



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU 268 626

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(21) PV 6935-88.X
(22) Přihlášeno 20 10 88

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

(11)

(13) 81

(51) Int. Cl. ⁴
C 07 D 337/14

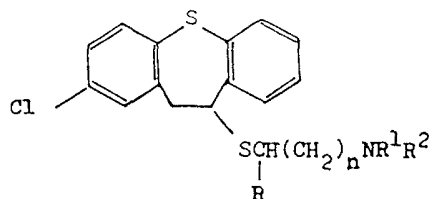
(75)
Autor vynálezu

VALENTA VLADIMÍR ing. CSc.,
PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
METYŠOVÁ JIŘINA RNDr. PhMr. CSc.,
HOLÁ VLADISLAVA MUDr. CSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy basických 2-chlor-10,11-
dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-yl-sulfidů
a jejich solí

(57) Řešení spadá do oboru syntesy léčiv. Jeho předmětem je způsob přípravy 2-chlor-10-(S-substituovaných thio)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinů, kde S-substituentem je skupina-CH(R)(CH₂)_nNR¹R², kde R značí atom vodíku nebo ²fenyl, n je 2 nebo 3 a NR¹R² je zbytek dimethylaminu, diethylaminu, cyklohexylaminu, 1-benzylpiperazinu nebo 1-(ethoxykarbonyl)piperazinu, a jejich solí. Způsob přípravy podle řešení spočívá v S-alkylaci 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-thiolu chloridy vzorce (ClCH(R)(CH₂)_nNR¹R²), kde obecné symboly mají stejnou platnost, jak výše uvedeno a v následujícím převedení získaných basisů na soli neutralizačními reakcemi. Látky podle řešení jsou potenciálními chemoterapeutiky (antimikrobiální účinnost in vitro) a dále mají některé rysy účinnosti antidepresiv, anorektik, antitusik, antiarytmik a spasmolytik.

Vynález se týká způsobu přípravy basických 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-yl-sulfidů obecného vzorce I.



(I),

ve kterém R značí atom vodíku nebo fenyl, n značí 1 nebo 2 a NR^1R^2 je zbytek dimethylaminu, diethylaminu, cyklohexylaminu, 1-benzylpiperazinu nebo 1-(ethoxykarbonyl)piperazinu, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky obecného vzorce I ve formě solí vykazují v testech in vitro značnou antimikrobiální účinnost, takže je lze považovat za potenciální chemoterapeutika. Některé z nich vykazují kromě toho mírnou účinnost ataxickou, antireserpinovou účinnost v testech hypothermie a ptosy u myši, potencují jedovatost yohimbinu, snižují krátkodobě krevní tlak normotensních krys, mají účinek anorektický, antitusický a antiarytmický. Na izolovaném střevě vykazují spasmolytické účinky vůči acetylcholinu i baryumchloridu. Naznačují tedy použitelnost i v dalších směrech jako antidepresiva, anorektika, antitusika, antiarytmika a spasmolytika.

O jednotlivých látkách podle vynálezu lze uvést tato konkrétní biologická data:

N,N-Dimethyl-2-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-ylthio)ethylamin byl testován jako hydrogenmaleinát. Působí mírně ataxicky v testu rotující tyčky u myši; $ED_{50} = 126$ mg/kg p.o. V testu reserpinové hypothermie u myši má látka v orální dávce 25 mg/kg významný antireserpinový účinek. V dávce 100 mg/kg p.o. potencuje toxicitu yohimbinu u 10 % myši. Minimální inhibiční koncentrace (v μ g/ml) vůči některým mikroorganismům: Streptococcus β -haemolyticus 50, Streptococcus faecalis 25, Staphylococcus pyogenes aureus 3,1, Escherichia coli 25, Proteus vulgaris 50, Saccharomyces pasteurianus 50, Trichophyton mentagrophytes 25.

N,N-Dimethyl-3-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-ylthio)propylamin byl testován jako hydrogenmaleinát. Akutní toxicita u myši při i.v. podání $LD_{50} = 60$ mg/kg. Ataxický účinek u myši, $ED_{50} = 145$ mg/kg p.o. V dávce 50 mg/kg p.o. potencuje jedovatost yohimbinu u 40 % myši. V i.v. dávkách 5 až 12 mg/kg antagonisuje akonitinové arytmie na kryším srdci. V koncentracích 1 až 10 μ g/ml tlumí o 50 % kontrakce izolovaného kryšního duodenu. V i.v. dávce 12 mg/kg vyvolává krátkodobě hluboké poklesy krevního tlaku anestetizovaných normotensních krys. Minimální inhibiční koncentrace (v μ g/ml) pro antimikrobiální působení in vitro: Streptococcus β -haemolyticus 50, Streptococcus faecalis 25, Staphylococcus pyogenes aureus 6,2, Pseudomonas aeruginosa 100, Escherichia coli 50, Proteus vulgaris 100, Saccharomyces pasteurianus 50, Trichophyton mentagrophytes 25.

N,N-Diethyl-2-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-ylthio)ethylamin byl testován jako hydrogenoxalát. Ataxický účinek v testu rotující tyčky u myši, $ED_{50} = 129$ mg/kg p.o. V orální dávce 100 mg/kg potencuje toxicitu yohimbinu u 30 % myši. Minimální inhibiční koncentrace (v μ g/ml) pro antimikrobiální působení in vitro: Streptococcus β -haemolyticus 50, Streptococcus faecalis 50, Staphylococcus pyogenes aureus 6,25, Pseudomonas aeruginosa 100, Saccharomyces pasteurianus 50, Trichophyton mentagrophytes 25.

1-(2-(2-Chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-ylthio)-ethyl)-4-(ethoxykarbonyl)piperazin byl testován jako hydrochlorid. Potencuje toxicitu yohimbinu u myši v orální dávce 500 mg/kg p.p. (ED_{50}). V dávce 1 g/kg p.p. významně antagonisuje reserpinovou

ptosu u myši. Akutní toxicita u myši (LD_{50}) je vyšší než 2,5 g/kg orálně. V orální dávce 300 mg/kg mírně snižuje lokomotorickou aktivitu myši.

N,N-Dimethyl-3-fenyl-3-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/-thiepin-10-ylthio) propylamin byl testován jako hydrogenoxalát. Akutní toxicita, LD_{50} = 1 500 mg/kg p.o. u myši. Ataxický účinek v testu rotující tyčky u myši, ED_{50} = 204 mg/kg p.o. V dávce 100 mg/kg p.o. potencuje toxicitu yohimbinu u 40 % myši. V orálních dávkách 50 až 100 mg/kg snižuje příjem potravy u myši na 50 % (anorektický účinek). Minimální inhibiční koncentrace (v $\mu\text{g/ml}$) pro antimikrobiální působení in vitro: Streptococcus - haemolyticus 100, Streptococcus faecalis 100, Staphylococcus pyogenes aureus 3,1, Pseudomonas aeruginosa 100, Saccharomyces pasteurianus 25, Trichophyton mentagrophytes 25, Candida albicans 25, Aspergillus niger 50.

Racemát A N-cyklohexyl-2-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/-thiepin-10-ylthio)-2-fenylethylaminu byl testován jako monohydrát hydrogenoxalátu. Ataxický účinek v testu rotující tyčky u myši, ED_{50} = 562 mg/kg p.o. V dávce 250 mg/kg p.o. potencuje toxicitu yohimbinu u 40 % myši.

Racemát B N-cyklohexyl-2-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo-/b,f/thiepin-10-ylthio)-2-fenylethylaminu byl testován jako hydrogenoxalát. Ataxický účinek v testu rotující tyčky u myši, ED_{50} = 500 mg/kg p.o.

1-Benzyl-4-(3-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-ylthio)-3-fenylpropyl) piperazin byl testován jako bis(hydrogenoxalát). Akutní toxicita LD_{50} u myši je vyšší než 2 500 mg/kg p.o. V testu na morčatech, u nichž byl vyvoláván kašel aerosolem roztoku kyseliny citronové, působí antitusicky; orální dávka 300 mg/kg tlumí záchvaty kašle na 18 % kontrolní hodnoty.

Látky obecného vzorce I se připraví podle vynálezu alkylací 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-thiolu chloridy obecného vzorce II.



ve kterém R, n a NR^1R^2 značí totéž, jako ve vzorci I. Výchází thiol je látkou novou, jejíž příprava je popsána v příkladu 1. Chloridy obecného vzorce II jsou zčásti přístupné komerčně, zčásti je nutné je připravit podle literatury; příslušná literatura je citována v příslušných příkladech. Alkylaci je možno provést různým způsobem. S výhodou je možno používat hydrochloridů výchozích aminoalkylchloridů obecného vzorce II místo volných a nestálých basí. Je třeba pracovat za přítomnosti alkalických činidel, s výhodou ethoxidu sodného nebo uhličitanu draselného, jejichž účelem je (1) převést výchozí thiol na alkalickou sůl, (2) uvolnit volnou basi vzorce II z použitého hydrochloridu a (3) vázat reakci vzniklou molekulou chlorovodíku. Jako rozpouštědel lze použít ethanolu (v tom případě slouží ethoxid sodný jako base), 2-propanolu, acetonu, butan-2-olu, dimethylformamidu atd. Reakce probíhají již při teplotě místnosti, avšak většinou je výhodnější pracovat při teplotách 70 až 80 °C, tj. při použití ethanolu a acetonu při teplotách varu těchto rozpouštědel. Z reakční směsi se isolují basické podíly představující viskózní oleje, které se nautralisací farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami převedou na krystalické soli. Tyto se čistí krystalisací. Z čistých solí lze uvolnit homogenní base a použít jich pro měření spekter. Pokud R = fenyl, obsahují molekuly příslušných látek vzorce I dvě centra chiralit a vzniklé produkty jsou směsí dvou racemátů, které lze případně dělit chromatografií basí nebo krystalisací solí. Všechny látky podle vynálezu jsou nové a jejich identita byla zajištěna analytickými a spektrálními metodami. Další podrobnosti provedení způsobu přípravy látek vzorce I podle vynálezu vyplývají z příkladů, které jsou ovšem jen ilustrací možnosti vynálezu.

Příklad 1

N,N-Dimethyl-2-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-ylthio)ethylamin

K roztoku ethoxidu sodného, připraveného z 0,35 g sodíku a 30 ml ethanolu, se přidá 4,2 g 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo-/b,f/thiepin-10-thiolu, roztok se míchá 10 min,

přidá se 3,5 bezvodého uhličitanu draselného, 2,16 g hydrochloridu 2-dimethylaminoethylchloridu a 35 ml ethanolu. Směs se míchá 1 h při 60 °C a potom se vaří 1 h pod zpětným chladičem. Ethanol se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí třepáním mezi benzen a vodu. Z benzenového roztoku se base vyextrahuje do 20 ml 2,5M-HCl, kyselý vodný roztok se zalkalísuje vodným amoniakem a surová base se izoluje extrakcí benzenem. Zpracováním extraktu se získá 4,9 g (93 %) olejovité base. Neutralisací pomocí 1,8 g kyseliny maleinové v 15 ml ethanolu s přidavkem 30 ml etheru se připraví 4,6 g krystalického hydrogenmaleinátu, který krystalizuje z ethanolu a v čistém stavu taje při 108 až 110 °C.

Výchází 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-thiol, který zatím nebyl v literatuře popsán, se připraví ze známého 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu (Plez K. a spol., Collect. Czech.Chem.Comm. 33, 1852 (1968) dále popsaným způsobem:

Směs 4,2 g 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo /b,f/thiepinu, 1,3 g thiomochoviny a 10 ml dimethylformamidu se míchá 3,5 h při 80 °C a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek krystalizuje ze směsi ethanolu a acetonu a vyčistí se krystalisací z 2-propanolu. Ve výtěžku 5,0 g (94 %) se získá forma A S-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-yl)isothiuroniumchloridu tající při 137 až 140 °C. Krystalisací ze směsi ethanolu a etheru se získá forma B tající při 183,5 až 184 °C.

Směs 4,4 g předešlé látky (formy A nebo B) a 6 ml 6M-NaOH se míchá a vaří pod zpětným chladičem 2 h v dusíkové atmosféře. Zředí se 15 ml vody, okyselí 5M-H₂SO₄ na pH 2 a produkt se izoluje extrakcí benzenem. Zpracováním extraktu se získá 3,3 g (99 %) surového thiolu tajícího při 90 až 110 °C. Krystalisací z cyklohexanu se získá čistá látka s t.t. 100 až 102 °C.

Příklad 2

N,N-Dimethyl-3-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-ylthio)propylamin

Podobná reakce (jako v příkladu 1) 4,2 g 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-thiolu, ethoxidu sodného (0,35 g sodíku a 30 ml ethanolu), 3,5 g uhličitanu draselného a 2,4 g hydrochloridu 3-dimethylaminopropylchloridu (var 3 h) poskytne 5,1 g (94 %) surové olejovité base, která se podobným způsobem převede na krystalický hydrogenmaleinát, t.t. 73,5 až 76 °C (ethanol-ether).

Příklad 3

N,N-Diethyl-2-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-ylthio)ethylamin

K mičanému roztoku 4,2 g 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/-thiepin-10-thiolu v 70 ml acetonu se přidá 4,5 g uhličitanu draselného a potom 2,8 g hydrochloridu 2-diethylaminoethylchloridu. Aceton se odpaří a nahradí se 10 ml dimethylformamidu. Směs se míchá 2 h při 60 °C a 40 min při 100 °C. Zředí se 60 ml benzenem, promyje se vodou a base se extrahuje do 30 ml 2,5M-HCl. Roztok hydrochloridu se zalkalísuje vodným amoniakem a base se izoluje extrakcí benzenem. Jako hustý olej se získá ve výtěžku 4,6 g (81 %). Neutralisací dihydrátem kyseliny oxalové ve vodném ethanolu se získá krystalický hydrogenoxalát, t.t. 162 až 165 °C (vodný ethanol).

Příklad 4

N,N-Dimethyl-3-fenyl-3-(2-chlor-11,11-dihydrodibenzo/b,f/-thiepin-10-ylthio)propylamin

Rozpuštěním 0,92 g sodíku v 25 ml ethanolu se připraví roztok ethoxidu sodného, přidá se 5,6 g 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-thiolu, k roztoku se přidá teplý roztok 4,7 g hydrochloridu 3-(dimethylamino)-1-fenylpropylchloridu (U.S. 4,018, 895; Ger.Offen. 2,500,100) v 50 ml ethanolu a směs se vaří 4 h pod zpětným chladičem. Po stání přes noc se vyloučený chlorid sodný odfiltruje, promyje se ethanollem a filtrát se odpaří. Zbytek (8,8 g), který je směsí dvou racemických basí, se neutralisuje pomocí 2,8 g dihydrátu kyseliny oxalové v 60 ml ethylacetátu při 70 °C. Krystalisací stáním při teplotě místnosti se získá 7,6 g (72 %) nehomogenního hydrogenoxalátu, který taje při 107 až 108 °C.

Příklad 5

N-Cyklohexyl-2-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-ylthio)-2-fenylethylamin

K roztoku ethoxidu sodného (z 20 ml ethanolu a 0,7 g sodíku) se přidá 4,5 g 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-thiolu, po 10 min míchání 0,6 g uhlíčitane draselného a teplý roztok 4,1 g hydrochloridu 2-(cyklohexylamino)-1-fenylethylchloridu (Chapman N.B., Triggle D.J., J.Chem.Soc. 1963, 1385) ve 20 ml ethanolu. Směs se vaří 6 h pod zpětným chladičem a potom se ponechá přes noc v klidu. Vyloučený chlorid sodný se odsaje, roztok se zfiltruje s aktivním uhlím a filtrát se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí v 50 ml benzenu, roztok se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbylá olejovitá směs racemických basí se neutralisuje pomocí 1,9 g dihydrátu kyseliny oxalové v 55 ml ethylacetátu. Stáním se vyloučí 6,05 g (70 %) směsi hydrogenoxalátů tající při 96 až 99 °C. Rozloží se vodným amoniakem, base se izolují extrakcí benzenem a chromatografují se na 120 g silikagelu. Elucí benzenem a potom chloroformem se získají 3,3 g homogenní racemické base A, která poskytuje hydrogenoxalát krystalisující z vlhkého ethylacetátu jako monohydrát, t.t. 110,5 až 112 °C.

Pokračováním eluce chloroformem, který obsahuje 5 % ethanolu, se získá 1,2 g homogenní racemické base B, odlišné od isomeru A (prokázáno chromatografií na tenké vrstvě silikagelu). Tato poskytuje hydrogenoxalát, krystalující ze směsi acetonu a etheru a tající při 99 až 102 °C.

Příklad 6

1-Benzyl-4-(3-fenyl-3-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/-thiepin-10-ylthio)propyl)piperazin

2-Chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-thiol (4,2 g), roztok ethoxidu sodného (1,1 g sodíku, 25 ml ethanolu), 6,0 g hydrochloridu 3-(4-benzyl-1-piperaziny)-1-fenylpropylchloridu (Valenta V. et al., Collect.Czech.Chem.Comm. 46, 1280 (1981)) a 60 ml ethanolu se zpracuje podobně jako v příkladu 4 (var pod zpětným chladičem 10,5 h). Nehomogenní base se převede na krystalický bis(hydrogenoxalát) (9,5 g, 83 %), který se vyčistí krystalisací ze směsi dimethylformamidu, ethanolu a acetonu, t.t. 214 až 214,5 °C.

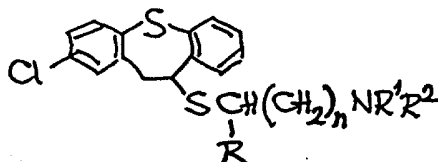
Příklad 7

1-(Ethoxykarbonyl)-4-(2-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-ylthio)ethyl)piperazin

K roztoku ethoxidu sodného (0,95 g sodíku, 40 ml ethanolu) se přidá 5,6 g 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-thiolu a po 10 min míchání roztok 5,14 g hydrochloridu 1-(ethoxykarbonyl)-4-(2-chlorethyl)piperazinu (Harfenist M., J.Am.Chem.Soc. 76, 4991 (1954)) ve 40 ml ethanolu. Směs se míchá a vaří 3,5 h pod zpětným chladičem. Ethanol se odpaří, zbytek se zředí vodou a extrahuje se benzenem. Zpracováním extraktu se získá 9,26 g surové olejovité base, která se ve směsi ethanolu, acetonu a etheru převede na hydrochlorid; 8,3 g (83 %). Krystalisace z 95% ethanolu vede k čisté látce, t.t. 202 až 203,5 °C.

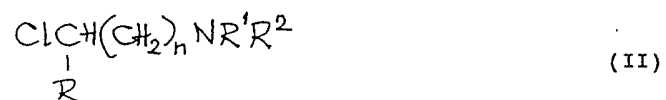
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy basických 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-yl-sulfidů obecného vzorce I.



(I)

ve kterém R značí atom vodíku nebo fenyl, n značí 1 nebo 2 a NR^1R^2 je zbytek dimethylaminu, diethylaminu, cyklohexylaminu, 1-benzylpiperazinu nebo 1-(ethoxykarbonyl)piperazinu, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami, vyznačující se tím, že se 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-thiol přivede k reakci s chloridy obecného vzorce II.



ve kterém R, n a NR^1R^2 značí totéž, jako ve vzorci I, načež se získané base vzorce I převedou neutralisací farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami na soli.