



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

219077
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 337/12

(22) Přihlášeno 14 08 81
(21) (PV 6106-81)

(40) Zveřejněno 30 07 82

(45) Vydáno 15 07 85

(75)

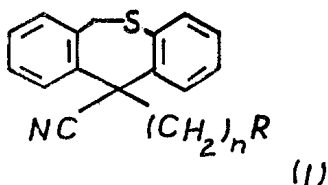
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA, ŠINDELÁŘ KAREL ing. CSc.,
PRAHA

(54) Deriváty 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-karbonitrilu a jejich soli

1

Tento vynález se týká nových derivátů 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-karbonitrilu obecného vzorce I,



ve kterém

n značí 2 nebo 3 a

R je dimethylamino- nebo 4-methylpiperazinoskupina, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky vzorce I a jejich soli jsou spasmolytiky a vykazují krátkodobé hypotenzivní působení. Pro svůj spasmolytický účinek přicházejí v úvahu jako léčiva použitelná k odstraňování bolestivých stavů vznikajících křečovitými stahy hladkého svalstva, zejména gastrointestinálního systému.

Spasmolytický účinek látek podle vynálezu lze prokázat v testu na izolovaném krysím duodenu, jehož kontrakce se vyvolává jednak konstantní dávkou acetylcholinchloridu, jednak baryumchloridu. Látky po-

2

dle vynálezu jsou účinné proti oběma typům kontrakcí, tj. jejich účinek je jak parasympatholytický, tak i myotropní.

11-(2-Dimethylaminoethyl)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-karbonitril, který byl testován ve formě oxalátu, má intravenózní toxicitu u myši, LD₅₀ = 45 mg/kg. V koncentracích 1–10 µg/ml tlumí kontrakce izolovaného duodenu, vyvolávané acetylcholinem i baryumchloridem, na 50 %. V dávce 7 mg/kg vyvolává krátkodobý pokles krevního tlaku u anestetizovaných krys o 20–35 %.

11-(3-Dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-karbonitril byl testován rovněž jako oxalát. Jeho toxicita u myši, LD₅₀ = 38 mg/kg i.v. Spasmolytický účinek je výraznější vůči acetylcholinovým kontrakcím a nastává již v koncentracích 0,1–1 µg/ml; vůči baryumchloridovým kontrakcím se dosahuje 50% útlumu stahů koncentracemi 1–10 µg/ml, což se přibližně rovná spasmolytickému účinku papaverinu. V i.v. dávce 7 mg/kg vyvolává krátkodobé poklesy krevního tlaku u krys.

11-[3-(4-Methylpiperazino)propyl]-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-karbonitril byl testován jako hydrogenmaleinát. Jeho akutní toxicita u myši je 50 mg/kg i.v. (LD₅₀). Spasmolytický účinek vůči oběma typům kontrakcí nastává v koncentracích 1–10 µg/ml.

Látky vzorce I podle vynálezu se připravují postupy, které jsou podrobně popsány v příkladech provedení. Výchozí látkou je 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-karbonitril, jehož příprava byla popsána v práci M. Rajšnera a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. 44, 2536 (1979). Tento nitril se působením silných basí, s výhodou natriumhydridu nebo natriumamidu, převede na příslušný karbanion, který se potom alkyluje aminolkyalhalogenidy obecného vzorce II,



kde

Hal je atom chloru nebo bromu a

R značí totéž jako ve vzorci I. Jako silné base lze použít též 50% hydroxidu sodného, avšak potom je nutné pracovat za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu, s výhodou triethylbenzylamoniumchloridu. Alkylaci lze provést též alkylendihalety, tj. zejména 1,2-dibromethanem a 1,3-dibrompropanem a vzniklé 11-(halogenalkyl)deriváty se potom bez izolace podrobí substituční reakci s dimethylaminem nebo 1-methylpiperazinem.

Látky podle vynálezu jsou basické povahy, které neutralisací farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami poskytují příslušné soli, které jsou vhodnější k provádění farmakologických testů a k přípravě lékových forem než volné base. Ze solí se jako dobře krystalující a mírně rozpustné ve vodě zvláště osvědčily kyselé oxaláty a maleináty.

Identita látek podle vynálezu, popsaných v příkladech provedení, byla zajištěna jednak analyticky, jednak všemi běžnými spektrálními metodami.

Příklady provedení

Příklad 1

11-(2-Dimethylaminoethyl)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-karbonitril

Směs 4,75 g 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-karbonitrilu (literatura citována), 14,8 g 2-dimethylaminoethylchloridu, 0,3 g triethylbenzylamoniumchloridu a 20 g 50% roztoku hydroxidu sodného se míchá 6 hodin při 40–50 °C. Potom se zředí vodou a extrahuje se benzenem. Extrakt se promyje vodou a basický produkt se z něj převede do vodné fáze protřepáním s přebytkovou zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Vodný roztok hydrochloridu spolu s vysoleným olejovitým hydrochloridem se oddělí, zalkalizuje se 20% roztokem hydroxidu sodného a uvolněná base se opět extrahuje benzenem. Extrakt se vysuší uhlíčitánem draselným a odpaří. Surová olejovitá base se získá ve výtěžku 3,6 g. Neutralisací kyselinou oxalovou v etheru se získá hydrogenoxalát, který krys-

taluje z 95% ethanolu jako hemihydrát a v čistém stavu taje při 172–176 °C.

Příklad 2

11-(2-Dimethylaminoethyl)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-karbonitril

K roztoku 13,4 g 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-karbonitrilu v 60 ml dimethylformamidu se za míchání v dusíkové atmosféře přidá 1,8 g 80% hydridu sodného. Směs se míchá 10 minut a potom se přidá 0,8 g 2-dimethylaminoethylchloridu. Směs se vyhřeje na 90 °C a při této teplotě se míchá 15 minut. Po ochlazení se zředí vodou a extrahuje se benzenem. Basický produkt se převede z benzenového extraktu do vodné báze protřepáním s přebytkovou zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a alkalisací kyselých vrstvy vodným amoniakem se uvolní přečištěná base. Isoluje se extrakcí benzenem a benzen se odpaří. Chromatograficky homogenní olejovitá base se získá ve výtěžku 13,9 g a poskytuje hydrogenoxalát tající při 172–176 °C, identický s produktem 2 příkladu 1.

Příklad 3

11-(3-Dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-karbonitril

Směs 20 g 50% roztoku hydroxidu sodného, 0,4 g triethylbenzylamoniumchloridu, 4,75 g 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-karbonitrilu a 15,0 g 3-dimethylaminopropylchloridu se míchá 8 hodin při teplotě 40 až 50 °C. Po zředění vodou se extrahuje benzenem a z benzenové fáze se basický produkt převede do vodné fáze protřepáním s přebytkovou 3M-HCl. Kyselý vodný roztok se zalkalizuje 10% hydroxidem sodným a přečištěná base se izoluje extrakcí benzenem. Extrakt se vysuší uhlíčitánem draselným a odpaří. Olejovitá base se získá ve výtěžku 2,76 g. Neutralisací kyselinou oxalovou ve směsi etheru a acetonu se získá hydrogenoxalát, který krystaluje z ethanolu a v čistém stavu taje při 161–163 °C.

Příklad 4

11-(3-Dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-karbonitril

K suspensi 1,15 g 70% natriumamidu v 10 mililitrech benzenu se za míchání při teplotě 5 °C přikape roztok 4,75 g 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-karbonitrilu ve 25 ml benzenu a směs se míchá 2 hodiny při 50 °C. Potom se opět ochladí na 5 °C a během 5 minut se za míchání přikape roztok 3,65 g

3-dimethylaminopropylchloridu ve 20 ml etheru. Směs se potom zahřívá 5 hodin na 50 °C. Po ochlazení se rozloží 10 ml vody a extrahuje se benzenem. Benzenový surový extrakt se dále zpracuje podobně, jak je to popsáno v předešlém příkladu. Homogenní olejovitá base se získá ve výtěžku 3,52 g (55 procent). Poskytuje hydrogenoxalát tající při 161—163 °C (ethanol-ether), identický s produktem získaným podle přechozího příkladu.

Příklad 5

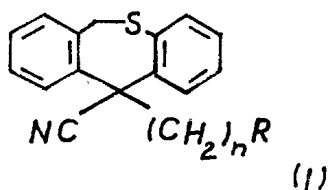
11-[3-(4-Methylpiperazino)propyl]-6,11-dihydrodibenzo(b,e)-thiepin-11-karbonitril

K roztoku 4,75 g 6,11-dihydrodibenzo(b,e)-thiepin-11-karbonitrilu ve 20 ml dimethylformamidu se v dusíkové atmosféře přidá 0,65 g 80% olejovité suspence hydridu sodného a směs se míchá 10 minut. Potom

se přidá 7,5 g 1,3-dibrompropanu a směs se míchá bez zahřívání 30 minut. Potom se zředí vodou a extrahuje benzenem. Benzenový roztok se promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. K zbytku se přidá 10 ml 1-methylpiperazino a směs se zahřívá pod zpětným chladičem v lázni o teplotě 140 °C po dobu 7 hodin. Po ochlazení se zředí vodou a extrahuje benzenem. Extrakt se promyje vodou a potom se protřepe s přebytečnou zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Produkt se tím převede do vodné fáze a oddělený roztok hydrochloridu se zalkalísuje 20% hydroxidem sodným. Base se znovu isoluje extrakcí benzenem, extrakt se vysuší uhličitanem draselným a odpaří. Získá se 5,2 g olejovité base, která se neutralisuje kyselinou maleinovou ve směsi etheru a acetonu. Získá se 7,6 g čistého bis(hydrogenmaleinátu), který krystaluje z ethanolu a taje při 170—172 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Deriváty 6,11-dihydrodibenzo(b,e)-thiepin-11-karbonitrilu obecného vzorce I,



ve kterém

n značí 2 nebo 3 a

R je dimethylamino- nebo 4-methylpiperazinoskupina, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.