



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

268 630

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl. ⁴
C 07 D 337/14

(21) PV 6939-88.F
(22) Přihlášeno 20 10 88

(40) Zveřejněno 14 08 89
(45) Vydáno 31 07 90

(75)
Autor vynálezu

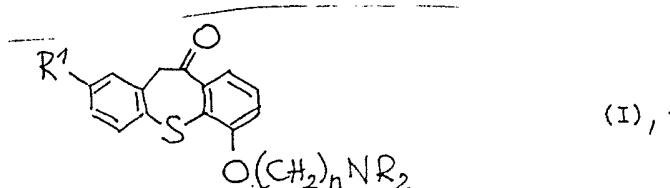
PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSo.,
ČERVENÁ IRENA ing. CSo.,
HOLÁ VLADISLAVA MUDr. CSo., PRAHA

(54)

Způsob přípravy 6-(aminoalkoxy)dibenzo/b,f/-
thiepin-10(11H)-onů a jejich hydrochloridů

(57) Řešení spadá do oboru syntesy léčiv. Jeho předmětem je způsob přípravy 2-dimethylamino(nebo piperidino)ethyl-etherů a 3-dimethylamino(nebo piperidino)propyletherů odvozených od 6-hydroxydibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-onu a jeho 2-chlorderivátu, jakož i jejich hydrochloridů. Uvedené látky mají antimikrobiální účinnost v testech in vitro a jsou tedy potenciálními chemoterapeutiky. Kromě toho vykazují ještě některé další farmakodynamicky výhodné vlastnosti. Jejich příprava podle řešení spočívá v reakcích sodných solí jmenovaných fenolketonů s 2-dimethylamino(nebo piperidino)ethylchloridem nebo 3-dimethylamino(nebo piperidino)propylchloridem ve vroucím ethanolu za přítomnosti ethoxidu sodného. Získané base se neutralisací kyselinou ohlorovodíkovou nebo chlorovodíkem převedou na hydrochloridy.

Vynález se týká způsobu přípravy 6-(aminoalkoxy)dibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-onů obecného vzorce I



ve kterém R^1 značí atom vodíku nebo atom chloru, NR_2 je zbytek dimethylaminu nebo piperidinu a n je 2 nebo 3, a jejich hydrochloridů.

Látky obecného vzorce I, zvláště ve formě hydrochloridů, vykazují antimikrobiální účinnost v testech in vitro, takže je lze považovat za potenciální chemoterapeutika. Kromě toho vykazují ještě další užitečné farmakodynamické vlastnosti, jak je to uvedeno dále, které z nich činí potenciální léčiva. Látek obecného vzorce I lze též použít jako meziproduktů přípravy dalších farmakodynamicky aktivních látek.

Biologické vlastnosti jsou dále uvedeny pro tyto látky podle vynálezu:

- (A) 6-(2-Dimethylaminoethoxy)dibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-on ve formě hydrochloridu
- (B) 6-(2-Piperidino)ethoxydibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-on ve formě hemihydrátu hydrochloridu
- (C) 6-(3-Dimethylaminopropoxy)dibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-on ve formě hydrochloridu
- (D) 6-(3-(Piperidino)propoxy)dibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-on ve formě hydrochloridu
- (E) 2-Chlor-6-(2-dimethylaminoethoxy)dibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-on ve formě hemihydrátu hydrochloridu

Látka A: Akutní jedovatost u myši, $LD_{50} = 56$ mg/kg i.v.; 257 mg/kg p.o. Vykazuje mírný ataxický účinek v testu rotující tyčky u myši; $ED_{50} = 18,4$ mg/kg i.v. V testu detoxikace histaminu u morčat v subkutánní dávce 10 mg/kg mírně prodlužuje latenci hybnutí morčat (náznak antihistaminového efektu). Antimikrobiální účinnost in vitro (uvedeny testované organismy a minimální inhibiční koncentrace v mg/l): *Streptococcus* β -haemolyticus, 100; *Staphylococcus pyogenes aureus*, 100; *Proteus vulgaris*, 100; *Candida albicans*, 50.

Látka B: Akutní toxicita u myši, $LD_{50} = 33$ mg/kg i.v. Vykazuje mírný ataxický účinek v testu rotující tyčky u myši; $ED_{50} = 10$ mg/kg i.v. Má účinek antitusický u morčat, u nichž je kašel vyvoláván aerosolem roztoku kyseliny citronové, v orální dávce 20 mg/kg tlumí záchvaty kašle přibližně o 50 %. Antimikrobiální účinky in vitro: *Streptococcus* β -haemolyticus, 100; *Streptococcus faecalis*, 100; *Staphylococcus pyogenes aureus*, 50; *Trichophyton mentagrophytes*, 50.

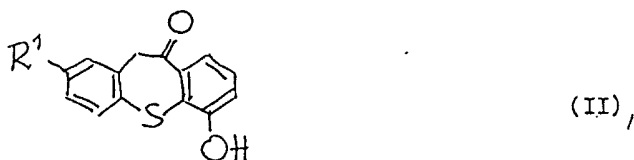
Látka C: Akutní jedovatost u myši, $LD_{50} = 29,9$ mg/kg i.v.; 324 mg/kg p.o. Ataxický účinek v testu rotující tyčky u myši, $ED_{50} = 15,0$ mg/kg i.v. V orální dávce 50 mg/kg významně tlumí lokomotorickou aktivitu myši v paprskovém testu podle Dewse (trankvilizační účinek). V téže dávce snižuje mírně, ale statisticky významně výskyt žaludečních vředů po reserpinu u krys (thymoleptický účinek).

Látka D: Akutní toxicita u myši, $LD_{50} = 40$ mg/kg i.v. Ataxický účinek v testu rotující tyčky u myši, $ED_{50} = 12,2$ mg/kg i.v. Antimikrobiální účinky in vitro: *Streptococcus faecalis*, 100; *Staphylococcus pyogenes aureus*, 50; *Pseudomonas aeruginosa*, 50; *Trichophyton mentagrophytes*, 12,5.

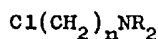
Látka E: Akutní toxicita u myši, $LD_{50} = 75$ mg/kg i.v. V koncentraci 10 μ g/ml tlumí kontrakce izolovaného krysího duodenu, vyvolávané acetylcholinem, na 50 % (spasmolytický účinek). Má anorektický účinek u myši; v orálních dávkách 25 až 75 mg/kg in-

hibuje příjem potravy na 50 %. Antimikrobiální účinky in vitro: Streptococcus β -haemolyticus, 50; Staphylococcus pyogenes aureus, 25; Trichophyton mentagrophytes, 50.

Látky obecného vzorce I podle vynálezu se připraví reakcemi sodných solí fenolketonů obecného vzorce II



ve kterém R^1 značí totéž jako ve vzorci I, s aminoalkylchloridy obecného vzorce III



ve kterém NR_2 a n značí opět totéž jako ve vzorci I. Reakce se provedou ve vroucím ethanolu a pro převedení fenolketonů vzorce II na sodné soli se použije ethoxidu sodného. Pokud se ho použije příslušný přebytek, lze aminoalkylchloridy vzorce III použít ve formě komerčně přístupných hydrochloridů. Toto je nejvýhodnější varianta postupu podle vynálezu, která je popsána v příkladech. Výchozí fenolketony vzorce II jsou popsány v literatuře: 6-hydroxydibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-on viz Protiva M. et al., Collect. Czech.Chem.Comm. 40, 2667 (1975); 2-chlor-6-hydroxydibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-on viz Protiva M. et al., Collect. Czech.Chem.Comm. 46, 2245 (1981).

Všechny látky ve vynálezu popsány jsou nové; jejich identita byla zajištěna obvyklými analytickými a spektrálními metodami. Látky obecného vzorce I jsou základní povahy a neutralizační kyselinou chlorovodíkovou nebo chlorovodíkem poskytují hydrochloridy, které dobře krystalují, jsou rozpustné ve vodě a způsob jejich přípravy právě uvedenou neutralizační reakcí je součástí předmětu vynálezu.

Příprava jednotlivých látek podle vynálezu je popsána v následujících příkladech, které jsou ovšem jen ilustrací jedné varianty způsobu přípravy podle vynálezu a není jejich účelem popisovat všechny možné varianty.

Příklad 1

6-(2-Dimethylaminoethoxy)dibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-on

K roztoku ethoxidu sodného, který se připraví rozpuštěním 3,0 g sodíku v 350 ml ethanolu, se za míchání přidá nejdříve 12,12 g 6-hydroxydibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-onu a po 10 min míchání ještě 10,8 g hydrochloridu 2-dimethylaminoethylchloridu. Směs se za míchání vaří 9 h pod zpětným chladičem. Po stání přes noc se vyloučený chlorid sodný odstraní filtrací, filtrát se slabě okyslí kyselinou chlorovodíkovou a ve vakuu se odpaří do sucha. Zbytek se rozpustí ve vodě, roztok se promyje benzenem, zalkalizuje se vodným amoniakem a uvolněná base se izoluje extrakcí benzenem. Zpracováním extraktu se získá 10,4 g (66 %) olejovité base, která krystalizuje z cyklohexanu a v čistém stavu taje při 69 až 71 °C. Neutralizací chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru poskytuje hydrochlorid, který z této směsi krystalizuje a v čistém stavu taje při 176 až 179 °C.

Příklad 2

6-(2-(Piperidino)ethoxy)dibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-on

Podobnou reakcí 12,1 g 6-hydroxydibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-onu s 12,9 g hydrochloridu 2-(piperidino)ethylchloridu v roztoku ethoxidu sodného (z 3,0 g sodíku a 250 ml ethanolu) (var pod zpětným chladičem po dobu 7 h) se získá 14,6 g (83 %) prakticky homo-

genní olejovité base, která krystalisuje ze směsi cyklohexanu a hexanu a taje při 55 až 58 °C. Neutralisací kyselinou chlorovodíkovou ve směsi ethanolu a etheru poskytuje hemihydrát hydrochloridu, který krystalisuje ze směsi ethanolu a etheru a taje při 186 až 189 °C.

Příklad 3

6-(3-Dimethylaminopropoxy)dibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-on

Podobnou reakcí 6,7 g 6-hydroxydibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-onu s 6,6 g hydrochloridu 3-dimethylaminopropylchloridu v roztoku ethoxidu sodného (z 1,73 g sodíku a 200 ml ethanolu) (var po dobu 10 h pod zpětným chladičem) se získá 6,4 g (71 %) téměř homogenní olejovité base, která se převede působením chlorovodíku ve směsi ethanolu a etheru na hydrochlorid, t.t. 181 až 183 °C (ethanol-ether). Z vyčištěného hydrochloridu se uvolní vodným amoniakem zcela čistá base, která se izoluje extrakcí etherem. Je však i potom olejovitá, ale lze ji použít k změření spekter.

Příklad 4

6-(3-(Piperidino)propoxy)dibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-on

Podobnou reakcí 10,9 g 6-hydroxydibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-onu s 12,5 g hydrochloridu 3-(piperidino)propylchloridu v roztoku ethoxidu sodného z 2,5 g sodíku a 200 ml ethanolu (var pod zpětným chladičem po dobu 8,5 h) se získá 14,0 g (85 %) krystalické base tající při 78 až 80 °C (cyklohexan). Neutralisací chlorovodíkem poskytuje hydrochlorid, který krystalisuje z acetonu a taje při 166 až 169 °C.

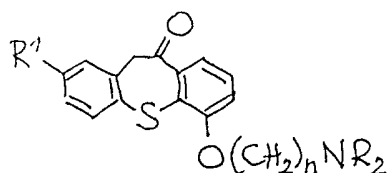
Příklad 5

2-Chlor-6-(2-dimethylaminoethoxy)dibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-on

Podobnou reakcí 3,1 g 2-chlor-6-hydroxydibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-onu s 2,6 g hydrochloridu 2-dimethylaminoethylchloridu v roztoku ethoxidu sodného (var pod zpětným chladičem po dobu 11,5 h) se získá 2,5 g (64 %) krystalické base, která se přečistí krystalisací z cyklohexanu, t.t. 101 až 103 °C. Neutralisací kyselinou chlorovodíkovou v ethanolu a přidávkou etheru se získá hemihydrát hydrochloridu, t.t. 197 až 199 °C (ethanol).

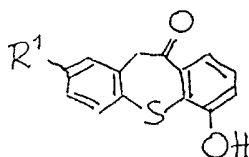
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 6-(aminoalkoxy)dibenzo/b,f/thiepin-10(11H)-onů obecného vzorce I



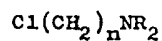
(I),

ve kterém R^1 značí atom vodíku nebo atom chloru, NR_2 je zbytek dimethylaminu nebo piperidinu a n je 2 nebo 3, a jejich hydrochloridů, vyznačující se tím, že sodné soli fenolketonů obecného vzorce II



(II),

ve kterém R^1 značí totéž, jako ve vzorci I, se podrobí reakci s aminoalkylchloridy obecného vzorce III



(III),

ve kterém NR_2 a n značí totéž jako ve vzorci I, ve vroucím ethanolu za přítomnosti ethoxidu sodného a získané base obecného vzorce I se převedou na hydrochloridy neutralisací kyselinou chlorovodíkovou nebo chlorovodíkem.