



ÚRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

225571

(51) Int. Cl.³
C 07 D 337/14

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 01 10 82
(21) PV 7011-82

(40) Zveřejněno 24 06 83

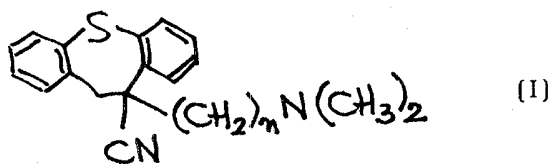
(45) Vydáno 30 09 85

(75)
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., ŠINDELÁŘ KAREL ing. CSc.,
GRIMOVÁ JAROSLAVA MUDr. CSc., PRAHA

(54) 10-(Dimethylaminoalkyl)-10, 11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitrily a jejich soli

Vynález se týká 10-(dimethylaminoalkyl)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitrilů obecného vzorce I,



kde n značí 2 nebo 3, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky vzorce I vykazují terapeuticky použitelné farmakodynamické vlastnosti (mírný centrálně tlumivý, analgetický, spasmolytický, antihistaminový a antiarytmický efekt), které z nich činí léčiva použitelná zejména při bolestivých spazmech hladkých svalů zažívacího a urogenitálního systému. Dále jsou uvedena konkrétní farmakologická data o látkách podle vynálezu, která byla získána v pokusech na zvířatech a na izolovaných orgánech.

10-(2-Dimethylaminoethyl)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitril (I, n = 2) byl testován ve formě hydrogenoxalátu. Jeho akutní toxicita u myší (LD₅₀) při intrave-

nosním podání je 45 mg/kg, při orálním podání 240 mg/kg. V testu rotující tyčky na myších vyvolávají orální dávky 10 až 50 mg/kg ataxii u 10 až 50 % zvířat, přičemž není jasná závislost efektu na dávce. Orální dávka 10 mg/kg signifikantně inhibuje spontánní aktivitu myší v paprskovém testu podle Dewse. Analgetická účinnost je prokazatelná u myší za použití jednak chemické stimulace (intraperitoneální aplikace kyseliny octové), ED₅₀ = 9,3 mg/kg p. o., jednak při použití mechanické stimulace (tlak), ED₅₀ = 11,4 mg/kg p. o. V koncentracích 1 až 10 µg/ml vykazuje látka spasmolytický efekt na izolovaném krysím duodenu jak proti acetylcholinovému, tak i baryumchloridovým kontrakcím. V dávkách 2,5 až 5,0 mg/kg s. c. vykazuje látka antihistaminový účinek v testu detoxikace histaminu u morčat. V i. p. dávce 9 mg/kg má látka signifikantní anti-reserpinový efekt v testu ptosy u myší a v téže dávce, podané intravenózně, vyvolává krátkodobé a hluboké poklesy krevního tlaku u normotensních krys.

10-(3-Dimethylaminopropyl)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitril (I, n = 3) byl testován ve formě hydrogenmaleinátu. Akutní toxicita u myší (LD₅₀) je při i. v. podání 35 mg/kg a při orálním podání 325 mg/kg. Podobně jako u předešlé látky

vyvolávají dávky 10 až 50 mg/kg p. o. ataxii u 10 až 50 % myši v testu rotující tyčky; ani v tomto případě není jednoznačná závislost účinku na dávce. Analgetická účinnost u myši při chemické stimulaci, $ED_{50} = 1,3$ mg/kg p. o.; při mechanické stimulaci, $ED_{50} = 3,0$ mg/kg p. o. V koncentracích 1 až 10 μ g/ml vykazuje látka spasmolytický účinek vůči acetylcholinu a baryumchloridu na izolovaném krysím duodenu (snížení kontrakcí na 50 % ve srovnání s kontrolou). V intravenosních dávkách 2,5 až 7 mg/kg prokazuje látka antiarytmický účinek u krys vůči akonitinu. Intravenosní dávka 7 mg/kg vyvolává krátkodobě hluboké poklesy krevního tlaku u normotensních krys.

Látky podle vynálezu jsou přístupné alkyací 10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitrilu 2-dimethylaminoethylchloridem nebo 3-dimethylaminopropylchloridem. Při této reakci se s výhodou použije hydridu sodného jako činidla vytvářejícího potřebný karbanion a reakce se provede v dimethylformamidu při teplotách 50 až 120 °C. Podrobnosti přípravy látek vzorce I jsou popsány v příkladech provedení.

Látky vzorce I podle vynálezu jsou nové. Base je v případě látky I ($n = 2$) krystalická, v případě látky I ($n = 3$) je olejovitá. Obě poskytují neutralisací farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami krystalické soli, které jsou vhodnější než base k farmakologickým testům a pro přípravu lékových forem. Novou látkou je též výchozí 10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitril, jehož příprava je popsána v prvním příkladu provedení. Identita nových látek byla zajištěna analysami a spektry.

Příklad 1

Směs 11,35 g 10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitrilu, 50 ml dimethylformamidu a 2,35 g 80% hydridu sodného (suspense v oleji) se míchá 10 min. při 50 °C, potom se přidá 7,7 g 2-dimethylaminoethylchloridu a směs se míchá 20 min. při 90 °C. Po ochlazení se nalije do 400 ml vody, extrahuje se benzenem, benzenová fáze se protřepe se 400 ml 3M—HCl, kyselá vodná vrstva se zalkalísuje 20% roztokem hydroxidu sodného a base se izoluje extrakcí benzenem. Extrakt se vysuší uhlíčitánem draselným a jeho odpařením se získá 13,1 g (89 %) krystalické base tající při 75 až 85 °C.

Krystalisací ze směsi benzenu a petroletheru se získá čistá látka tající při 88 až 89 °C. Neutralisací kyselinou oxalovou v ethanolu se získá hydrogenoxalát, který krystaluje z 95% ethanolu a taje při 192 až 194 °C.

Použitý výchozí 10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitril (II, R = H) je látkou novou, kterou lze připravit ze známého 10-bromdibenzo(b,f)thiepinu (J. O. Jílek a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. **32**, 3186, 1967) tímto postupem:

Směs 14,8 g 10-bromdibenzo(b,f)thiepinu, 9,0 g kyanidu měďného a 75 ml dimethylformamidu se míchá a vaří 5 h pod zpětným chladičem. Potom se vlije do 300 ml vychlazeného konc. vodného amoniaku. Produkt se extrahuje dichlormethanem, extrakt se promyje 2M—HCl a vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Krystalický zbytek se překrystaluje z 25 ml hexanu. Filtrací a zpracováním matečného louhu se získá 10,0 g (83 %) dibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitrilu tajícího při 133 až 137 °C, který je dostatečně čistý pro další zpracování. Zcela čistá látka se získá krystalisací z benzenu a taje při 136 až 137 °C.

K míchanému roztoku 102 g dibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitrilu ve 2,8 l ethanolu se přikape roztok 49,1 g borohydridu sodného ve 200 ml vody obsahující 1,2 ml 20% roztoku hydroxidu sodného. Směs se vaří 1 h pod zpětným chladičem a ethanol se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se zředí vodou a extrahuje se benzenem. Extrakt se promyje 4% roztokem hydroxidu sodného a vodou, vysuší se uhlíčitánem draselným, odpaří za sníženého tlaku a zbytek se krystaluje z ethanolu. Získá se 86,2 g (84 %) 10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitrilu tajícího při 91,5 až 93 °C. Rekrystalisací z ethanolu se získá zcela čistá látka s t. t. 95 až 96 °C.

Příklad 2

Podobným způsobem jako v předešlém případě se provede alkylace 11,35 g 10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitrilu 8,9 g 3-dimethylaminopropylchloridu v 50 ml dimethylformamidu za přítomnosti 2,35 g 80% hydridu sodného. Podobným zpracováním se získá 14,8 g (96 %) surové olejovité base, která se převede neutralisací kyselinou oxalovou v acetonu a přídavkem etheru na 16,3 g (78 %) hydrogenoxalátu tajícího při 127 až 129 °C (ethanol-ether).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

10-(Dimethylaminoalkyl)-10,11-dihydrodi-
benzo(b,f)thiepin-10-karbonitrily obecného
vzorce I,

kde n značí 2 nebo 3, a jejich soli s farma-
ceuticky nezávadnými anorganickými nebo
organickými kyselinami.

