

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

268 500

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl. ⁴

C 07 D 337/14

(21) PV 8506-88.K

(22) Přihlášeno 21 12 88

(40) Zveřejněno 14 08 89

(45) Vydáno 31 08 90

(75)

Autor vynálezu

VALENTA VLADIMÍR ing. CSc.,

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,

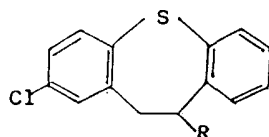
METÝŠOVÁ JIŘINA RNDr. PhMr. CSc., PRAHA

(54)

Způsob přípravy 2-chlor-10-subst.amino-
-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinů a jejich solí

(57) Řešení spadá do oblasti syntézy léčiv. Jeho předmětem je způsob přípravy 2-chlor-10-subst.amino-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinů a jejich solí. Jmenované látky jsou meziprodukty syntézy farmakodynamicky účinných sloučenin, zatím co jejich soli samy o sobě vykazují některé použitelné farmakodynamické efekty, indikující možnost jejich praktického použití jako antidepresiv a transkvilizérů. Způsob přípravy jmenovaných látek spočívá v substitučních reakcích 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu a příslušnými aminy a v následující neutralisaci získaných baseí anorganickými nebo organickými kyselinami.

Vynález se týká způsobu přípravy 2-chlor-10-subst.amino-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinů obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R je zbytek methylamino, dimethylamino, diethylamino, n-butylamino, cyklopentylamino, piperidino, hexamethylenimino, morfolino, benzylamino, 2-fenylethylamino, 1-fenyl-2-propylamino, 2-hydroxyethylamino, 3-hydroxypropylamino, 2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethylamino, N-methyl-2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethylamino, 2-(fenoxy)ethylamino, 2-(2-hydroxyethyl)piperidino, 2-(dimethylamino)ethylamino, 3-(pyrrolidino)propylamino, 3-(piperidino)-propylamino, 3-(morfolino)propylamino, 1-ethyl-2-pyrrolidinyl-methylamino, 1-ethyl-3-piperidinylamino a 1-methyl-4-piperidinylamino, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky obecného vzorce I jsou meziprodukty syntézy farmakodynamicky účinných sloučenin. Jejich soli však samy o sobě vykazují celou řadu terapeuticky použitelných farmakologických vlastností, které z nich činí potenciální léčiva. V první řadě jde o psychotropní efekty typické pro antidepresiva nebo trankvilizéry. Látky byly ve formě soli testovány na hlodavcích (myši, krysy) při orálním podání. Uvedené dávky v mg/kg jsou přepočteny na base. Dále jsou uvedeny příklady nalezených efektů jednotlivých sloučenin.

2-Chlor-10-(methylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin byl testován ve formě hydrochloridu. V testu rotující tyčky u myši vyvolává ataxii v dávce 100 mg/kg u 60 % zvířat. Potencuje jedovatost yohimbinu u myši (typické pro antidepresiva); ED_{50} = 62,4 mg/kg. V testu apomorfínové vertikalisace u myši je antagonisticky účinný (typické pro neuroleptika) u 70 % zvířat po podání dávky 100 mg/kg. V dávkách 10 až 100 mg/kg antagonisuje letální působení adrenalinu u myši.

2-Chlor-10-(dimethylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin byl testován jako hydrogenmaleinát. Potencuje jedovatost yohimbinu u myši; ED_{50} = 51,4 mg/kg. V testu apomorfínové vertikalisace u myši je v dávce 100 mg/kg účinný u 30 % zvířat.

2-Chlor-10-(diethylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin byl testován jako hydrogenmaleinát. V testu rotující tyčky vyvolává ataxii u myši ve vysokých dávkách; ED_{50} = 279 mg/kg. V testu apomorfínové vertikalisace u myši vyvolává v dávce 300 mg/kg antagonismus u 40 % myši. V testu potenciace jedovatosti yohimbinu u myši, ED_{50} = 145 mg/kg. V testu antagonisace reserpinové ptose u myši v dávce 300 mg/kg antagonisuje mírně, avšak statisticky významně. V dávkách 100 až 125 mg/kg působí u myši protikřečově vůči pentetrazolu.

2-Chlor-10-(cyklopentylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin byl testován také jako hydrogenmaleinát. V testu rotující tyčky u myši vyvolává ataxii u 40 % zvířat v dávce 500 mg/kg. Potencuje jedovatost yohimbinu u myši; ED_{50} = 177 mg/kg. V testu apomorfínové vertikalisace u myši účinek až ve vysokých dávkách; 300 mg/kg u 20 % myši.

2-Chlor-10-(piperidino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin byl testován jako hydrochlorid. V dávce 300 mg/kg vykazuje statisticky významný anti-reserpinový efekt vůči reserpinové ptose u myši. Potencuje jedovatost yohimbinu u myši; ED_{50} = 431 mg/kg.

2-Chlor-10-(hexamethylenimino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin byl testován jako hydrochlorid. V testu rotující tyčky u myši vyvolává ataxii v dávce 500 mg/kg u 20 % myši. Ve vysoké dávce potencuje jedovatost yohimbinu u myši; ED_{50} = 612 mg/kg. V dávce 1 g/kg vykazuje statisticky významný antagonismus vůči reserpinové ptose u myši.

2-Chlor-10-(1-fenyl-2-propylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin byl testován jako hydrochlorid. Ve vysokých dávkách je účinný v testu potenciace toxicity yohimbinu u myši; ED_{50} = 514 mg/kg. V dávce 300 mg/kg vykazuje statisticky významný anti-reserpinový

vý účinek testu ptosy u myši. V dávce 1 g/kg antagonisuje u 50 % myši letální účinek adrenalinu (adrenolytický účinek).

2-Chlor-10-(2-hydroxyethylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin byl testován jako hydrogenoxalát. V testu rotující tyčky vyvolává ataxii v dávce 250 mg/kg ataxii u 70 % myši. Potencuje jedovatost yohimbinu u myši; $ED_{50} = 90,7$ mg/kg.

2-Chlor-10-(3-hydroxypropylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin byl testován jako hydrogenmaleinát. Ve vysokých dávkách vyvolává ataxii v testu rotující tyčky u myši; $ED_{50} = 287$ mg/kg. V testu reserpinové ptosy u myši vykazuje statisticky významný antagonismus v dávce 300 mg/kg. Potencuje mírně jedovatost yohimbinu u myši; $ED_{50} = 122$ mg/kg. Antagonisuje letální účinek adrenalinu u myši; dávka 250 mg/kg vyvolává antagonismus u 10 % myši.

2-Chlor-10-(2-(2-hydroxyethyl)-1-piperidinyl)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin byl testován jako neutrální fumarát (racemát B). Ve vysokých dávkách vyvolává ataxii v testu rotující tyčky u myši; $ED_{50} = 388$ mg/kg p.o. Potencuje jedovatost yohimbinu u myši; $ED_{50} = 287$ mg/kg.

2-Chlor-10-(2-(dimethylamino)ethylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin byl testován jako bis(hydrogenmaleinát). V testu rotující tyčky u myši vyvolává ataxii; $ED_{50} = 53$ mg/kg. V dávce 300 mg/kg vykazuje statisticky významný antagonismus vůči reserpinové ptose u myši. V dávce 50 mg/kg potencuje jedovatost yohimbinu u 60 % myši. V dávce 50 mg/kg blokuje letální působení adrenalinu u 60 % myši.

2-Chlor-10-(3-(pyrrolidino)propylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin byl testován jako bis(hydrogenmaleinát). Akutní toxicita u myši, $LD_{50} = 40$ mg/kg i.v. Působí mírně spasmolyticky na izolovaném kryším duodenu, krátkodobě hypotensivně u kryse, antiarytmicky u kryse (vůči akonitinu) a antitusicky u morčat. Potencuje jedovatost yohimbinu u myši, $ED_{50} = 81,3$ mg/kg.

2-Chlor-10-(3-(piperidino)propylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin byl testován jako bis(hydrogenmaleinát). Akutní toxicita u myši, $LD_{50} = 35$ mg/kg i.v. Při podání vykazuje mírný antiarytmický účinek u kryse (vůči akonitinu), adrenolytický účinek u kryse (blokáda hypertenze reakce adrenalinu) a působí krátkodobě hypotensivně u kryse. Při orálním podání dávky 250 mg/kg vyvolává ataxii v testu rotující tyčky u 90 % myši. V dávce 100 mg/kg potencuje jedovatost yohimbinu u 90 % myši.

2-Chlor-10-(3-(morfolino)propylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin byl testován jako bis(hydrogenmaleinát). Akutní toxicita u myši, $LD_{50} = 62,5$ mg/kg. Má mírný spasmolytický účinek na izolovaném kryším duodenu, při i.v. podání vyvolává krátkodobě hluboké poklesy krevního tlaku u kryse a má účinek adrenolytický. V orální dávce 60 mg/kg má signifikantní účinek antitusický u morčat. V dávce 250 mg/kg vyvolává ataxii v testu rotující tyčky u 50 % myši. Dávka 100 mg/kg potencuje jedovatost yohimbinu u 40 % myši.

2-Chlor-10-(1-ethyl-2-pyrrolidinylmethylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin byl testován jako hemihydrát hydrogenoxalátu. V testu rotující tyčky u myši vyvolává dávka 250 mg/kg ataxii u 90 % zvířat. Potencuje jedovatost yohimbinu u myši; $ED_{50} = 80$ mg/kg.

2-Chlor-10-(1-ethyl-3-piperidinylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin byl testován jako monohydrát dihydrochloridu (racemát A). Vyvolává ataxii v testu rotující tyčky u myši; $ED_{50} = 250$ mg/kg. Potencuje jedovatost yohimbinu u myši; $ED_{50} = 41,9$ mg/kg.

2-Chlor-10-(1-ethyl-3-piperidylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin byl testován jako dihydrochlorid (racemát B). Vyvolává ataxii v testu rotující tyčky u myši; $ED_{50} = 169$ mg/kg.

2-Chlor-10-(1-methyl-4-piperidinylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin byl testován jako dihydrochlorid. Orální toxicita u myši, $LD_{50} = 50$ mg/kg i.v. Působí mírně spasmolyticky na izolovaném kryším duodenu. Při i.v. podání vyvolává krátkodobě, hluboké poklesy krevního tlaku kryse. Při orálním podání má výrazný antitusický účinek u mor-

čat (dávka 10 mg/kg působí u 44 % zvířat). Ve vysoké dávce vyvolává ataxii u myši na rotující tyčce; ED_{50} = 97 mg/kg. Potencuje jedovatost yohimbinu u myši, ED_{50} = 120 mg/kg.

Látky vzorce I podle vynálezu lze připravit substitučními reakcemi 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu (pelz K. et al., Collect.Czech.Chem.Comm. 33, 1852 (1968) s aminy obecného vzorce H-R, kde R značí totéž jako ve vzorci I. Aminy H-R jsou buď přístupné komerčně, nebo byly připraveny podle literatury, které je citována v příkladech. Substituční reakce se provedou zahříváním jmenovaných komponent na 60 až 80 °C, nejlépe v prostředí vroucího chloroformu. Pokud jsou výchozí aminy příliš těžké (methylamin, dimethylamin), je nutné reakci provést v autoklavu. Z reakčních směsí se produkty většinou izolují jako base rozpustné ve zředěné kyselině solné nebo kyselině sírové. V případech, kdy produkty jsou již značně lipofilní, zůstávají tyto ve formě hydrochloridů v chloroformové vrstvě a nepřicházejí do vodné fáze. V takovém případě se získají hydrochloridy přímo odpařením chloroformových roztoků. Některé base jsou krystalické, většinou jsou však olejovité. Všechny poskytují neutralizační farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami krystalické soli. V několika případech obsahují molekuly produktů dvě centra asymetrie a surové produkty jsou potom směsí dvou racematů. Vynález zahrnuje separaci těchto stereoisomerních směsí buď chromatografií basí, nebo krystalizací basí nebo solí. Individuální racemáty jsou potom označovány jako A a B. Všechny látky podle vynálezu jsou nové. Jejich identita byla zajištěna analytickými a spektrálními metodami. Další podrobnosti provedení způsobu přípravy látek I podle vynálezu jsou uvedeny v příkladech, které jsou ovšem jen ilustrací možností vynálezu.

Příklad 1

2-Chlor-10-(methylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin. Roztok 6,0 g 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu v 50 ml chloroformu se nasytí 5,0 g methylaminu a směs se zahřívá 12 h v autoklavu na 75 °C. Po ochlazení se chloroform odpaří, k zbytku se přidá 100 ml vody a 10 ml 10 % roztoku hydroxidu sodného a extrahuje se benzenem. Z benzenu se base převede třepáním do 100 ml 1,5M HCl. Oddělený vodný roztok se zalkalizuje vodným amoniakem a uvolněná base se extrahuje benzenem. Zpracováním extraktu se získá 5,0 g olejovité žádané base, která neutralizací chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru poskytne krystalický hydrochlorid, t.r. 217,5 až 218,5 °C (ethanol-ether).

Příklad 2

2-Chlor-10-(dimethylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin. Jako v předešlém příkladu se provede reakce 6,0 g 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu s 5,0 g dimethylaminu v 50 ml chloroformu v autoklavu při 75 °C (12 h). Analogickým zpracováním se získá 5,6 g krystalické base, t.t. 98,5 až 102 °C (methanol-aceton). Neutralizační kyselinou maleinovou ve směsi ethanolu a etheru se získá krystalický hydrogenmaleinát, t.t. 185,5 až 186,5 °C (ethanol-ether).

Příklad 3

2-Chlor-10-(diethylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin. Směs 5,6 g 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu, 15 ml chloroformu a 7,0 g diethylaminu se vaří 7,5 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs promyje vodou a base se třepáním převede do přebytečné 2,5M H_2SO_4 . Vodná kyselá vrstva se spojí s vyloučeným olejovitým sulfátem a alkalizací 10% roztokem hydroxidu sodného se uvolní base, která se extrahuje benzenem. Zpracováním extraktu se získá 2,6 g (41 %) krystalické base, t.t. 61 až 62 °C (methanol). Neutralizační kyselinou maleinovou ve směsi ethanolu a etheru poskytuje krystalický hydrogenmaleinan, t.t. 145,5 až 146,5 °C (ethanol-ether).

Příklad 4

2-Chlor-10-(butylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin. Směs 7,03 g 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu, 15 ml chloroformu a 4,0 g n-butylaminu se za míchání vaří 6,5 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se zředí 50 ml chloroformu, promyje se vodou a base se extrahuje třepáním s 50 ml 2,5M H_2SO_4 . Oddělený kyselý roztok se zalkalizu-

je vodným amoniakem a base se extrahuje benzenem. Zpracováním extraktu získaná olejovitá base se rozpustí ve 20 ml ethanolu a při 50 °C se roztok neutralisuje roztokem 3,0 g kyseliny maleinové v 10 ml ethanolu. Přidavkem 50 ml etheru a stáním po dobu 24 h proběhne krystalisace hydrogenmaleinanu, která se získá ve výtěžku 6,4 g (59 %), t.t. 163,5 až 164,5 °C (ethanol-ether).

Příklad 5

2-Chlor-10-(2-cyklopentylamino)-10, 11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin.

Jako v předešlých příkladech se provede reakce 7,03 g 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu se 4,7 g cyklopentylaminu v 15 ml vroucího chloroformu. Zpracováním se získá 4,3 g (53 %) olejovité base, která se převede na krystalický hydrogenmaleinát, t.t. 156 až 159 °C.

Příklad 6

2-Chlor-10-(piperidino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin.

Podobně jako v předešlých příkladech se provede reakce 5,6 g 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu s 6,8 g piperidinu ve 14 ml vroucího chloroformu (4 h). Base se isoluje extrakcí do přebytečné 2,5M HCl. Zpracováním se získá 4,7 g (71 %) krystalické base t. . 117,5 až 119 °C (petrolether). Neutralisací poskytuje hydrochlorid, t.t. 215 až 217 °C (2-propanol-ether).

Příklad 7

2 Chlor-10-(hexamethylenimino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin.

Podobně jako v předešlých příkladech se provede reakce 7,05 g 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu se 7,4 g hexamethyleniminu (perhydroazepinu) v 16 ml vroucího chloroformu (6,5 h). Zpracováním se 4,7 g (55 %) krystalické base, t.t. 98 až 99 °C (2-propanol). Neutralisací poskytuje krystalický hydrochlorid, t.t. 186 až 188 °C (2-propanol).

Příklad 8

2-Chlor-10-(morfolino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin.

Podobně jako v předešlých příkladech se provede reakce 4,2 g 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu s 5,2 g morfolinu v 10 ml vroucího chloroformu (5 h). Zpracováním se získá 4,9 g olejovité base (téměř teoretické množství), která krystalisuje z cyklohexanu a taje při 139,5 až 141 °C. Neutralisací poskytuje krystalický hydrochlorid, t.t. 196 až 199 °C za rozkladu (2-propanolu).

Příklad 9

2-Chlor-10-(benzylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin.

Směs 9,84 g 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu, 20 ml chloroformu a 7,85 g benzylaminu se míchá a vaří 5,5 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se zředí 60 ml chloroformu, promyje se vodou a protřepe se s přebytečnou 2,5M HCl. Vyloučená pevná látka (2,5 g hydrochloridu benzylaminu) se odstraní filtrací, filtrát se zfiltruje s aktivním uhlím a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se rozloží vodným amoniakem a extrahuje se chloroformem. Extrakt se odpaří a zbytek se chromatografuje na 240 g sílikagelu. Jako první se benzenem eluují nebasické složky, vzniklé štěpením produktu kyselinou chlorovodíkovou. Nakonec se benzenem eluuje žádaná base ve výtěžku 3,0 g (24 %), která se převede na krystalický hydrochlorid, t.t. 228 až 229 °C (96 % ethanol-ether).

Příklad 10

2-Chlor-10-(2-fenylethyl)amino-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin.

Směs 5,6 g 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu, 10 ml chloroformu a 5,6 g 2-fenylethylaminu se míchá a vaří 7 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se zředí 40 ml chloroformu, promyje se vodou a protřepe se přebytečnou 2,5M HCl. Chloroformová vrstva (obsahující hydrochlorid produktu) se odpaří za sníženého tlaku, polopevný zbytek se roz-

loží vodným amoniakem a olejovitá base se izoluje extrakcí etherem; převede se na hydrochlorid; 4,2 g (53 %), t.t. 118 až 121 °C (ethanol-ether).

Příklad 11

2-Chlor-10-(1-fenyl-2-propyl)amino-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin.

Směs 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu, 15 ml chloroformu a 8,1 g 1-fenyl-2-propylaminu (Haskelberg L., J.Am.Chem.Soc. 70, 2811 (1948)) se míchá a vaří 9 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se zředí 10 ml chloroformu, promyje se vodou a odpaří ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na 200 g silikagelu. Elucí benzenem se odstraní méně polární komponenta a směsí benzenu s 10 % chloroformu se odstraní další méně polární znečištěnina. Elucí směsí 1:1 benzenu a chloroformu se získá 3,1 g (27 %) homogenní olejovitá base, která představuje racemát A (příslušný hydrochlorid taje při 232 až 235 °C (vodný ethanol)). Poslední komponenta směsi, která se eluuje směsí 1:1 chloroformu a methanolu, je přímo hydrochlorid racemátu B, t.t. 265 až 268 °C za rozkladu (vodný methanol).

Příklad 12

2-Chlor-10-(2-hydroxyethylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin.

Podobně jako v příkladech 3 až 8 se provede reakce 8,5 g 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu s 4,1 g 2-aminoethanolu v 16 ml vroucího chloroformu (6 h). Zpracováním se získá 6,7 g (73 %) olejovitá base, která poskytuje krystalický hydrogenoxalát, t.t. 190 až 192 °C (ethanol-ether).

Příklad 13

2-Chlor-10-(3-hydroxypropylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin.

Podobně jako v předešlém příkladu se provede reakce 8,5 g 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu s 5,0 g 3-aminopropanolu v 16 ml vroucího chloroformu (8,5 h). Zpracováním se získá 6,9 g (72 %) olejovitá base, která krystalizuje z ethanolu a taje při 119 až 121 °C. Neutralisací poskytuje krystalický hydrogenmaleinát, t.t. 150 až 152 °C (ethanol).

Příklad 14

2-Chlor-10-(2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin.

Jako v příkladu 10 se provede reakce 5,6 g 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu se 7,3 g 2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethylaminu v 15 ml vroucího chloroformu (5 h). Obdobným zpracováním a krystalisací surového hydrochloridu se získá 5,3 g látky (57 %) tající za rozkladu při 220 až 222 °C (ethanol-ether).

Příklad 15

2-Chlor-10-(N-methyl-2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin.

Jako v předešlém příkladu se provede reakce 5,6 g 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu se 7,8 g N-methyl-2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethylaminu (Borgman R.J. et al., J.Med. Chem. 16, 630 (1973)) v 15 ml vroucího chloroformu (9 h). Analogickým zpracováním se získá nehomogenní olejovitá base, která se čistí chromatografií na sloupci 200 g neutrálního kysličníku hlinitého (aktivita II). Elucí benzenem se získá homogenní basická frakce, která neutralisací chlorovodíkem poskytne 3,7 g (39 %) krystalického hydrochloridu žádané látky, t.t. 182 až 184 °C (ethanol-ether).

Příklad 16

2-Chlor-10-(2-fenoxyethylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin.

Jako v předešlých příkladech se provede reakce 7,05 g 2,10-dichloridibenzo/b,f/thiepinu se 7,0 g 2-fenoxyethylaminu (Shapiro S.L. et al., J.Am.Chem.Soc. 81, 3728 (1959)) v 16 ml vroucího chloroformu (5,5 h). Zpracováním se získá 9,1 g surového hydrochloridu, který po krystalisaci z ethanolu taje při 200 až 202,5 °C.

Příklad 17

2-Chlor-10-(2-(2-hydroxyethyl)-1-piperidinyl)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin.

Směs 8,03 g 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu, 15 ml chloroformu a 8,6 g 2-(2-piperidinyl)ethanolu (Tullock C.W., McElvain S.M., J.Am.Chem.Soc. 61, 961 (1939)) se zpracuje podobně jako v příkladech 3 až 8 a získaná surová base (6,7 g, 62 %) se chromatografuje na 200 g neutrálního kysličníku hlinitého (aktivita II). Benzenem se eluuje 2,2 g (21 %) méně polární olejovitá base A, která poskytuje krystalický hydrogenfumarát, t.t. 195 až 196 °C (ethanol-aceton-ether). Pokračující eluce benzenem poskytne 1,6 g směsi basí A a B (TLC) a nakonec se benzenem eluuje 3,7 g (36 %) polárnějšího racemátu B. Tento poskytuje neutralisací krystalický neutrální fumarát, t.t. 155 až 157 °C (ethanol-ether).

Příklad 18

2-Chlor-10-(2-dimethylamino)ethylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin.

Jako v příkladech 3 až 8 se provede reakce 8,5 g 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu s 5,8 g 2-(dimethylamino)ethylaminu v 16 ml vroucího chloroformu (6,5 h). Zpracováním se získá 4,1 g (41 %) olejovitá base, která poskytuje krystalický bis(hydrogenmaleinát), t.t. 182,5 °C (ethanol).

Příklad 19

2-Chlor-10-(3-(pyrrolidino)propylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin.

Jako v předešlém příkladu se provede reakce 7,03 g 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu se 7,1 g 3-(pyrrolidino)propylaminu (Leaspagnol A. et al., Congr.Sci.Pharm. 1959, 194; Chem.Abstr. 56, 5830 (1982)) v 15 ml vroucího chloroformu (5 h). Zpracováním se získá 6,1 g (66 %) olejovitá base, která neutralisací poskytne krystalický bis(hydrogenmaleinát), t.t. 171 °C (ethanol).

Příklad 20

2-Chlor-10-(3-(piperidino)propylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin.

Jako v předešlých příkladech se provede reakce 7,05 g 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu se 7,8 g 3-(piperidino)propylaminu (Cornet F. et al., Boll.Chim.Farm. 103, 268 (1964); Chem.Abstr. 61, 8276 (1964)) v 15 ml vroucího chloroformu (5,5 h). Zpracováním se získá 7,4 g (77 %) olejovitá base, která poskytuje neutralisací krystalický bis(hydrogenmaleinát), t.t. 184 až 185 °C (95% ethanol).

Příklad 21.

2-Chlor-10-(3-(morfolino)propylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin.

Jako v předešlých příkladech se provede reakce 8,4 g 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu s 8,7 g 3-(morfolino)propylaminu (Ueda T., Ishizaki K., Chem.Pharm. Bull. 15, 228 (1967)) v 17 ml vroucího chloroformu (4,5 h). Zpracováním se získá 9,4 g (80 %) olejovitá base, která poskytuje krystalický bis(hydrogenmaleinát), t.t. 195,5 °C (95% ethanol).

Příklad 22

2-Chlor-10-(1-ethyl-2-pyrrolidinylmethylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin.

Jako v předešlých příkladech se provede reakce 7,05 g 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu se 7,05 g 1-ethyl-2-pyrrolidinylmethylaminu (Valente V. et al., Collect. Czech.Chem.Comm. 52, 2095 (1987)) v 15 ml vroucího chloroformu (7 h). Zpracováním se získá 7,3 g (78 %) olejovitá base jako směsí racemátů A a B. Neutralisací poskytuje krystalický hemihydrát bis(hydrogenoxalátu), který taje při 171 až 175 °C. Jeho krystalisace nevede k separaci stereoisomerů, takže produkt je směsí racemátů A a B.

Příklad 23

2-Chlor-10-(1-ethyl-3-piperidinylamino)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin.

Směs 9,3 g 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu, 20 ml chloroformu a 8,5 g 3-amino-1-ethylpiperidinu se zpracuje podobně jako v příkladech 3 až 8. Získá se 7,5 g

(67 %) olejovité směsi stereoisomerních basí, která se převede na směs dihydrochloridů. Opakovanou krystalisací této směsi ze směsi 1:1 2-propanolu a acetonu se získá 3,5 g (26 %) konstantně tajícího dihydrochloridu racemátu A, který krystalizuje jako monohydrát, t.t. 165 až 168 °C (2-propanol-aceton). Zpracování matečných louhů vede k 3,0 g (20 %) dihydrochloridu racemátu B, t.t. 182 až 184 °C (ethanol).

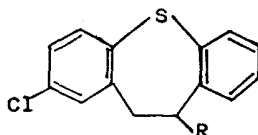
Příklad 24

2-Chlor-10-(1-methyl-4-piperidinyl)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin.

Jako v příkladech 3 až 8 se zpracuje 7,05 g 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/-thiepinu a 5,70 g 1-methyl-4-piperidinolu v 15 ml vroucího chloroformu (7 h). Zpracováním se získá 3;8 g (42 %) olejovité base, která poskytne krystalický dihydrochlorid, t.t. 272 až 273 °C (ethanol-ether).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 2-chlor-10-subst.amino-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinů obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R je zbytek methylamino, dimethylamino, diethylamino, n-butylamino, cyklopentylamino, piperidino, hexamethylenimino, morfolino, benzylamino, 2-fenylethylamino, 1-fenyl-2-propylamino, 2-hydroxyethylamino, 3-hydroxypropylamino, 2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethylamino, N-methyl-2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethylamino, 2-(fenoxy)ethylamino, 2-(2-hydroxyethyl)piperidino, 2-(dimethylamino)ethylamino, 3-(pyrrolidino)propylamino, 3-(piperidino)propylamino, 3-(morfolino)propylamino, 1-ethyl-2-pyrrolidinylmethylamino, 1-ethyl-3-piperidinylamino a 2-methyl-4-piperidinylamino, a jejich soli, vyznačující se tím, že se 2,10-dichlor-10,11,-dihydrodibenzo/b,f/thiepin podrobí substitučním reakcím s aminy vzorce H-R, kde R je totéž jako ve vzorci I, při teplotách 60 až 80 °C, s výhodou ve vroucím chloroformu, potom se získané base I převedou neutralisací anorganickými nebo organickými kyselinami na farmaceuticky nezávadné soli.