl)-N-methylamino]propyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin byl testován jako hydrogenoxalát. Akutní toxicita, LD_{50} je vyšší než 2500 mg/kg p.o. V dávce 100 mg/kg p.o. má diuretický efekt u myši. V dávkách 100 až 300 mg/kg p.o. má antihistaminový účinek u morčat. V dávce 300 mg/kg p.o. má antiarytmický účinek vůči akonitinu u krysy.

U látek podle vynálezu tedy převládá charakter účinků tricyklických antidepresiv použitelných v terapii duševních depresivních stavů. Jedna látka je trankvilizérem použitelným při stavech neklidu a chorobné úzkosti. Látky s lokálně anestetickým efektem jsou použitelné k místnímu znecitlivění při chirurgických zákrocích. Látky se spasmolytickým působením jsou užitečné k zvládnutí spastických stavů gastrointestinálního a urogenitálního traktu. Látky s antihistaminovým působením nacházejí použití v terapii alergických stavů. Antiarytmické látky jsou používány v terapii poruch srdečního rytmu. Látky s protikřečovou účinností jsou potenciálními antiepileptiky a látky s diuretickou účinností jsou vhodné k regulaci vyměšování vody z organismu.

Látky vzorce I podle vynálezu jsou přístupné syntetickými postupy, které jsou popsány v příkladech provedení. Společnou výchozí látkou je E-11-(3-methylaminopropyliden)-6,11-di-

hydrodibenzo[b,e]thiepin, jehož příprava byla popsána (Rajšner M., Svátek E., Metyšová J., Protiva M.: Collect.Czech.Chem.Comm. 34, 1963, 1969; Protiva M., Rajšner M., Adlerová E., Seidlová V., Vejdělek Z.J.: tamtéž 29, 2161, 1964). Pro tuto výchozí látku byla zajištěna trans(E)-konfigurace a tato je předpokládána i pro všechny produkty, protože použité reakce nemají předpoklady pro uskutečnění změny konfigurace na dvojné vazbě.

Látky vzorce I, u nichž R = allyl, propargyl nebo některý z uvedených hydroxyalkylů, se připraví alkylací E-11-(3-methylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepinu allylbromidem, propargylbromidem, 2-chlorethanolem, 1-chlorpropan-2-olem, resp. 3-chlorpropanolem. Tyto alkylace lze provést v dimethylformamidu za přítomnosti alkalického uhličitanu a to - podle reaktivity alkylačního činidla - buď při teplotě místnosti nebo při teplotě 130 až 135 °C. V případě vysoce reaktivních alkylačních prostředků (propargylbromid) lze reakci provést též v benzenu bez kondensačního činidla. V případech, kdy produkty jsou aminoalkoholy, lze k alkylacím výchozí látky použít též příslušných oxidů, tj. ethylenoxidu, 1,2-epoxypropanu a trimethylenoxidu; reakce se potom provede v methanolu - zprvu při teplotě místnosti, potom za varu.

Látky vzorce I, u nichž R je některý z uvedených acyloxyalkylů, se připraví acylací příslušných aminoalkoholů (uvedených v předešlém odstavci) acetylchloridem nebo dekanoylchloridem (Fierz-Davod H.E., Kuster W.: Helv.Chim.Acta 22, 82, 1939) v chloroformu při teplotě místnosti. Lze pracovat též za přítomnosti triethylaminu nebo pyridinu jako činidel odnímajících vznikající chlorovodík.

Všechny látky vzorce I podle vynálezu jsou basické povahy a neutralisací farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami poskytují krystalické soli, které jsou součástí vynálezu a které jsou vhodné k provádění farmakologických testů i k přípravě lékových forem. Estery vzorce I, u nichž se vyskytuje zbytek kyseliny dekanové, jsou jako base vysoce lipofilní oleje, které se hodí též k intramuskulárnímu injekčnímu podávání jako depotní formy antidepressiv.

Všechny látky podle vynálezu byly z hlediska identity zajištěny analysami a běžnými spektry.

Příklad 1

E-11-[3-(N-Allyl-N-methylamino)propyliden]-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin. K míchané směsi 14,1 g E-11-(3-methylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepinu (literatura citována), 5,3 g bezvodého uhličitanu sodného a 10 ml dimethylformamidu se přikape 6,6 g allylbromidu a směs se míchá 2 h při teplotě místnosti. Potom se zředí vodou a protřepe s benzenem. Z tří vytvořených vrstev se oddělí svrchní benzenová, ze které se produkt extrahuje do přebytečné 5% kyseliny chlorovodíkové důkladným protřepáním. Získaný vodný roztok hydrochloridu se oddělí, zalkalísuje vodným amoniakem a uvolněná base se izoluje extrakcí benzenem. Extrakt se vysuší uhličitanem draselným a odpaří. Získá se 5,6 g surové olejovité base. Tato se chromatografuje na sloupci 120 g neutrálního kysličníku hlinitého (aktivita II) při eluci benzenem, čímž se získá homogenní produkt. Neutralisací chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru se připraví hydrochlorid, který krystaluje ze směsi ethanolu a etheru a v čistém stavu taje při 171 až 173 °C.

Příklad 2

E-11-[3-(N-Methyl-N-propargylamino)propyliden]-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin. Připraví se roztok 14,1 g E-11-(3-methylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepinu (literatura citována) ve 40 ml benzenu, za míchání se ochladí na 4 °C a během 75 min se k němu přikape roztok 6,6 g propargylbromidu v 5 ml benzenu. Směs se ponechá přes noc při teplotě místnosti v klidu, potom se přidá 100 ml vody a 15 ml koncentrovaného vodného amoniaku a míchá se 15 min. Extrahuje se potom benzenem, extrakt se vysuší uhličitanem draselným a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek (11,6 g) se chromatografuje na sloupci 300 g neutrálního kysličníku hlinitého (aktivita II) a elucí benzenem se jako první frakce získá 8,0 g (50 %) homogenního olejovitého produktu. Neutralisací chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru se připraví 5,7 g hydrochloridu, který krystaluje ze směsi ethanolu a etheru a v čistém stavu taje při 150 až 152 °C.

Příklad 3

E-11-(3-[N-(2-Hydroxyethyl)-N-methylamino]propyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin. Směs 28,1 g E-11-(3-methyl-

aminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepinu (literatura citována), 20 ml dimethylformamidu, 10,4 g 2-chlorethanolu a 13,7 g uhličitanu sodného se míchá a zahřívá 4 h na 130 °C. Po stání přes noc se zředí vodou a extrahuje se chloroformem. Extrakt se promyje vodou a base se převede třepáním s přebytečnou zředěnou kyselinou chlorovodíkovou 1:2 do vodné fáze. Získaný roztok hydrochloridu se zalkalísuje vodným amoniakem, base se extrahuje chloroformem, extrakt se vysuší uhličitanem draselným a odpaří se za sníženého tlaku. Získá se 23,4 g (72 %) surového olejovitého produktu. Neutralisací dihydrátem kyseliny oxalové v acetonu se připraví hydrogenoxalát, který krystaluje z vodného ethanolu a v čistém stavu za rozkladu taje při 172 až 173 °C.

Příklad 4

E-11-(3-[N-(2-Hydroxypropyl)-N-methylamino]propyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin. Směs 14,0 g E-11-(3-methylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepinu (literatura citována), 10 ml dimethylformamidu, 7,2 g 1-chlorpropan-2-olu a 10,8 g uhličitanu sodného se zpracuje podobně jako v předešlém příkladu. Získá se 13,0 g (77 %) surové olejovité base, která se neutralisuje chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru. Získá se hydrochlorid, který krystaluje ze směsi ethanolu, acetonu a etheru a v čistém stavu taje při 148 až 150 °C.

Příklad 5

E-11-(3-[N-(2-Hydroxypropyl)-N-methylamino]propyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin. K roztoku 28,1 g E-11-(3-methylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepinu ve 40 ml ethanolu se za míchání přikape během 10 min roztok 9,5 g 1,2-epoxypropanu ve 20 ml methanolu. Směs se vaří 30 min pod zpětným chladičem, ponechá se přes noc při teplotě místnosti a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek (33,8 g) se rozpustí v 90 ml ethanolu a k roztoku se přidá slabý přebytek roztoku chlorovodíku v etheru a nakonec ještě 220 ml etheru. Po 5 dnech stání se odsaje 15,0 g hydrochloridu tajícího při 146 až 149 °C. Produkt je identický s produktem předešlého příkladu.

Příklad 6

E-11-(3-[N-(3-Hydroxypropyl)-N-methylamino]propyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin. Směs 14,0 g E-11-(3-methyl-

aminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepinu (literatura citována), 10 ml dimethylformamidu, 7,2 g 3-chlorpropanolu a 10,8 g uhličitanu sodného se míchá a zahřívá 2 h na 135 °C. Zpracuje se potom podobně jako v příkladech 4 a 5. Získá se 10,1 g (60 %) olejovité base, která se rozpustí v acetonu a roztok se neutralisuje chlorovodíkem. Získá se hydrochlorid, který krystaluje z ethanolu a v čistém stavu taje při 185 až 187 °C.

Příklad 7

E-11-(3-[N-(3-Acetoxypropyl)-N-methylamino]propyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin. K míchanému roztoku 8,5 g E-11-(3-[N-(3-Hydroxypropyl)-N-methylamino]propyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepinu (viz příklad 6) a 5,1 g triethylaminu ve 20 ml chloroformu se zvolna přikape roztok 3,9 g acetylchloridu v 10 ml chloroformu. Po stání přes noc se směs promyje zředěným vodným amoniakem a vodou, roztok se vysuší uhličitanem draselným, zfiltruje s aktivním uhlím a odpaří za sníženého tlaku. Získá se 9,3 g (93 %) olejovité esterové base. Rozpustí se v 30 ml acetonu, k roztoku se přidá slabý přebytek chlorovodíku v etheru a směs se zředí etherem. Stáním přes noc vykrystaluje 6,2 g hydrochloridu, který je po další krystalizaci ze směsi ethanolu a etheru čistý a taje při 154 až 156 °C.

Příklad 8

E-11-(3-[N-(2-Dekanoyloxyethyl)-N-methylamino]propyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin. K míchanému roztoku 6,5 g E-11-(3-[N-(2-Hydroxyethyl)-N-methylamino]propyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepinu (viz příklad 3) v 10 ml chloroformu se přikape roztok 6,6 g dekanoylchloridu (literatura citována) v 5 ml chloroformu a směs se ponechá přes noc v klidu. Potom se míchá 3 h s 50 ml 4% hydroxidu amonného, chloroformový roztok se oddělí, promyje vodou, vysuší uhličitanem draselným a odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek (11,3 g) se neutralisuje pomocí 3,0 g dihydrátu kyseliny oxalové v acetonu. Získá se 8,6 g hydrogenoxalátu, který krystaluje z acetonu a taje při 122 až 124 °C.

Příklad 9

E-11-(3-[N-(2-Dekanoyloxypropyl)-N-methylamino]propyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin. K roztoku 8,8 g E-11-(3-[N-(2-Hydroxypropyl)-N-methylamino]propyliden)-6,11-dihydrodibenzo-

[b,e]thiepinu (viz příklady 4 a 5) v 16 ml chloroformu se přidá 8,6 g dekanoylchloridu (literatura citována) a směs se zpracuje podobně jako v předešlém příkladu. Získá se 12,0 g (79 %) hydrogenoxalátu, který krystaluje z acetonu a taje při 146 až 148 °C.

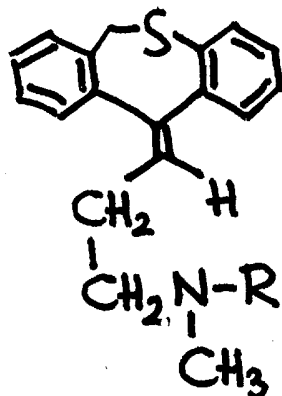
Příklad 10

E-11-(3-[N-(3-Dekanoyloxypropyl)-N-methylamino]propyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin. K roztoku 8,8 g E-11-(3-[N-(3-hydroxypropyl)-N-methylamino]propyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepinu (viz příklad 6) v 16 ml chloroformu se přidá 8,6 g dekanoylchloridu (literatura citována) a směs se zpracuje podobně jako v předešlých dvou příkladech. Získá se 11,2 g (74 %) hydrogenoxalátu, který krystaluje z acetonu a taje při 142 až 144 °C. Rozkladem čistého oxalátu zředěným vodným amoniakem a extrakcí etherem se získá homogenní olejovitá base, která je vhodná pro přípravu injekčních roztoků pro intramuskulární aplikaci.

Příklad 11

E-11-(3-[N-(3-Dekanoyloxypropyl)-N-methylamino]propyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin. K roztoku 4,6 g E-11-(3-[N-(3-hydroxypropyl)-N-methylamino]propyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepinu (viz příklad 6) ve 21 ml pyridinu se zvolna přidá 5,1 g dekanoylchloridu (literatura citována) a směs se ponechá stát přes noc při teplotě místnosti. Potom se zředí vodou a extrahuje se etherem. Extrakt se promyje vodou, roztokem natriumhydrogenkarbonátu, vysuší se uhličitánem draselným a odpaří. Zbytek se chromatografuje na koloně 160 g neutrálního kysličníku hlinitého (aktivita II). Benzenem se v prvních frakcích eluuje 5,0 g (75 %) homogenní base. Poskytuje krystalický hydrogenoxalát tající při 142 až 144 °C (aceton), identický s produktem předešlého příkladu.

N-Substituční deriváty E-11-(3-methylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepinu obecného vzorce I.



(I),

ve kterém R značí allyl, propargyl, 2-hydroxyethyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 2-dekanoyloxyethyl, 2-dekanoyloxypropyl, 3-acetoxypopyl nebo 3-dekanoyloxypropyl, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.