



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

252325

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 337/10

(22) Přihlášeno 24 03 86

(21) PV 2073-86

(40) Zveřejněno 15 01 87

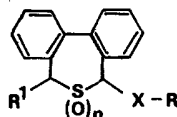
(45) Vydáno 16 05 88

(75)
Autor vynálezu

ŠINDELÁŘ KAREL ing. CSc., PROTIVA MIROSLAV ing. dr. DrSc.,
METYŠOVÁ JIŘINA RNDr. PhMr. CSc., METYŠ JAN MUDr. CSc., PRAHA

(54) Substituované 5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepiny a jejich soli

Vynález se týká substituovaných 5,7-dihydrodibenzo(c,e)-thiepinů obecného vzorce I,



ve kterém X značí skupinu CO nebo $(CH_2)_m$, kde m je 1, 2 nebo 3, R značí skupinu OH, $NHCH_3$ nebo $N(CH_3)_2$, R¹ značí atom vodíku nebo je identické se zbytkem -X-R, a n značí 0, 1 nebo 2, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami pokud jsou látky vzorce I basické povahy.

Látky podle vynálezu vzorce I, případně jejich soli, vykazují ve farmakologických testech na zvířatech efekty, které naznačují thymoleptickou, centrálně tlumivou a protikřečovou účinnost. Látky podle vynálezu přicházejí tedy v úvahu jako neurotropní a psychotropní léčiva v indikacích duševních depresí, psychomotorického neklidu a epilepsie.

V dalším jsou uvedeny konkrétní nálezy, zaznamenané u jednotlivých látek podle vynálezu.

N,N-dimethyl-6,6-dioxido-5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepin-5-ylmethylemin byl testován ve formě hemihydrátu hydrogenoxalátu. V testu rotující tyčky u myši vyvolává v orální dávce 250 mg/kg ataxii u 30 % zvířat. V orální dávce 100 mg/kg potencuje jedovatost yohimbinu u 40 % myši.

N,N-dimethyl-2-(6,6-dioxido-5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepin-5-yl)ethylamin byl testován ve formě hydrogenmaleinátu.

Akutní toxicita u myších samic, LD₅₀ při orálním podání je 364 mg/kg; při nitrožilním podání 54,5 mg/kg. V orální dávce 50 mg/kg významně tlumí lokomotorickou aktivitu myši, sledovanou paprskovou metodou (centrálně tlumivý účinek). V orální dávce 10 mg/kg antagonizuje statisticky významně serotoninem vyvolaný edém krysí pačky.

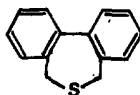
N,N-dimethyl-3-(6,6-dioxido-5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepin-5-yl)propylamin byl testován jako hydrogenmaleinát. V orální dávce 30 mg/kg vykazuje statisticky významný antagonismus vůči reserpinové ptose u myši. V orální dávce 50 mg/kg potencuje jedovatost yohimbinu u 30 % myši.

N,N-dimethyl-6,6-dioxido-5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepin-5-karboxamid je velmi málo toxický u myši při orálním podání; dávka 1 g/kg vyvolává kymáti pouze 1 zvířete z 10členné skupiny. V testu rotující tyčky u myši vyvolává orální dávka 10 mg/kg ataxii u 20 % zvířat. V testu maximálního elektrošoku u myši mají orální dávky 10 až 20 mg/kg protikřečový účinek u 50 až 70 % zvířat.

6,6-dioxido-5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepin-5,7-dikarboxylová kyselina v orální dávce 100 mg/kg vykazuje mírný protizánětlivý účinek u krys ve dvou modelech zánětu (karrageeninový otok a adjuvantní otok).

N,N,N',N'-tetramethyl-6,6-dioxido-5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepin-5,7-dikarboxamid je velmi málo toxický; orální dávky 0,5 a 1,0 g/kg nepůsobí u myši letálně. V testu maximálního elektrošoku u myši má orální dávka 10 mg/kg ochranný protikřečový účinek u 30 % zvířat. V testu rotující tyčky u myši vyvolává v dávkách 10 až 50 mg/kg orálně ataxii u 10 až 20 % zvířat.

Výchozí látkou přípravy sloučenin podle vynálezu je 5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepin vzorce II



(II)

jehož příprava je v literatuře popsána (Truce W. E., Erick D. D., J. Am. Chem. Soc. 78, 6 130, 1956). Tato látka se pro zavedení substituentů do polohy 5 nebo do poloh 5 a 7 používá buď jako taková, nebo se předem oxiduje peroxidem vodíku na 6-oxid (sulfoxid), jehož příprava není v literatuře tímto způsobem popsána a je proto zahrnuta v příkladech, nebo až na 6,6-dioxid (sulfon), jehož příprava se provede podle údajů literatury (Truce W. E., Erick D. D., citováno). Zavedení substituentů do polohy 5 nebo do poloh 5 a 7 lze potom provést snáze ve stadiu těchto 6-oxidovaných derivátů.

Zavedení substituentů do uvedených poloh je zahájeno abstrakcí protonu z polohy 5 nebo dvou protonů z poloh 5 a 7 působením tvrdých metalických činidel, nejlépe *n*-butyllithie nebo hydridu sodného. Vzniklý anion nebo dianion působí potom jako nukleofilní činidlo, čehož lze využít k přípravě karboxylových kyselin reakcí s kyslíčným uhlíčitým, nebo k přípravě dimethylaminoalkylderivátů reakcemi s 2-dimethylaminoethylchloridem nebo 3-dimethylaminopropylchloridem. Právě uvedené platí pouze pro sulfoxid a sulfon. Samotná látka II reaguje s *n*-butyllithiem anomálně tak, že primárně vzniklý karbanion se přesmykuje velmi rychle na 9,10-dihydrofenanthren-9-thiolátový anion, jehož další reakce vedou k fenanthrenovým derivátům. K přípravě 5-(terc.aminoalkyl) derivátů látky II je nutné použít jiného postupu, který vychází z chlorace látky II sulfurylchloridem (Paquette L. A., J. Am. Chem. Soc. **86**, 4 085, 1964) na příslušný 5-chlorderivát. Ten reaguje potom např. s 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridem, což vede k vzniku 5-(3-dimethylaminopropyl)derivátu látky II. Další látky podle vynálezu se potom připraví konverzí primárních produktů právě uvedených. Tak např. karboxylové kyseliny se přes chloridy převedou působením methylaminu nebo dimethylaminu na methyلامidy nebo dimethylamidy. Tyto smidy lze redukovat hydridovými činidly na další aminy.

Pokud nebyly uvedeny literární citace, jsou všechny látky popsány v příkladech nové. Jejich identita byla zajištěna analýzami a spektry. Příklady slouží pouze jako ilustrace možností přípravy látek podle vynálezu.

Příklad 1

N,N-dimethyl-3-(5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepin-5-yl)propylamin (I, $X = (CH_2)_3$, $R = N(CH_3)_2$, $R^1 = H$, $n = 0$)

K míchanému roztoku 6,9 g 5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepinu (II) ve 40 ml tetrachlormethanu se během 10 min přikape roztok 5,5 g sulfurylchloridu ve 20 ml tetrachlormethanu. Směs se zahřívá 1 h na 60 °C a tetrachlormethan se odpaří ve vakuu. Žlutý krystalický zbytek (8,5 g), který představuje surový 5-chlor-5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepin, se rozpustí ve směsi 30 ml benzenu a 20 ml tetrahydrofuranu a tento roztok se přikape během 5 min k míchanému roztoku Grignardova činidla, připraveného předem reakcí 1,6 g hořčíku s 8,0 g 3-dimethylaminopropylchloridu v 50 ml tetrahydrofuranu. Směs se vaří 4 h pod zpětným chladičem, potom se zředí etherem a rozloží přidáním 100 ml 10% roztoku chloridu amonného. Z oddělené organické vrstvy se základní látky vyextrahují do zředěné kyseliny chlorovodíkové, získaný kyselý vodný roztok se zalkalísuje 20% roztokem hydroxidu sodného a base se izolují extrakcí benzenem. Zpracováním extraktu se získá 8,9 g nehomogenního oleje, který se chromatografuje na sloupci 200 g silikagelu. První chloroformové eluáty jsou nehomogenní a odhodí se. Další eluce chloroformem a potom směsí chloroformu a etylacetátu poskytuje 2,53 g (26 %) homogenní, žlutavé, olejovité base. Její neutralizační kyselinou oxalovou ve směsi ethenolu a etheru se získá 2,9 g krystalického hydrogenoxalátu, který krystaluje z ethanolu a v čistém stavu taje při 174,5 až 177,5 °C.

Příklad 2

N,N-dimethyl-2-(6-oxido-5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepin-5-yl)ethylamin (I, $X = (CH_2)_2$, $R = N(CH_3)_2$, $R^1 = H$, $n = 1$)

K roztoku 5,84 g 5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepin-6-oxidu ve 120 ml benzenu se přidá 0,9 g 80% suspence hydridu sodného v oleji a směs se vaří 2,5 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se přidá 8,6 g 2-dimethylaminoethylchloridu ve 20 ml benzenu během 90 min, směs se potom vaří 2 h pod zpětným chladičem, po ochlazení se hydrolyzuje vodou a z organické fáze se base extrahuje do zředěné kyseliny chlorovodíkové. Odpařením organické fáze se regeneruje 5,25 g výchozí látky (sulfoxidu). Kyselý vodný roztok se zalkalísuje vodným amoniakem a base se izoluje extrakcí benzenem. Získá se ve výtěžku 0,50 g (65 % na konverzi ve formě bezbarvého oleje.

Neutralisací kyselinou oxalovou v acetonu se získá krystalický hydrogenoxalát, který krystaluje z vodného acetonu jako hemihydrát a v čistém stavu taje při 192 až 193 °C.

Použitý výchozí 5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepin-6-oxid nebyl v literatuře řádným způsobem popsán a proto je jeho příprava uvedena na tomto místě:

K roztoku 6,8 g 5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepinu (II) ve 100 ml kyseliny octové se přidá 5,5 ml 30% peroxidu vodíku a směs se ponechá 24 h v klidu při teplotě místnosti. Potom se zředí vodou, extrahuje chloroformem, extrakt se vysuší a odpaří. Zbytek se chromatografuje na sloupci 300 g neutrálního kysličníku hlinitého (aktivita II). Elucí benzenem se nejdříve odstraní 0,95 g (12 %) příslušného sulfonu (t. t. 208 až 210 °C po krystalisaci z ethanolu). Chloroform potom eluuje 6,30 g (86 %) žádaného sulfoxidu, který krystaluje z ethanolu a v čistém stavu taje při 129 až 130 °C.

P ř í k l a d 3

6,6-dioxido-5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepin-5-karboxylová kyselina (I, X-R = COOH, R¹ = H, n = 2)

Roztok 3,4 g 5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepin-6,6-dioxidu (literatura citována) ve směsi 80 ml benzenu a 50 ml etheru se míchá v dusíkové atmosféře a přidá se k němu 30 ml 9% roztoku n-butyllithia v hexanu. Směs se míchá 3 h a potom se nalije na přebytečný pevný kysličník uhlíčitý. Míchá se 1 h a ponechá 48 h v klidu. Po rozložení vodou se organická fáze promyje zředěným roztokem hydroxidu sodného a odpaří. Zbytek je 0,5 g regenerovaného výchozího sulfonu, t. t. 208,5 až 211 °C (ethanol). Alkalický vodný roztok se okyslí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, extrahuje se chloroformem, extrakt se odpaří a zbytek se přiměje ke krystalizaci triturací s benzenem. Získá se 2,4 g (55 % na konversi) solvátu žádané kyseliny s benzenem v poměru 1:1, t. t. 118 až 121 °C (benzen-ethanol).

P ř í k l a d 4

6,6-dioxido-5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepin-5,7-dikarboxylová kyselina (I, X-R = COOH, R¹ = COOH, n = 2)

Příprava předešlé látky ve větší škálě se provede podobně, jak je uvedeno v příkladu 3 z 23,0 g 5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepin-6,6-dioxidu ve směsi 500 ml benzenu, 100 ml etheru a 100 ml tetrahydrofuranu působením 200 ml 9% roztoku n-butyllithia v hexanu a potom přebytečného kysličníku uhlíčitýho. Podobným zpracováním se regeneruje 1,4 g výchozího sulfonu a potom se získá 18,4 g (57 %) uvedeného benzenového solvátu monokarboxylové kyseliny, t. t. 115 až 120 °C (benzen). Kyselý vodný roztok po extrakci právě uvedené monokarboxylové kyseliny se ponechá stát 48 h při teplotě místnosti. Během této doby se vyloučí 2,8 g (10 %) krystalického, vysoce polárního produktu, který při extrakci nepřešel do organického rozpouštědla. Odsaje se a krystalisací ze směsi benzenu a ethanolu se získá v čisté formě, t. t. 150 až 152 °C. Tento produkt je dikarboxylovou kyselinou jmenovanou v nadpise.

P ř í k l a d 5

N-methyl-6,6-dioxido-5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepin-5-karboxamid (I, X-R = CONHCH₃, R¹ = H, n = 2)

Směs 7,3 g benzenového solvátu kyseliny 6,6-dioxido-5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepin-5-karboxylové (viz příklad 3), 20 ml thionylchloridu a 30 ml benzenu se vaří 3 h pod zpětným chladičem. Těkavé složky se potom zcela odpaří ve vakuu, zbytek se rozpustí v 80 ml benzenu a roztok se během 20 min přikape k míchanému a chlazenému roztoku (teplota maximálně +5 °C) 7,7 g methylaminu v 50 ml benzenu.

Směs se míchá ještě 2 h při teplotě místnosti, ponechá v klidu přes noc a promíchá se s 50 ml vody. Benzenová fáze filtrátu se odpaří ve vakuu a zbytek se krystaluje z methanolu. Získá se 4,45 g (67 %) žádaného methylamidu, který v čistém stavu taje při 242 až 244 °C. Krystalisací látky z benzenu se získá 3:1 solvát s benzenem tající při 235 až 240 °C.

P ř í k l a d 6

N,N'-dimethyl-6,6-dioxido-5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepin-5,7-dikarboxamid (I, $XR = R^1 = \text{CONHCH}_3$, $n = 2$)

Podobně jako v předešlém příkladu se zpracuje 7,3 g kyseliny 6,6-dioxido-5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepin-5-karboxylové (benzenový solvát, viz příklad 3) obsahující jako příměs dikarboxylovou kyselinu (viz příklad 4). Po rozkladu reakční směsi 50 ml vody se vyloučí pevná látka, která se zfiltruje a vyčistí krystalisací ze směsi 100 ml chloroformu a 30 ml ethanolu. V množství 0,72 g se získá látka uvedená v nadpise, t. t. 280 až 283 °C (chloroform).

P ř í k l a d 7

N,N-dimethyl-6,6-dioxido-5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepin-5-karboxamid (I, $X-R = \text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $R^1 = \text{H}$, $n = 2$)

Směs převažujícího množství monokarboxylové kyseliny (příklad 3) a dikarboxylové kyseliny (příklad 4) (18,1 g) se vaří 4 h pod zpětným chladičem se směsí 75 ml benzenu a 50 ml thionylchloridu, těkavé podíly se dokonale odpaří ve vakuu, zbytek se rozpustí v 80 ml benzenu a roztok se za míchání přikape k chlazenému roztoku 45 g dimethylaminu ve 100 ml benzenu. Míchá se 2 h při teplotě místnosti, ponechá přes noc v klidu, zředí se 300 ml benzenu, promyje se vodou, vysuší a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v benzenu a chromatografuje se na sloupci 300 g silikagelu. Elucí benzenem se odstraní málo polární znečištění a chloroformem se vymyje 9,86 g žádané látky, t. t. 229,5 až 230,5 °C (benzen).

P ř í k l a d 8

N,N,N',N'-tetramethyl-6,6-dioxido-5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepin-5,7-dikarboxamid (I, $X-R = R^1 = \text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $n = 2$)

Směs (7,3 g) monokarboxylové kyseliny (příklad 3) a převažujícího množství dikarboxylové kyseliny (příklad 4) se podobně jako v předešlém příkladu převede pomocí 20 ml thionylchloridu v 30 ml benzenu na směs chloridů kyselin, která se podrobí působení 15 g dimethylaminu v 90 ml benzenu. Směs se míchá 2 h při teplotě místnosti, ponechá se stát přes noc a potom se pretřepe se 100 ml vody. Vyloučená sraženina se odsaje a krystalisací ze směsi ethanolu a chloroformu poskytne 2,65 g bis(dimethylamidu), jmenovaného v nadpise; t. t. 275 až 278,5 °C (ethanol-chloroform).

P ř í k l a d 9

5-dimethylaminomethyl-5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepin-6,6-dioxid (I, $X = \text{CH}_2$, $R = \text{N}(\text{CH}_3)_2$, $R^1 = \text{H}$, $n = 2$)

K roztoku 3,65 g N,N-dimethyl-6,6-dioxido-5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepin-5-karboxamidu (příklad 7) ve 100 ml tetrahydrofuranu, který se míchá v dusíkové atmosféře, se přidá nejprve 3,9 g borohydridu sodného a potom za chlazení (max. 40 °C) po kapkách 12 ml bortri-fluorid-etherátu. Směs se míchá 1 h při teplotě místnosti, potom se vaří 8 h pod zpětným chladičem, ponechá stát týden v klidu, rozloží se přidávkou 50 ml 15% kyseliny chlorovodí-

kové, zalkalísuje vodným amoniakem a extrahuje se benzenem. Zpracováním extraktu získaný surový produkt se chromatografuje na 100 g silikagelu. Směsí benzenu a chloroformu se v prvních frakcích oddělí málo polární znečištěniny a potom se toutéž směsí a dále samotným chloroformem vymyje 2,45 g (70 %) žádané base, t. t. 199,5 až 201 °C (benzen-petrolether). Neutralisací kyselinou oxalovou v acetonu se získá krystalický hydrogenoxalát, který krystaluje jako hemihydrát, t. t. 203 až 204 °C (vodný aceton).

P ř í k l a d 10

5-(2-dimethylaminoethyl)-5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepin-6,6-dioxid (I, $X = (CH_2)_2$, $R = N(CH_3)_2$, $n = 2$)

Roztok 3,4 g 5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepin-6,6-dioxidu ve 30 ml dimethylformamidu se míchá v dusíkové atmosféře, přidá se 0,7 g 80% suspence hydridu sodného v oleji a směs se míchá 1,5 h při teplotě místnosti. Potom se přidá 8,3 g 2-dimethylaminoethylchloridu, míchá se 6 h při teplotě místnosti a ponechá se v klidu přes noc. Potom se rozloží přidávkou 50 ml vody a extrahuje se směsí benzenu a etheru. Extrakt se vymyje přebytečnou zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a vodou, vysuší se a odpaří. Takto se regeneruje 2,3 g výchozího sulfonu, t. t. 207,5 až 210,5 °C. Kyselý vodný roztok se zalkalísuje vodným amoniakem a base se izoluje extrakcí benzenem; 1,27 g (89 % na konverzi), t. t. 134 až 136,5 °C (methanol). Neutralisací kyselinou maleinovou poskytuje krystalický hydrogenmaleinát, t. t. 206 až 209 °C (ethanol).

P ř í k l a d 11

5-(3-dimethylaminopropyl)-5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepin-6,6-dioxid (I, $X = (CH_2)_3$, $R = N(CH_3)_2$, $R^1 = H$, $n = 2$)

K roztoku 5,6 g 5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepin-6,6-dioxidu ve 100 ml benzenu se v dusíkové atmosféře za míchání přidá 40 ml 9% roztoku n-butyllithia v hexanu během 10 min. Směs se míchá 3 h při teplotě místnosti, potom se přidá 15 g 3-dimethylaminopropylchloridu během 10 min, směs se míchá 3 h a ponechá přes noc v klidu. Hydrolyzuje se potom vodou, organická fáze se vymyje přebytečnou zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, vysuší se a odpaří, což vede k regeneraci 2,55 g výchozího sulfonu, t. t. 209 až 211 °C (ethanol). Kyselý vodný roztok se zalkalísuje vodným amoniakem a base se extrahuje benzenem. Zpracováním extraktu se získá 5,2 g surového produktu, který se chromatografuje na 200 g silikagelu. Směsí ethylacetátu a ethanolu a potom samotným ethanolom se vymyje 4,11 g (100 % na konverzi) žádané base, která krystaluje a taje při 139 až 142 °C. Neutralisací kyselinou maleinovou poskytuje krystalický hydrogenmaleinát, který krystaluje ze směsi acetonu a etheru a taje při 177 až 178 °C.

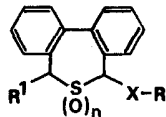
P ř í k l a d 12

5,7-bis(3-dimethylaminopropyl)-5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepin-6,6-dioxid (I, $X-R = R^1 = (CH_2)_3N(CH_3)_2$, $n = 2$)

Roztok 2,8 g 5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepin-6,6-dioxidu v 50 ml benzenu se zpracuje podobně působením 20 ml 15% roztoku n-butyllithia v hexanu a po 3 h míchání působením 10 g 3-dimethylaminopropylchloridu. Směs se míchá v dusíkové atmosféře 3 h, hydrolyzuje se 100 ml vody, organická fáze se promyje 50 ml 3M-HCL a vodou, vysuší se a odpaří. Takto se regeneruje 1,25 g výchozího sulfonu. Kyselý vodný roztok se zalkalísuje vodným amoniakem a base se extrahuje benzenem. Zpracováním extraktu poskytne 2,20 g surového produktu, který se chromatografuje na 60 g kysličníku hlinitého (neutrální, aktivita II). Benzenem se vymyje 0,74 g (35 % na konverzi) monoalkylovaného produktu, který je popsán v předešlém příkladu. Elucí chloroformem se získá 1,06 g (40 % na konverzi) base jmenované v nadpise, která krystaluje z cyklohexanu a taje při 118 až 121 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Substituované 5,7-dihydrodibenzo(c,e)thiepiny obecného vzorce I,



(I)

ve kterém X značí skupinu CO nebo $(CH_2)_m$, kde m je 1, 2 nebo 3, R značí skupinu OH, $NHCH_3$ nebo $N(CH_3)_2$, R^1 značí atom vodíku nebo je identické se zbytkem -X-R, a n značí 0, 1 nebo 2, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami pokud jsou látky vzorce I basické povahy.