



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

262162

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 337/12

(22) Přihlášeno 03 08 87
(21) (PV 5755-87.J)

(40) Zveřejněno 15 07 88

(45) Vydáno 15 06 89

(75)

Autor vynálezu

VALENTA VLADIMÍR ing. CSc., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
DLABAČ ANTONÍN MUDr. CSc., GRIMOVÁ JAROSLAVA MUDr. CSc.,
PRAHA

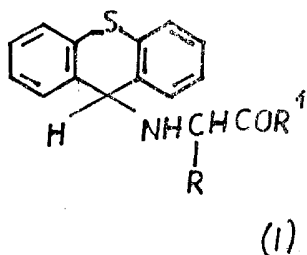
(54) 2-(6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-ylamino)alkanové kyseliny,
jejich ethylestery a amidy

1

2

Řešení spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem jsou 2-(6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-ylamino)alkanové kyseliny, jejich ethylestery a amidy. Týká se derivátů alkanových kyselin s 2 a 3 uhlíkovými atomy. Látky podle řešení vykazují protizánětlivou a protikřečovou účinnost, takže přicházejí v úvahu k použití při léčbě zánětlivých stavů a při léčbě epilepsie. Popisovaná syntéza vychází z 6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-aminu, který reakcemi s ethylestery příslušných halogenalkanových kyselin poskytuje ethylestery podle řešení. Ty jednak alkalickou hydrolýzou poskytují kyseliny podle řešení, jednak amonolýzou v autoklávu při 135 °C poskytují příslušné amidy.

Vynález se týká 2-[6,11-dihydrodibenzo-/b,e/thiepin-11-ylamino]alkanových kyselin, jejich ethylesterů a amidů obecného vzorce I



ve kterém

R značí atom vodíku nebo methyl a

R¹ značí skupinu OH, OC₂H₅ nebo NH₂.

Látky podle vynálezu se vyznačují protizánětlivou a protikřečovou účinností, takže přicházejí v úvahu k praktickému použití při léčbě zánětlivých stavů a při léčbě epilepsie. Pro jednotlivé látky podle vynálezu lze uvést tato farmakologická data, získaná v pokusech na zvířatech (myši a krysy):

2-[6,11-dihydrodibenzo-/b,e/thiepin-11-ylamino]octová kyselina (I, R = H, R¹ = OH). Akutní toxicita u myši, LD₅₀ je vyšší než 1 000 mg/kg při orálním podání (tato dávka ještě vůbec nevyvolává úhyn zvířat, takže látka je mimořádně málo toxická). V testu, který používá karrageeninového zánětu u krysy jako modelu, inhibuje látka v orální dávce 200 mg/kg zánět o 14 %, což je hodnoceno jako mírný protizánětlivý účinek.

2-[6,11-dihydrodibenzo-/b,e/thiepin-11-ylamino]propionová kyselina (I, R = CH₃, R¹ = OH). Látka je podobně málo toxická jako látka předešlá: orální dávka 1 000 mg na kilogram nevyvolává vůbec úhyn myši (LD₅₀ > 1 000 mg/kg p.o.). Podobně jako látka předešlá má mírný protizánětlivý účinek v testu karrageeninového zánětu u krysy (orální dávka 200 mg/kg inhibuje zánět o 13 %).

2-[6,11-dihydrodibenzo-/b,e/thiepin-11-ylamino]octan ethylnatý (I, R = H, R¹ = OC₂H₅). Toxicita látky je velmi nízká; LD₅₀ > 1 000 mg/kg p.o. (tato dávka vůbec nevyvolává hnutí myši). V testu karrageeninového zánětu vykazuje mírný protizánětlivý účinek (orální dávka 200 mg/kg inhibuje zánět u krysy o 10 %).

2-[6,11-dihydrodibenzo-/b,e/thiepin-11-ylamino]acetamid (I, R = H, R¹ = NH₂). Akutní toxicita u myši, LD₅₀ > 1 000 mg/kg (tato orální dávka nevyvolává vůbec úhyn zvířat). Látka vykazuje protizánětlivou účinnost u krysy u tří modelových zánětů. Ve všech případech byla podána orální dávka 200 mg/kg. V případě kaolínového edému inhibuje tato dávka zánět o 32 %; v případě adjuvantního edému činí inhibice 28 % a v případě karrageeninového edému 11 %.

Látka má dále protikřečovou účinnost u myši. V orální dávce 100 mg/kg chrání látkou 100 % zvířat před křečemi vyvolávanými elektrošokem; PD₅₀ = 43 mg/kg p.o. V testu pentetrazolových křečí je střední ochranná dávka PD₅₀ rovna 50 mg/kg p.o. Látka je tedy protikřečově účinnější než feynitoin.

2-[6,11-dihydrodibenzo-/b,e/thiepin-11-ylamino]propionamid (I, R = CH₃, R¹ = NH₂). Akutní jedovatost u myši při orálním podání, LD₅₀ = 940 mg/kg. Látka má mírnou protikřečovou účinnost. V testu křečí, vyvolávaných u myši elektrošokem, je její střední ochranná dávka PD₅₀ rovna 204 mg na kilogram p.o. Látka má dále mírný inkoordinační efekt v testu rotující tyčky na myších; ED₅₀ = 275 mg/kg p.o.

Látky obecného vzorce I lze připravit různými obecnými metodami organické syntézy. V příkladech je popsán způsob, který jako výchozí látky používá známého 6,11-dihydrodibenzo-/b,e/thiepin-11-aminu (Valenta V. et. al.: Collect. Czech. Chem. Commun. 45, 517, 1980). Tato látka poskytuje substitučními reakcemi s ethylestery halogenoctových a 2-halogenpropionových kyselin ethylestery vzorce I, R¹ = OC₂H₅. S výhodou se přitom použije ethylesterů kyseliny chloroctové, bromoctové, 2-chlorpropionové a 2-brompropionové. Substituční reakce probíhají např. v toluenu při teplotě varu tohoto rozpouštědla za přítomnosti bezvodých alkalických uhlíčanů a při reakční době několika desítek hodin. Získané ethylestery lze převést na volné kyseliny (I, R¹ = OH) hydrolýzou hydroxidem sodným ve vroucím vodném methanolu. Amidy vzorce I (R¹ = NH₂) lze získat např. amonolýzou ethylesterů, provedenou v praxi zahříváním těchto látek s přebytečným kapalným amoniakem v methanolu na 135 °C.

Z látek podle vynálezu kyseliny (I, R¹ = OH) jsou amfoterní povahy a dobře krystalizují jako takové; estery (R¹ = OC₂H₅) jsou bazické povahy a krystalizují ve formě solí, např. hydrochloridů; amidy (I, R¹ = NH₂) jsou rovněž bazické povahy a lze je získat ve formě krystalických bází. Všechny látky podle vynálezu jsou nové; jejich identita byla potvrzena analytickými i spektrálními metodami. Dále uvedené příklady představují pouhou ilustraci možností syntetických metod v této skupině látek. Není jejich účelem popisovat všechny možné syntetické způsoby.

Příklad 1

2-[6,11-dihydrodibenzo-/b,e/thiepin-11-ylamino]octan ethylnatý

Směs 7,04 g 6,11-dihydrodibenzo-/b,e/thiepin-11-aminu, 70 ml toluenu, 26 g bezvodého uhlíčitanu draselného a 20,2 g chloroctanu ethylnatého se míchá a vaří 32 h pod

zpětným chladičem. Po ochlazení se směs zředí toluenem, pevná látka se odstraní filtrací a promyje toluenem, filtrát se promyje vodou, zfiltruje se s aktivním uhlím, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku na rotační odparce. Zbytek krystalizací ze 13 ml ethanolu poskytuje 6,7 g (69 %) žádaného produktu, který taje při 95 až 99 °C. Další krystalizací z ethanolu se získá analyticky čistá látka s t. t. 99 až 101 °C. Neutralizací chlorovodíkem v ethanolu a přidavkem etheru se získá krystalický hydrochlorid, který krystalizuje ze směsi ethanolu a etheru a taje za rozkladu při 145 až 146 °C.

Příklad 2

2-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yl-amino)propionan ethylnatý

Míchaná směs 4,54 g 6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-aminu, 60 ml toluenu, 10,1 g bezvodého uhličitanu sodného a 10,85 g 2-brompropionanu ethylnatého se vaří 46 h. pod zpětným chladičem a zpracuje se podobně jako v 1. příkladu. Získá se 6,5 g (99 procent) surového olejovitého produktu, který neutralizací chlorovodíkem v ethanolu a přidavkem etheru poskytuje krystalický hydrochlorid, který krystalizuje ze směsi ethanolu a etheru a taje při 148,5 až 150,5 stupních Celsia.

Příklad 3

2-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yl-amino)octová kyselina

Směs 5,3 g 2-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-ylamino)octanu ethylnatého (viz příklad 1), 17,5 ml 10% hydroxidu sodného a 17,5 ml methanolu se míchá a vaří 1,5 h. pod zpětným chladičem. Methanol se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se zředí 25 ml vody, roztok se zfiltruje s aktivním uhlím a filtrát se promyje etherem. Při 40 °C se roztok sodné soli neutralizuje pomocí 2,5M-CH₃COOH až do pH 6 až 6,5. Po ochlazení se vyloučený produkt zfiltruje, promyje

je se vodou a vysuší. Získá se 2,9 g (60 %) surové aminokyseliny, která se překrystalizuje z vodného ethanolu a taje při 105 až 106 °C.

Příklad 4

2-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yl-amino)propionová kyselina

Podobně jako v předchozím příkladu se provede reakce 5,45 g 2-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-ylamino)propionanu ethylnatého (viz příklad 2) se 17,5 ml 5M-NaOH v 17,5 ml methanolu a získá se 4,1 g (91 %) surového produktu, který krystalizuje z ethanolu jako 2:1 solvát s ethanolem, t. t. 192,5 °C.

Příklad 5

2-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yl-amino)acetamid

Směs 6,7 g 2-(6,11-dihydrobenzo/b,e/thiepin-11-ylamino)octanu ethylnatého (viz příklad 1), 40 ml kapalného amoniaku a 30 ml methanolu se zahřívá v autoklávu 4 h. na 135 °C. Potom se zředí 50 ml methanolu, zfiltruje se s uhlím a filtrát se odpaří. Získá se 5,7 g (94 %) žádaného amidu, který krystalizuje z benzenu a taje při 99 až 103 °C.

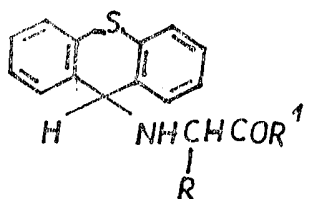
Příklad 6

2-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yl-amino)propionamid

Podobně jako v předešlém případě se provede reakce 3,6 g hydrochloridu 2-(6,11-dihydrobenzo/b,e/thiepin-11-ylamino)propionanu ethylnatého (viz příklad 2) s 50 ml kapalného amoniaku ve 20 ml methanolu a získá se 2,3 g (78 %) surového produktu, který krystalizuje ze směsi benzenu, ethanolu a petroletheru a taje při 102 až 105 °C. Tato látka je 3:1 solvát s benzenem. Po vysušení při 78 °C klesne t. t. na 80 až 82 °C a tento produkt je nesolvatovaný žádaný amid.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

2-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yl-amino)alkanové kyseliny, jejich ethylestery a amidy obecného vzorce I



(I)

ve kterém

R značí atom vodíku nebo methyl a
R¹ značí skupinu OH, OC₂H₅ nebo NH₂.