



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

217948

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 337/12

(22) Přihlášeno 14 08 81
(21) (PV 6104-81)

(40) Zveřejněno 28 05 82

(45) Vydáno 15 12 84

(75)

Autor vynálezu

VALENTA VLADIMÍR ing. CSc., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
METYŠ JAN MUDr. CSc., PRAHA

(54) (6,11-Dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl)methylaminy

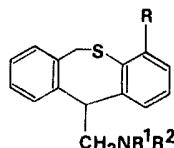
Vynález se týká nových (6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl)methylaminů s primární (amino), sekundární (methylamino) a terciární (dimethylamino) aminoskupinou a jejich derivátů substituovaných v poloze 4 metoxylovou skupinou, jakož i jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky podle vynálezu mají antireserpínovou, lokálně anestetickou a spasmolytickou účinnost, takže jsou použitelné jako léčiva.

Lze je připravit odbouráním příslušných kyselin 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-octových Curtiovou metodou, tj. převedením na chloridy a azidy kyselin, jejich přesmykem zahříváním s etanolem na příslušné karbamáty a potom hydrolyzou těchto karbamátů (získají se primární aminy), redukcí karbamátů hydridem lithnohliníkem (získají se sekundární aminy) a metylací primárních aminů formaldehydem a kyselinou mravenčí (získají se terciární aminy).

Získané báze se převedou na soli neutralizací kyselinami, s výhodou chlorovodíkem.

Tento vynález se týká nových (6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yl)metylamínů obecněho vzorce I,



(I)

ve kterém R značí atom vodíku nebo metoxylovou skupinu a R^1 a R^2 jsou stejné nebo různé a značí atom vodíku nebo metyl, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky vzorce I a jejich soli mají anti-reserpinovou, lokálně anestetickou a spasmolytickou účinnost, takže jsou použitelné jako léčiva v terapii duševních depresí, dále jako znecitlivující prostředky při menších chirurgických zákrocích a konečně jako prostředky uvolňující kontrakce hladkých svalů, zejména gastrointestinálního systému. V dalším jsou uvedeny příslušné farmakologické vlastnosti několika látek podle vynálezu, které byly určeny v testech na pokusných zvířatech nebo na izolovaných orgánech.

11-(Aminometyl)-6,11-dihydrodibenzo/B,e/thiepin byl testován ve formě hydrochloridu. Akutní toxicita na myších při intravenózním podání, $LD_{50} = 20$ mg/kg. Látka vykazuje anti-reserpinový efekt v testu ptosy u myší; dávka 4 mg/kg i. p. statisticky signifikantně antagonizuje reserpinem vyvolávanou ptosu. Látka má dále lokálně anestetický efekt v testu infiltrační anestézie u morčat; v koncentraci 0,1 až 0,5 % vyvolává kompletní anestezii u 50 % zvířat. Látka je účinná též v testu rohovkové anestézie u králíků; v koncentraci 0,1 až 0,5 % vyvolává kompletní anestezii rohovky králíčího oka u 50 % zvířat. Konečně je tato látka též spasmolytikem; protože v koncentracích 1 až 10 μ g/ml tlumí kontrakce izolovaného krysího duodena, vyvolávané acetylcholinem nebo baryumchloridem, na 50 %.

11-(Aminometyl)-4-metoxy-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin byl testován jako hydrochlorid. Akutní toxicita u myší při i. v. podání, $LD_{50} = 15$ mg/kg. Anti-reserpinová účinnost se projevuje v testu reserpinové ptosy u myší; účinná inhibiční dávka je 3 mg/kg i. p. Spasmolytický účinek na izolovaném krysím duodenu se projevuje pouze proti baryumchloridovým kontrakcím; účinná koncentrace je 10 μ g/ml.

11-(Metylaminometyl)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin byl testován rovněž jako hydrochlorid. Akutní toxicita u myší při orálním podání, $LD_{50} = 67$ mg/kg. Látka antagonizuje kataleptickou aktivitu perfenazinu u krys, což naznačuje její thymoleptický charakter, střední účinná dávka $PD_{50} = 10$ až 30 mg/kg p. o.

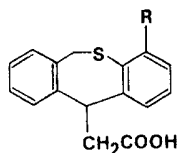
4-Metoxy-11-(metylaminometyl)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin byl testován také jako hydrochlorid. Akutní toxicita u myší, $LD_{50} = 197,7$ mg/kg p. o. Látka má mírný antikataleptický efekt; antagonizuje perfenazinem vyvolanou katalepsii u krys v orální dávce 100 mg/kg.

11-(Dimetylaminometyl)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin byl testován jako hydrochlorid. Akutní toxicita u myší, $LD_{50} = 31,4$ mg/kg i. v. Anti-reserpinový účinek se projevuje v testu reserpinové ptosy u myší; $ED = 2,5$ mg/kg i. p. Lokálně anestetický účinek v testu infiltrační anestézie u morčat, účinná koncentrace je 0,1 až 0,5 %. Ve stejných koncentracích je látka účinná v testu rohovkové anestézie u králíků. Spasmolytický účinek vůči acetylcholinovým i baryumchloridovým kontrakcím; účinná koncentrace je v obou případech 1 až 10 μ g/ml.

4-Metoxy-11-(dimetylaminometyl)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin byl testován ve formě hydrochloridu. Akutní toxicita u myší $LD_{50} = 38,4$ mg/kg i. v. Látka má centrálně tlumivé účinky, což se projevuje v testu rotující tyčky u myší; střední účinná dávka vyvolávající ataxii $ED_{50} = 16,8$ mg/kg i. v. Příznakem tlumivého působení je dále vliv na lokomotorickou

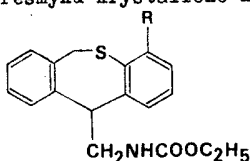
aktivitu u myši v paprskovém testu; Dávky 10 až 20 mg/kg i. v. snižují výrazně lokomotorickou aktivitu. V dávce 100 mg/kg p. o. antagonizuje látka perfenazinovou katalepsii u více než 50 % krys v pokusu.

Látky vzorce I se získávají z kyselin obecného vzorce II,



(II)

ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I, degradací za použití Curtiovy metody. Spočívá to v tom, že kyseliny vzorce II se nejdříve převedou reakcí s thionylchloridem na chloridy, ty reagují s azidem sodným za vzniku příslušných azidů kyselin, které v surovém stavu zahříváním s etanolem poskytují za přesmyku krystalické karbamáty obecného vzorce III,



(III)

ve kterém R značí opět totéž jako ve vzorci I. Hydrolýzou těchto karbamátů etanolickým hydroxidem draselným se získají primární aminy vzorce I, kde $R^1 = R^2 = H$. Redukcí karbamátů vzorce III hydridem lithnohlinitým v éteru se získají sekundární aminy vzorce I, kde $R^1 = H$ a $R^2 = CH_3$. Konečně metylací uvedených primárních aminů formaldehydem a kyselinou mravenčí se získají terciární aminy vzorce I, kde $R^1 = R^2 = CH_3$. Z výchozích kyselin vzorce II je známá látka s $R = H$ (V. Valenta a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. **44**, 2 689, 1979; Fr. pat. 1,547.207; Holand. přihl. 67/17.154 a 68/3.656; NSR pat. 1,618.112; Chem. Abstr. **70**, 68 204, 1969; **84**, 180 092, 1976) a je známý též její chlorid (V. Valenta a spol., citováno). Kyselina vzorce II, kde $R = OCH_3$, jakož i její chlorid, jsou látky nové a jejich příprava je popsána v příkladu provedení.

Součástí vynálezu jsou soli látek vzorce I s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami, které jsou vhodnější než volné báze k farmakologickým testům i k přípravě léčivých forem. Zvláště vhodnými solemi byly shledány dobře krystalující hydrochloridy, které jsou ve vodě rozpustné a hodí se k přípravě injekčních i orálních léčivých forem.

Identita konečných produktů podle vynálezu, jakož i meziproductů, popsanych v příkladech provedení, byla zajištěna jednak analyticky, jednak všemi běžnými spektrálními metodami.

Příklady provedení

P ř í k l a d 1

11-(Aminometyl)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin

Roztok 14,5 g chloridu kyseliny 6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-octové (V. Valenta a spol., citováno) v 70 ml acetonu se přikape během 1 h k míchanému roztoku 4,9 g azidu sodného v 15 ml vody při 15 až 18 °C. Směs se míchá 1 h při teplotě místnosti, nalije se do 700 g směsi ledu a vody a po 45 minutách míchání se zfiltruje. Získá se 14,8 g surového azidu kyseliny tajícího za rozkladu při 73 až 76 °C. Celé množství azidu se přidá ke 150 ml etanolu a směs se vaří za míchání 3 h pod zpětným chladičem. Potom se oddestiluje 70 ml etanolu, k zbytku se přikape 6,5 ml vody a směs se ponechá přes noc v ledniče. Vykřystaluje 12,7 g (81 %) surového etyl-N-(6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-ylmetyl)karbamátu, který krystaluje z etanolu a v čistém stavu taje při 122 až 125 °C.

Roztok 9,4 g předešlého karbamátu a 85 g hydroxidu draselného v 95 ml etanolu se vaří 3 h pod zpětným chladičem. Potom se zředí 70 ml vody a extrahuje se benzenem. Oddělená benzenová vrstva se protřepe s 200 ml 1M-H₂SO₄, vyloučený pevný sulfát se odfiltruje a přidá se ke kyselé vodné vrstvě filtrátu. Suspenze se zalkalizuje 50 ml 5M-NaOH, uvolněná báze se extrahuje benzenem, extrakt se vysuší uhlíčitánem draselným a odpaří. Získá se 6,2 g (86 %) surové žádané báze s t. t. 102 až 105 °C. Krystalizací ze směsi benzenu a cyklohexanu se získá čistá látka s t. t. 105,5 až 106,5 °C. Neutralizací chlorovodíkem ve směsi etanolu a éteru se získá hydrochlorid, který krystaluje z etanolu a v čistém stavu taje při 254 až 256 °C za rozkladu.

P ř í k l a d 2

11-(Aminometyl)-4-metoxy-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin

Podobně jako v příkladu 1 se provede reakce 3,2 g chloridu kyseliny 4-metoxy-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-octové v 15 ml acetonu s 0,98 g azidu sodného ve 3 ml vody, čímž se získá 3,1 g surového azidu tajícího při 80 až 81 °C za rozkladu. Tato látka se přesmykuje vařením s 30 ml etanolu a získá se 2,45 g (72 %) etyl-N-(4-metoxy-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-ylmetyl)karbamátu, který krystaluje z etanolu a v čistém stavu taje při 158,5 až 160,5 °C.

Získaný karbamát (2,05 g) se hydrolyzuje pomocí 17 g hydroxidu draselného v 18 ml etanolu podobně jako v předešlém příkladu a získá se 1,15 g (62 %) žádané báze solvatované polovinou molekuly benzenu, t. t. 67 až 71 °C (benzen). Neutralizací připravený hydrochlorid krystaluje z vodného etanolu a taje při 255 až 257 °C.

Výchozí chlorid kyseliny 4-metoxy-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-octové je látkou novou a získá se např. dále uvedeným postupem.

Roztok 80 g ftalidu v 75,4 g 2-metoxythiofenolu (F. Mauthner, Ber. Deut. Chem. Ges. 39, 1 348, 1906) se zahřeje na 110 °C a během 2 min se za míchání přidá 115 g uhlíčitánu draselného. Směs se míchá 5 min, potom se vyhřeje na 125 °C a při této teplotě se ponechá po dobu 1 h bez míchání. Po částečném ochlazení se směs zředí 750 ml horké vody, nerozpuštěná látka se odfiltruje a filtrát se při 50 °C okyslí kyselinou solnou. Po ochlazení na 10 °C se surový produkt izoluje filtrací, promyje se vodou a vysuší ve vakuu. Získá se 128 g (87 %) kyseliny 2-(2-metoxyfenylthiometyl)benzoové tající při 116,5 až 120 °C. Krystalizací vzorku z vodného etanolu se získá čistá substance s t. t. 120 až 122 °C.

Roztok 54,8 g předešlé kyseliny ve 240 ml toluenu se přidá při 100 °C ke kyselině polyfosforečné, připravené z 240 g kysličníku fosforečného a 160 ml 85% kyseliny fosforečné. Směs se míchá a vaří pod zpětným chladičem 2 h, potom se rozloží 600 g směsí ledu a vody a produkt se extrahuje toluenem. Extrakt se promyje 5% hydroxidem sodným a vodou, vysuší se uhlíčitánem draselným a odpaří. Získá se 41,3 g (81 %) 4-metoxydibenzo/b,e/thiepin-11(6H)-onu tajícího při 110 až 117 °C. Krystalizací z etanolu se získá čistá substance s t. t. 119,6 až 121 °C.

K míchané suspenzi 137 g předchozího ketonu v 1 650 ml etanolu se při 45 °C pomalu přidá 41 g borohydridu sodného a směs se vaří 4 h pod zpětným chladičem. Etanol se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se zředí vodou, vyloučený produkt se zfiltruje, promyje vodou a vysuší. Získá se 127 g (92 %) 4-metoxy-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-olu, který krystaluje z etanolu a taje při 166 až 167,5 °C.

Suspenze 51,6 g předešlého alkoholu a 60 g chloridu vápenatého v 1 000 ml tetrachlormetanu se sytí bezvodým chlorovodíkem 1,5 h při teplotě místnosti. Směs se potom zfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se krystaluje se směsí 80 ml cyklohexanu a 200 ml petroléteru. Takto se získá 52,0 g (94 %) téměř čistého 11-chlor-4-metoxy-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thie-

pinu tajícího při 98 až 105 °C. Čistá látka se získá rekrystalizací ze stejné směsi rozpouštědel, t. t. 102 až 105 °C.

Roztok 33,0 g malonanu etylnatého v 70 ml benzenu se přikape během 40 min k míchané suspenzi 5,1 g 80% hydridu sodného v 560 ml benzenu. Směs se vyhřeje na 60 °C a během 1 h se k ní přikape roztok 47,2 g předešlého chlorderivátu v 290 ml benzenu. Směs se vaří 3 h pod zpětným chladičem a ponechá se v klidu přes noc při teplotě místnosti. Potom se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se rozpustí v 50 ml vroucího metanolu a roztok se nechá krystalovat; získá se 49,5 g (72 %) surového dietyl(4-metoxy-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yl)malonátu tajícího při 95 až 102 °C. Čistá látka se získá rekrystalizací z etanolu a taje při 102 až 104 °C.

K roztoku 64,5 g předešlého esteru v 520 ml etanolu se přidá roztok 260 g hydroxidu draselného v 260 ml vody a směs se vaří 6,5 h pod zpětným chladičem. Etanol se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se zředí vodou, roztok se promyje benzenem, zfiltruje s aktivním uhlím a filtrát se okyslí kyselinou solnou. Surový produkt se izoluje filtrací při 10 °C a krystaluje se z vodného metanolu. Získá se 43,4 g (79 %) kyseliny (4-metoxy-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yl)malonové, jejíž další krystalizace z vodného metanolu je někdy spojena se změnou krystalové modifikace a náhlým stoupnutím teploty tání na 182 až 183 °C, po vysušení t. t. 223 až 226 °C.

Směs 23,0 g předešlé malonové kyseliny, 30 ml pyridinu a 2,5 ml piperidinu se vaří 2,5 h pod zpětným chladičem. Potom se nalije do 120 ml 5M-HCl, směs se ochladí ledem na 3 °C, produkt se odsaje, promyje vodou a vysuší. Získá se 18,7 g (95 %) surové kyseliny 4-metoxy-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-octové tající při 217 až 220 °C. Krystalizací z etanolu se získá čistá látka s t. t. 219,6 až 221,5 °C. K suspenzi 30 g předešlé kyseliny ve 150 ml benzenu se přidá roztok 29 g thionylchloridu v 50 ml benzenu, směs se míchá 2,5 h při 60 až 70 °C a vaří 0,5 h pod zpětným chladičem. Potom se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se krystaluje ze směsi 50 ml benzenu a 40 ml petroléteru. Získá se 28 g (88 %) žádaného chloridu kyseliny 4-metoxy-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-octové, t. t. 108 až 112 °C.

P ř í k l a d 3

11-(Methylaminometyl)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin

Suspenze 4,6 g etyl-N-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yl-metyl)karbamátu (viz příklad 1) v 200 ml éteru se přikape k míchané suspenzi 3,4 g hydridu lithnohlinitého v 80 ml éteru během 0,5 h a směs se vaří 8 h pod zpětným chladičem. Po stání přes noc se rozloží pomalým přidáním směsi 3,5 ml 20% hydroxidu sodného a 12 ml vody, směs se míchá 30 min s 3,5 g uhličitany draselného a zfiltruje. Odpařením filtrátu se získá 3,4 g (88 %) žádané olejovité báze, která se převede působením chlorovodíku ve směsi etanolu a éteru na hydrochlorid, t. t. 243 až 244 °C (etanol-éter).

P ř í k l a d 4

4-Metoxy-11-(methylaminometyl)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin

Etyl-N-(4-metoxy-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-ylmetyl)karbamát (7,55 g) (viz příklad 2) se redukuje podobně jako v předchozím příkladu pomocí 5,0 g hydridu lithnohlinitého v 370 ml éteru a poskytne 5,0 g (80 %) žádané olejovité báze, která se převede na hydrochlorid, tající při 248 až 251 °C (etanol-éter).

P ř í k l a d 5

11-(Dimethylaminometyl)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin

Směs 7,3 g 11-(aminometyl)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu (viz příklad 1), 11,6 g kyseliny mravenčí, 17,2 ml 32% formaldehydu a 16 ml vody se míchá 16 h pod zpětným chladičem.

Po ochlazení se směs zalkalizuje 5M-NaOH a extrahuje chloroformem. Odpařením extraktu se získá surová báze, která se rozpustí v 15 ml etanolu a roztok se neutralizuje roztokem chlorovodíku v éteru. Stáním a chlazením se získá 7,2 g (78 %) hydrochloridu tajícího při 216 až 217 °C (etanol).

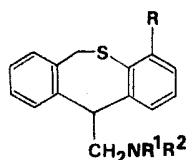
Příklad 6

4-Metoxy-11-(dimethylaminomethyl)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin

11-(Aminomethyl)-4-metoxy-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin (2,7 g) (viz příklad 2) se metyluje podobně jako v předešlém případě vroucí směsí 3,7 g kyseliny mravenčí, 6 ml 30% formaldehydu a 6 ml vody. Žádaná báze krystaluje z etanolu a taje při 124 až 125 °C. Neutralizací chlorovodíkem ve směsi etanolu a éteru poskytuje hydrochlorid s t. t. 213 až 215 °C (etanol).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

(6,11-Dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yl)methylaminy obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R značí atom vodíku nebo metoxylovou skupinu a R^1 a R^2 jsou stejné nebo různé a značí atom vodíku nebo metyl, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.