

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

246337
(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 223/16

[22] Přihlášeno 12 06 85

[21] (PV 4244-85)

[40] Zveřejněno 13 02 86

[45] Vydáno 15 12 87

[73]

Autor vynálezu

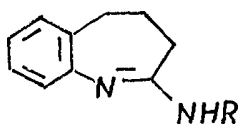
PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., ŠEDIVÝ ZDENĚK, PRAHA

(54) Cyklické amidiny odvozené od 1-benzazepinu a jejich hydrochloridy

1

2

Řešení spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem jsou cyklické amidiny odvozené od 1-benzazepinu obecného vzorce I

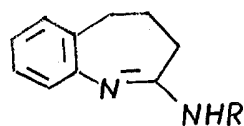


(I)

ve kterém

R značí rovně probíhající nebo rozvětvený alkyl o 3 až 4 uhlíkových atomech, a jejich hydrochloridy. Látky podle vynálezu mají několik typů neurotropní a kardiovaskulární aktivity, z nichž nejvýznamnější jsou účinky lokálně anestetické a antiarytmické. Jsou přístupné ze známého 1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-2-onu reakcí s příslušnými primárními aminy za přítomnosti chloridu titaničitého ve vroucích netečných rozpouštědlech, např. v tetrahydrofuranu a benzenu. Získané báze se převedou působením chlorovodíku na krystalické hydrochloridy.

Vynález se týká cyklických amidinů odvozených od 1-benzazepinu obecného vzorce I



(I)

ve kterém

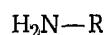
R značí rovně probíhající nebo rozvětvený alkyl o 3 až 4 uhlíkových atomech, a jejich hydrochloridů.

Látky vzorce I jsou nové a zvláště ve formě svých hydrochloridů mají některé neurotropní a kardiovaskulární účinky, které je činí použitelnými ve farmakoterapii. Tak např. 2-(n-propylamino)-4,5-dihydro-3H-1-benzazepin(hydrochlorid) (I, R = n-propyl) má akutní toxicitu u myši při intravenosním podání, $LD_{50} = 18$ mg/kg. V dávkách vyšších než 3,5 mg/kg i. v. má u myši centrálně stimulační účinek, který se projevuje zvýšenou lokomotorickou aktivitou. V intravenosní dávce 3,5 mg/kg má mírný a krátkodobý hypotenzivní efekt u normotenzních krys a snižuje presorickou odpověď na adrenalin.

V téže dávce má dále antiarytmický efekt u myši, které chrání před komorovými fibrilacemi vyvolávanými inhalací chloroformu. Další látka podle vynálezu, tj. 2-(n-butylamino)-4,5-dihydro-3H-1-benzazepin (I, R = n-butyl), ve formě hydrochloridu má akutní toxicitu u myši při intravenosním podání, $LD_{50} = 15$ mg/kg. V dávkách vyšších než 3 mg/kg i. v. má podobně jako předešlá látka centrálně stimulační efekt u myši. Ve formě vodného roztoku má lokálně anestetický účinek na rohovce králičího oka, který se blíží efektu kokainu. V koncentraci 0,5 až 1,0% působí lokálně anesteticky v testu infiltrační anestezie u morčat. Podobně jako předešlá vyvolává v dávce 3 mg/kg i. v. mírný a krátkodobý pokles krevního tlaku u normotenzních krys. Konečně 2-isobutylamino-4,5-dihydro-3H-1-benzazepin (I, R = isobutyl) vykazuje ve formě hydrochloridu akutní toxicitu u myši, $LD_{50} = 15$ mg/kg i. v. Také tato látka v dávkách vyšších než 3 mg/kg i. v. vyvolává excitaci u myši. Na rohovce králičího oka má ve formě vodného roztoku lokálně anestetický účinek blízký se efektu kokainu. V koncentraci 0,5 až 1,0 % má lokálně anestetický efekt v testu infiltrační anestezie u morčat. V i. v. dávce 3 mg/kg vyvolává na myším oku miosu, což naznačuje parasymphomimetické působení. V dávce 30 mg/kg i. v. (tj. dvojnásobná LD_{50}) má dlouho trvající myorelaxační efekt na krysím gastroknemiu, přičemž pokusné zvíře je připojeno na dýchací pumpu (umělé dýchání).

U látek podle vynálezu je prakticky zhotovitelný zejména lokálně anestetický a antiarytmický efekt.

Látky vzorce I podle vynálezu jsou přístupné reakcí 1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-2-onu (Conley R. T., J. Org. Chem. **23**, 1330, **1958**; Huisgen R. et al., Justus Liebigs Ann. Chem. **586**, 30, **1954** s primárními aminy vzorce II



(II)

ve kterém

R značí totéž jako ve vzorci I.

Tato reakce se umožní přítomností chloridu titaničitého a provede se ve vhodném vroucím rozpouštědle, nejlépe v benzenu nebo ve směsi benzenu a tetrahydrofuranu při teplotě varu této směsi. Vzniklé produkty vzorce I jsou bazické povahy a neutralizací chlorovodíkem v ethanolu poskytují hydrochloridy, které jsou vhodné pro izolaci a čištění látek podle vynálezu. Jsou také vhodné k provádění farmakologických testů a k přípravě lékových forem; jsou dobře rozpustné ve vodě. Identita látek podle vynálezu byla zajištěna analýzami a spektry. Dále uvedené příklady mají za účel ilustrovat možnosti vynálezu, avšak vynález není limitován pouze na uvedené příklady.

Příklad 1

2-(n-Propylamino)-4,5-dihydro-3H-1-benzazepin (I, R = n-propyl)

K roztoku 8,0 g 1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-2-onu ve 150 ml tetrahydrofuranu se přidá 15,9 g n-propylaminu a za míchání se během 5 min přikape roztok 8,6 g chloridu titaničitého v 30 ml benzenu. Směs se vaří 16 h pod zpětným chladičem, po ochlazení se rozloží přidávkou 10 ml vody, vzniklá sraženina se odsaje a promyje 20 mililitry tetrahydrofuranu. Filtrát se odpaří, olejovitý odparek se rozpustí ve 100 ml chloroformu, roztok se promyje zředěným vodným amoniakem a vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Ve výtěžku 9,4 g (94 %) se získá surový žádaný produkt ve formě olejovité báze, která zvolna krystaluje. Rozpustí se ve 20 ml ethanolu, přidá se mírný přebytek etherického roztoku chlorovodíku a přidávkou etheru se navodí krystalizace hydrochloridu; 8,3 g (71 %), t. t. 205 až 206 stupňů Celsia. Čistý hydrochlorid se získá rekrystalizací ze směsi ethanolu a etheru a taje při 206 až 207 °C.

Příklad 2

2-(n-Butylamino)-4,5-dihydro-3H-1-benzazepin (I, R = n-butyl)

Podobně jako v předešlém příkladu se provede reakce 8,0 g 1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-2-onu ve 150 ml tetrahydrofuranu s 20 g n-butylaminu a 8,6 g chloridu titaničitého v 30 ml benzenu. Směs se za míchání vaří 16 h pod zpětným chladičem a podobně se zpracuje. Surová báze se získá ve výtěžku 10,4 g (97 %). Neutralizací chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru se získá krystalický hydrochlorid, který v čistém stavu taje při 178 až 179 °C (ethanol-ether).

Příklad 3

2-Isobutylamino-4,5-dihydro-3H-1-benzazepin (I, R = isobutyl)

Podobně jako v předešlých případech se provede reakce 8,0 g 1,3,4,5-tetrahydro-1-

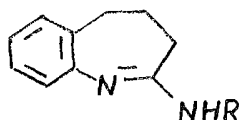
-benzazepin-2-onu s 20 g isobutylaminu a 8,6 g chloridu titaničitého ve směsi 150 ml tetrahydrofuranu a 30 ml benzenu. Po 16 hodinách varu a podobném zpracování se získá 6,2 g krystalického produktu, který obsahuje menší část výchozího laktamu. Rozpustí se v 80 ml etheru a bazický produkt se vyextrahuje do přebytku 1 : 1 zředěné kyseliny chlorovodíkové. Po oddělení etherické fáze se vodný roztok hydrochloridu zalkalizuje vodným amoniakem a báze se izoluje extrakcí etherem. Po vysušení extraktu síranem hořečnatým a odpaření etheru se získá 5,5 g krystalické báze tající při 95 až 97 °C. Jako v předešlých případech poskytuje pomocí chlorovodíku ve směsi ethanolu a etheru krystalický hydrochlorid ve výtěžku 6,5 g; v čistém stavu taje při 202 až 203 °C (ethanol).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Cyklické amidiny odvozené od 1-benzazepinu obecného vzorce I

ve kterém

R značí rovně probíhající nebo rozvětvený alkyl o 3 až 4 uhlíkových atomech, a jejich hydrochloridy.



(I)