



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

229886

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 10 03 83
(21) (PV 1670-83)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 409/04

(40) Zveřejněno 28 10 83

(45) Vydáno 15 04 86

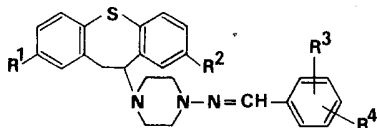
(75)

Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., BARTL VÁCLAV ing. CSc., PRAHA

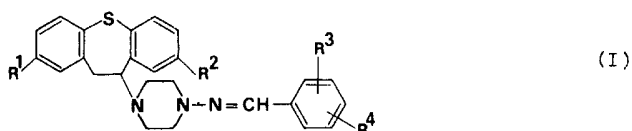
(54) Substituované N-benzylidenderiváty 10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinů a jejich hydrochloridy

Vynález spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem jsou substituované N-benzylidenderiváty 10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinů obecného vzorce



ve kterém R^1 a R^2 jsou stejné nebo různé a značí atom vodíku nebo atom chloru, R^3 je atom vodíku, hydroxyl, methoxyl, ethoxy-skupina, dimethylamino nebo 2-dimethyl-aminoethoxyskupina a R^4 je atom vodíku, methoxyl nebo ethoxyl, přičemž substituenty R^3 a R^4 jsou umístěny v libovolných polohách benzenového jádra, a jejich hydrochloridy. Látky vzorce I jsou trankvilizéry s různým stupněm centrálně tlumivé, diskoordinační, hypothermické, protikřečové a thiopental potencující účinnosti. Přípravují se reakcemi příslušných 10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo-(b,f) thiepinů s příslušnými benzaldehydy ve vroucím ethanolu. Všechny produkty podle vynálezu jsou krystalické a pokud jejich molekuly obsahují kromě aminopiperazinového fragmentu ještě další silně bazickou funkci, poskytují krystalické hydrochloridy.

Vynález se týká substituovaných N-benzylidenderivátů 10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinů obecného vzorce I



ve kterém R^1 a R^2 jsou stejné nebo různé a značí atom vodíku nebo atom chloru, R^3 je atom vodíku, hydroxyl, methoxyl, ethoxyskupina, dimethylamino nebo 2-dimethylaminoethoxyskupina a R^4 je atom vodíku, methoxyl nebo ethoxyl, přičemž substituenty R^3 a R^4 jsou umístěny v libovolných polohách benzenového jádra, a jejich hydrochloridů.

Látky podle vynálezu vzorce I a jejich hydrochloridy jsou převážně trankvilizéry s protikřečovou účinností. Jsou tedy zklidňujícími prostředky při různých stavech neuróz a stavech neklidu a dále prostředky proti epilepsii. V některých případech se u nich objevuje též účinek antihistaminový, antireserpinový, adrenolytický a hypotenzivní.

U všech látek podle vynálezu byla stanovena akutní toxicita u myši při orálním nebo intravenózním podání, v subtoxických dávkách vykazují všechny látky podle vynálezu centrálně tlumivý efekt (útlum aktivity a reaktivity), ataxii a křeče. Centrálně tlumivé účinky vykazuje většina látek již v dávkách netoxických, což bylo prověřeno v těchto testech na zvířatech: Látky potencují thiopentalový spánek u myši. Jako účinná dávka ED je udávána dávka, která prodlužuje trvání spánku po standardní dávce thiopentalu na dvojnásobek.

Dalším kritériem centrálního útlu je hypothermický účinek u krys. Účinná dávka ED snižuje rektální teplotu krys o 1°C . Diskoordinací účinek byl hodnocen testem rotující tyčky u myši; uváděné hodnoty ED_{50} vyvolávají ataxii u 50 % zvířat. Antiamfetaminový efekt je vyjádřen účinnou dávkou ED_{50} , která chrání 100 % myši v pokusu před letálním efektem standardní dávky amfetaminu. Kataleptická účinnost byla studována u krys a dávka ED_{50} vyvolává katalepsii u 50 % zvířat.

Protikřečový účinek byl hodnocen u myši v testu působení vůči pentetrazolu. Jako účinné dávky ED jsou uváděny dávky, které signifikantně prodlužují latenci klonických křečí vyvolávaných pentetrazolem; jsou uváděny též dávky EDAL, které chrání před letálním účinkem pentetrazolu.

Dále jsou uvedeny jednotlivé typické látky podle vynálezu a jejich efekty v uvedených a případně ještě dalších testech:

10-(4-benzylidenaminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin. LD_{50} je vyšší než 2 g/kg p.o. Hypothermický účinek, ED = 300 mg/kg p.o.

2-chlor-10-(4-benzylidenaminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin. LD_{50} je vyšší než 2,5 g/kg p.o. Hypothermický účinek, ED = 200 mg/kg p.o. Potenciace thiopentalu, ED = 300 mg/kg p.o. Centrálně tlumivý účinek u myši (snížení spontánní motorické aktivity o 50 %) v dávkách 100 až 300 mg/kg p.o.

8-chlor-10-(4-benzylidenaminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin, LD_{50} je vyšší než 2,5 g/kg p.o. Protikřečový účinek vůči pentetrazolu, ED = 200 mg/kg p.o. EDAL = 75 mg/kg p.o. Centrálně tlumivý účinek u myši v dávce 300 mg/kg p.o.

2,8-dichlor-10-(4-benzylidenaminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin. LD_{50} je vyšší než 2,5 g/kg p.o. Centrálně tlumivý účinek u myši v orální dávce 300 mg/kg.

10-4-(3,4-dimethoxybenzyliden)aminopiperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin.

LD₅₀ je vyšší než 2,5 g/kg p. o. Ataxie na rotující tyčce, ED₅₀ = 300 mg/kg p. o. Hypothermický účinek, ED = 100 mg/kg p. o. Potenciace thiopentalu, ED = 300 mg/kg p. o. Centrálně tlumivý účinek u myši v orálních dávkách 10 až 100 mg/kg p. o. Protikřečový účinek, ED = EDAL = 10 až 50 mg/kg p. o.

2-chlor-10-/4-(3,4-dimethoxybenzyliden)aminopiperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)-thiepin. LD₅₀ je vyšší než 2,5 g/kg p. o. Centrálně tlumivý účinek u myši v orální dávce 10 mg/kg.

10-/4-(4-dimethylaminobenzyliden)aminopiperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin. LD₅₀ je vyšší než 2,5 g/kg p. o. Protikřečový účinek, ED = 50 až 100 mg/kg p. o., EDAL = 10 až 50 mg/kg p. o. Hypothermický účinek, ED = 100 mg/kg p. o.

10-/4-(2-hydroxybenzyliden)aminopiperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin. LD₅₀ = 1,25 g/kg p. o. Ataxie v testu rotující tyčky, ED₅₀ = 75 mg/kg p. o. Hypothermický účinek, ED = 200 mg/kg p. o. Potenciace thiopentalu, ED = 25 mg/kg p. o. Centrálně tlumivý účinek u myši od orální dávky 5 mg/kg p. o. Antiamfetaminový účinek, ED = 75 mg/kg p. o.

2,8-dichlor-10-/4-(2-hydroxybenzyliden)aminopiperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin. LD₅₀ je vyšší než 2,5 g/kg p. o. Protikřečový účinek, ED = 200 mg/kg p. o., EDAL = 75 mg/kg p. o.

10-/4-(3-ethoxy-4-hydroxybenzyliden)aminopiperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin. LD₅₀ je vyšší než 2,5 g/kg p. o. Hypothermický účinek, ED = 100 mg/kg p. o. Potenciace thiopentalu, ED = 75 mg/kg p. o. Centrálně tlumivý účinek u myši v orální dávce 100 mg/kg.

2-chlor-10-/4-(3-ethoxy-4-hydroxybenzyliden)aminopiperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)-thiepin. LD₅₀ je vyšší než 2,5 g/kg p. o. Protikřečový účinek, ED = 200 mg/kg p. o., EDAL = 75 mg/kg p. o. Potenciace thiopentalu, ED = 300 mg/kg p. o. Centrálně tlumivý účinek u myši v orální dávce od 10 mg/kg p. o.

8-chlor-10-/4-(3-ethoxy-4-hydroxybenzyliden)aminopiperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)-thiepin. LD₅₀ = 1,5 g/kg p. o. Potenciace thiopentalu, ED = 75 mg/kg p. o. Centrálně tlumivý účinek u myši od dávky 10 mg/kg p. o. Kataleptický účinek, ED₅₀ = 300 mg/kg p. o.

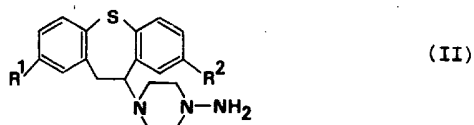
1-/10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-yl/-4-(2-dimethylaminoethoxy)benzylidenamino/piperazin(trihydrochlorid). LD₅₀ = 15 mg/kg i. v. V dávce 1,5 mg/kg i. v. snižuje signifikantně krevní tlak normotensních krys. Antihistaminový účinek u morčat, ED = 3 mg/kg s. c. (dávka chrání 50 % zvířat před letálním účinkem 5 mg/kg histaminu, podaného intrajugulárně). Potenciace thiopentalu, ED = 2 mg/kg i. v.

1-/8-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-yl/-4-/2-(2-dimethylaminoethoxy)benzylidenamino/piperazin(hydrochlorid). LD₅₀ = 3 mg/kg i. v. Hypothermický účinek, ED = 0,45 mg/kg i. v.

1-/8-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-yl/4-/3-(2-dimethylaminoethoxy)benzylidenamino/piperazin(hydrochlorid-monohydrát). LD₅₀ = 1,5 mg/kg i. v. Hypothermický účinek, ED = 0,2 mg/kg i. v.

1-/8-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-yl/4-/3-ethoxy-4-(2-dimethylaminoethoxy)-benzylidenamino/piperazin (dihydrochlorid-monohydrát). LD₅₀ = 50 mg/kg i. v. Ataxie na rotující tyčce, ED₅₀ = 1 mg/kg i. v. V dávce 5 mg/kg i. v. signifikantně snižuje krevní tlak normotensních krys; v dávce 10 mg/kg i. v. působí adrenolyticky u krys (snižuje presorickou odpověď na adrenalin o 50 %). Potenciace thiopentalu, ED = 0,75 mg/kg i. v. V dávce 10 mg/kg i. p. signifikantně antagonizuje ptosu u myši, vyvolanou reserpinem.

Látky vzorce I podle tohoto vynálezu lze připravit reakcemi 10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinů obecného vzorce II,



ve kterém R^1 a R^2 značí totéž jako ve vzorci I, se substituovanými benzaldehydy obecného vzorce III,



ve kterém

R^3 a R^4 značí totéž jako ve vzorci I, ve vroucím ethanolu. Některé z látek vzorců II a III jsou nové a jejich příprava je potom popsána v příkladech. Produkty vzorce I vesměs velmi dobře krystalují již jako báze. Pokud jejich molekuly obsahují kromě aminopiperazinového seskupení ještě další silně bazickou funkci, poskytují dobře krystalující hydrochloridy, které jsou výborně rozpustné ve vodě. Identita všech nových látek ve vynálezu popsaných, tj. jak konečných produktů, tak i nových meziproduktů, byla zajištěna analyticky a obvyklými spektrálními metodami.

P ř í k l a d 1

10-(4-benzylidenaminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin

Směs 3,0 g 10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (Jílek J. O. a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. **32**, 3 186 1967), 35 ml ethanolu a 1,6 g benzaldehydu se vaří 1 h pod zpětným chladičem a po ochlazení se odsaje vyloučený produkt; 3,6 g (90 %), t. t. 175 až 177 °C (ethanol).

P ř í k l a d 2

2-chlor-10-(4-benzylidenaminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin

K vroucímu roztoku 3,5 g 2-chlor-10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu v 30 ml ethanolu se přidá roztok 1,4 g benzaldehydu v 10 ml ethanolu a směs se vaří 15 min pod zpětným chladičem. Po stání do druhého dne se vyloučený krystalický produkt odsaje, promyje trochou ethanolu a vysuší; 3,7 g (84 %), t. t. 157 až 160 °C (ethanol).

Použitý výchozí 2-chlor-10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin je látkou novou, kterou lze připravit dále uvedeným postupem ze známého 2-chlor-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (Valenta V. a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. **44**, 3 008, 1979):

K míchané směsi 10,0 g 2-chlor-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu, 50 ml vody a 10 ml 1:1 zředěné kyseliny chlorovodíkové se při 75 °C přikape roztok 2,8 g dusitanu sodného v 10 ml vody. Směs se míchá 3 h při 75 až 80 °C, potom se nechá přes noc při teplotě místnosti, zředí se 100 ml vody, neutralizuje se nasyceným roztokem uhličitanu sodného a extrahuje chloroformem. Zpracováním extraktu se získá olejovitý odparek, který krystaluje po smísení s ethanolem. Odsátím a vysušením se získá 8,3 (76 %) 2-chlor-10-(4-nitrosopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu, který po krystalizaci z ethanolu je zcela čistý a taje při 136 až 138 °C.

K míchané suspenzi 7,5 g hydridu lithnohlinitého ve 250 ml etheru se přidá během 20 min 27,4 g předešlého nitrosoderivátu a směs se míchá 5 h při teplotě místnosti. Po stání

přes noc se zředí 200 ml benzenu a za míchání rozloží pomalým přidáváním nejdříve 9 ml vody, potom 9 ml 15% roztoku hydroxidu sodného a nakonec ještě 30 ml vody. Část etheru (cca 100 ml) se oddestiluje, vyloučená pevná látka se po ochlazení odsaje a filtrát se odpaří na sníženého tlaku. Ve výtěžku 25,6 g (97 %) se získá 2-chlor-10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin, který krystaluje z cyklohexanu a v čistém stavu taje při 120 až 124 °C.

Příklad 3

8-chlor-10-(4-benzylidenaminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin

Jako v příkladu 2 byla provedena reakce 3,5 g 8-chlor-10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu a 1,4 g benzaldehydu ve 40 ml ethanolu. Ve výtěžku 85 % byl získán žádaný produkt tající při 176 až 177 °C (ethanol).

Použitý výchozí 8-chlor-10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (krystaly z cyklohexanu tající při 146 až 148 °C) byl získán analogicky jak je to popsáno v příkladu 2 pro isomerní látku ze známého 8-chlor-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (Jílek J. O. a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. **36**, 2 226, 1971) přes nový 8-chlor-10-(4-nitrosopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin, t. t. 121 až 125 °C (ethanol).

Příklad 4

2,8-dichlor-10-(4-benzylidenaminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin

K roztoku 3,5 g 2,8-dichlor-10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu v 35 ml ethanolu se přidá 1,3 g benzaldehydu a směs se vaří 15 min pod zpětným chladičem. Po sňátí do druhého dne se vyloučený krystalický produkt odsaje; 3,0 g (70 %), t. t. 164 až 166 °C (ethanol).

Výchozí 2,8-dichlor-10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin je látkou novou, která se připraví ze známého 2,8,10-trichlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (Pelz K. a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. **33**, 1 852, 1968) tímto postupem:

Směs 50,0 g 2,8,10-trichlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (jeho t. t. byla nyní korigována z dříve udávaných 115 až 117 °C na 135 až 138 °C) a 70 g 1-ethoxykarbonylpiperazinu se míchá a zahřívá 6 h na 110 °C. Po ochlazení se směs zředí 300 ml vody a extrahuje benzenem. Extrakt se opakovaně vymyje vodou, vysuší se uhlíčitánem draselným a odpaří. Zbytek se přečistí krystalizací z ethanolu. Získá se 57,5 g (83 %) 2,8-dichlor-10-(4-ethoxykarbonylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu, který taje při 114 až 117 °C.

Směs 20,0 g předešlé látky, 20 g 85% hydroxidu draselného a 40 ml ethanolu se míchá a vaří 3 h pod zpětným chladičem v lázni o teplotě 120 °C. Po ochlazení se rozpustí ve vodě a extrahuje se benzenem. Extrakt se zfiltruje s karborafinem, vysuší se uhlíčitánem draselným a odpaří. Získá se 13,3 g (80 %) 2,8-dichlor-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu, který krystaluje z cyklohexanu a taje při 130 až 132 °C.

Nitrosace 28,3 g předešlé látky se provede podobně, jak je to popsáno v příkladu 2 pro monochlorderivát a získá se 20,3 g (72 %) 2,8-dichlor-10-(4-nitrosopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu, který krystaluje z ethanolu a taje při 148 až 151 °C.

Redukce 19,8 g předešlé látky se provede rovněž podobně, jak je to popsáno v příkladu 2 pro monochlorderivát a získá se 11,7 g (88 %) 2,8-dichlor-10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu, který krystaluje z cyklohexanu jako 3:2 solvát s tímto rozpouštědlem, který taje při 71 až 73 °C.

P ř í k l a d 5

10-/4-(3,4-dimethoxybenzylidenamino)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin

K vroucímu roztoku 3,1 g 10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (citace v příkladu 1) v 25 ml ethanolu se přikape roztok 2,0 g 3,4-dimethoxybenzaldehydu v 10 ml ethanolu a směs se vaří 15 min pod zpětným chladičem. Po stání přes noc se vyloučený produkt odsaje a překrystaluje z ethanolu; 4,6 g (95 %), t. t. 164 až 165 °C.

P ř í k l a d 6

2-chlor-10-/4-(3,4-dimethoxybenzylidenamino)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin

K roztoku 3,5 g 2-chlor-10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (příklad 2) ve 25 ml ethanolu se přidá roztok 1,2 g 3,4-dimethoxybenzaldehydu v 10 ml ethanolu a směs se vaří 15 minut pod zpětným chladičem. Po stání do druhého dne se odsaje 4,2 (84 %) produktu, který krystaluje z dioxanu a taje při 204 až 206 °C.

P ř í k l a d 7

8-chlor-10-/4-(3,4-dimethoxybenzylidenamino)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin

K roztoku 3,25 g 8-chlor-10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu v 90 ml ethanolu se přidá roztok 1,72 g 3,4-dimethoxybenzaldehydu v 10 ml ethanolu a směs se vaří 15 min pod zpětným chladičem. Po stání do druhého dne se odpaří za sníženého tlaku na čtvrtinu objemu a zbytek se ponechá v chladu krystalovat. Odsátím se získá 4,1 g (90 %) produktu, který krystaluje z ethanolu a taje při 138 až 140 °C.

P ř í k l a d 8

10-/4-(4-dimethylaminobenzylidenamino)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin

Jako v předešlých příkladech se reakcí 3,2 g 10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (citace v příkladu 1) s 1,6 g 4-dimethylaminobenzaldehydu ve 100 ml vroucího ethanolu získá 3,9 g (86 %) produktu, t. t. 225 až 227 °C (dioxan).

P ř í k l a d 9

10-/4-(2-hydroxybenzylidenamino)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin

Jako v předešlých příkladech se reakcí 3,0 g 10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu s 1,6 g salicylaldehydu v 35 ml vroucího ethanolu získá 3,7 g (92 %) produktu, t. t. 179 až 182 °C (ethanol).

P ř í k l a d 10

2-chlor-10-/4-(2-hydroxybenzylidenamino)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin

Jako v předešlých příkladech se reakcí 3,5 g 2-chlor-10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (viz příklad 2) s 1,3 g 2-hydroxybenzaldehydu ve 40 ml ethanolu získá 3,9 g (86 %), produktu, t. t. 195 až 197 °C (ethanol).

P ř í k l a d 11

8-chlor-10-/4-(2-hydroxybenzylidenamino)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin

Jako v předešlých příkladech se reakcí 3,4 g 8-chlor-10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (viz příklad 3) s 1,3 g 2-hydroxybenzaldehydu ve 110 ml ethanolu získá 4,0 g (89 %) produktu, t. t. 184 až 185 °C (ethanol).

P ř í k l a d 12

2,8-dichlor-10-/4-(2-hydroxybenzylidenamino)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin

Jako v předešlých příkladech se reakcí 3,5 g 2,8-dichlor-10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (viz příklad 4) s 1,2 g 2-hydroxybenzaldehydu ve 40 ml ethanolu získá 3,0 (70 %) produktu, t. t. 143 až 145 °C (ethanol).

P ř í k l a d 13

10-/4-(3-ethoxy-4-hydroxybenzylidenamino)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin

Jako v předešlých příkladech se reakcí 3,1 g 10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (citace v příkladu 1) s 1,7 g 3-ethoxy-4-hydroxybenzaldehydu ve 250 ml ethanolu získá 4,2 g (92 %) produktu, t. t. 133 až 135 °C (ethanol).

P ř í k l a d 14

2-chlor-10-/4-(3-ethoxy-4-hydroxybenzylidenamino)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin

K roztoku 3,5 g 2-chlor-10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (viz příklad 2) v 30 ml ethanolu se přidá roztok 1,2 g 3-ethoxy-4-hydroxybenzaldehydu v 10 ml ethanolu a směs se vaří 15 min pod zpětným chladičem. Po stání přes noc se filtrací izoluje 3,9 g (92 %) krystalické látky s t. t. 156 až 158 °C, která je molekulárním komplexem žádaného produktu a výchozího 2-chlor-10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu. K 3,4 g tohoto komplexu ve 30 ml ethanolu se přidá 0,6 g 3-ethoxy-4-hydroxybenzaldehydu a směs se vaří 1 h pod zpětným chladičem. Stáním přes noc a ochlazením vykryštaluje 3,3 g (83 %) žádané látky s t. t. 127 až 129 °C (ethanol).

P ř í k l a d 15

8-chlor-10-/4-(3-ethoxy-4-hydroxybenzylidenamino)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin

Reakcí 3,45 g 8-chlor-10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (viz příklad 3) s 1,7 g 3-ethoxy-4-hydroxybenzaldehydu ve 100 ml vroucího ethanolu se získá 4,3 g (86 %) pomalu krystalujícího produktu, t. t. 94 až 95 °C (cyklohexan), který je 2:1 solvát s cyklohexanem.

P ř í k l a d 16

1-/10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-yl/-4-/2-(2-dimethylaminoethoxy)benzylidenamino/-piperazin

K vroucímu roztoku 4,8 g 10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (citace v příkladu 1) ve 100 ml ethanolu se přidá roztok 2,8 g 2-(2-dimethylaminoethoxy)benzaldehydu (U.S. patent 2 879 293) ve 20 ml ethanolu a směs se vaří 20 min pod zpětným chladičem. Stáním přes noc a chlazením se získá 6,6 g (91 %) krystalického produktu

s t. t. 113 až 116 °C (ethanol). Neutralizací chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru poskytuje krystalický trihydrochlorid, t. t. 199 až 202 °C (ethanol-ether).

P ř í k l a d 17

1-/8-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-yl/-4-/2-(2-dimethylaminoethoxy)benzyliden-amino/piperazin

Jako v předešlém příkladu se provede reakce 3,5 g 8-chlor-10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (viz příklad 3) s 2,0 g 2-(2-dimethylaminoethoxy)benzaldehydu (U. S. pat. 2 879 293) v 70 ml ethanolu. Získá se 4,9 g (95 %) krystalického produktu, t. t. 154 až 156 °C (ethanol). Neutralizací vypočteným množstvím chlorovodíku v etheru se získá monohydrochlorid tající při 132 až 136 °C.

P ř í k l a d 18

1-/8-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-yl/-4-/3-(2-dimethylaminoethoxy)benzyliden-amino/piperazin

Jako v předešlém příkladu se provede reakce 3,5 g 8-chlor-10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (viz příklad 3) s 2,0 g 3-(2-dimethylaminoethoxy)benzaldehydu v 70 ml ethanolu. Získá se 3,7 g (70 %) krystalického produktu s t. t. 108 až 111 °C (methanol). Neutralizací vypočteným množstvím chlorovodíku v etheru poskytuje monohydrochlorid, který zřejmě pomocí vzdušné vlhkosti tvoří solvát (monohydrát), t. t. 120 až 124 °C.

Použitý výchozí 3-(2-dimethylaminoethoxy)benzaldehyd je látkou novou a lze jej získat tímto postupem:

K roztoku 40,0 g 3-hydroxybenzaldehydu v 330 ml chlorbenzenu se přidá 35 g ca 50% methoxidu sodného (dalších 50 % je methanol) a 35,4 g 2-dimethylaminoethylchloridu. Methanol se odstraní destilací a směs se vaří 15 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se pevná látka odfiltruje a filtrát se zpracuje destilací. Jako produkt se jímá 32,7 g (56 %) látky vroucí při 136 °C/0,4 kPa, n_D^{24} 1,5351.

P ř í k l a d 19

1-/8-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-yl/-4-/3-ethoxy-4-(2-dimethylaminoethoxy)-benzylidenamino/piperazin

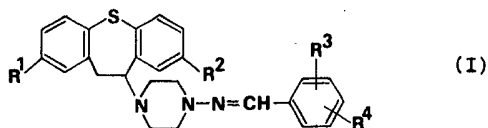
Jako v předešlých příkladech se provede reakce 6,0 g 8-chlor-10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (viz příklad 3) se 4,2 g 3-ethoxy-4-(2-dimethylaminoethoxy)benzaldehydu ve 125 ml vroucího ethanolu. Odpařením a zpracováním směsi se získá v 73% výtěžku obtížně krystalující báze tající při 83 až 86 °C (petrolether). Neutralizací chlorovodíkem v 98% ethanolu a přidávkou etheru se podle použitého množství chlorovodíku získá jednak krystalický dihydrochlorid-monohydrát (t. t. 194 až 199 °C), jednak krystalický trihydrochlorid-monohydrát (t. t. 155 až 159 °C).

Výchozí 3-ethoxy-4-(2-dimethylaminoethoxy)benzaldehyd zatím nebyl v literatuře popsán a lze jej získat např. tímto postupem:

K roztoku 8,3 g 3-ethoxy-4-hydroxybenzaldehydu v 50 ml chlorbenzenu se přidá 6,0 g 50% methoxidu sodného a 5,5 g 2-dimethylaminoethylchloridu, methanol se odstraní destilací a směs se vaří 15 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se filtrací odstraní vyloučený chlorid sodný a filtrát se podrobí destilaci. Jako produkt se jímá 5,9 g (50 %) látky vroucí při 146 °C/0,3 kPa.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Substituované N-benzylidenderiváty 10-(4-aminopiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)-thiepinů obecného vzorce I,



ve kterém R^1 a R^2 jsou stejné nebo různé a značí atom vodíku nebo atom chloru, R^3 je atom vodíku, hydroxyl, methoxyl, ethoxyskupina, dimethylamino nebo 2-dimethylaminoethoxyskupina a R^4 je atom vodíku, methoxyl, nebo ethoxyl, přičemž substituenty R^3 a R^4 jsou umístěny v libovolných polohách benzenového jádra, a jejich hydrochloridy.