



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

210369

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 01 10 80  
(21) (PV 6641-80)

(40) Zveřejněno 30 04 81

(45) Vydáno 15 07 83

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C. 07 D 337/12

(75)

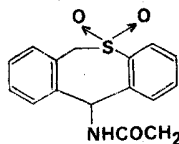
Autor vynálezu

RAJŠNER MIROSLAV ing. CSc., MIKŠÍK FRANTIŠEK,  
TRČKA VÁCLAV doc. dr. DrSc. a HELFERT IVAN dr. CSc., PRAHA

(54) Nové deriváty 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-5,5-dioxidu, jejich soli  
a způsob jejich přípravy

Předmětem vynálezu jsou antiarytmicky účinné 11-sek.aminoacetamido-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-5,5-dioxidy a jejich příprava reakcí 11-halogenacetamido-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-5,5-dioxidu se sek.aminy.

Vynález se týká nových derivátů 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-5,5-dioxidu obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R představuje ethyl nebo celá skupina  $\text{NR}_2$  značí morfolino-, piperidino- nebo 4-(2-hydroxyethyl)piperazinoskupinu, jejich soli s farmakologicky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami, a způsobu jejich přípravy,

Látky obecného vzorce I vykazují při farmakologickém hodnocení cenné antiarytmické účinky při nízké negativně inotropní aktivitě a nízké toxicitě ( $\text{LD}_{50} = 700 \text{ mg}$  až více než  $1 \text{ g/kg}$  při p. o. aplikaci u myší). Tyto účinky byly prokázány in vitro na izolovaných, elektricky stimulovaných králičích předsíních, přičemž se antiarytmický účinek projevil prodloužením funkční refrakterní periody a negativně inotropní účinek byl stanoven měřením zmenšení amplitudy jednotlivých stahů při stálé frekvenci elektrických impulsů.

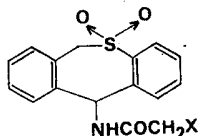
Antiarytmická aktivita in vivo byla prokázána jak při intravenosní, tak při perorální aplikaci na králičích v pentobarbitálové anestezii, u nichž byly arytmie vyvolány intravenosním podáním chloridu barnatého v dávce  $2 \text{ mg/kg}$ .

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou podle vynálezu připravit třístupňovým postupem vycházejícím ze známého (Valenta V. se spol., Collection Czech. Chem. Commun. 45, 517 /1980/) 11-amino-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu, který se v prvním stupni acyluje halogenacetylhalogenidem, s výhodou chloracetylchloridem, v inertním organickém rozpouštědle, např. v suchém chloroformu, za přítomnosti činidla schopného vázat při reakci vznikající halogenovodík, např. alkalických uhlíčanů. Takto získaný N-halogenacetylderivát obecného vzorce II,



(II)

v němž X značí atom chloru nebo bromu, se v dalším stupni oxiduje o sobě známými metodami pro oxidaci sulfidu na sulfon, s výhodou působením peroxidu vodíku ve vroucí kyselině octové, na sulfon obecného vzorce III,



(III)

v němž X značí atom chloru nebo bromu. Sloučeniny obecného vzorce I se pak získají reakcí sulfonu III s přebytkem báze obecného vzorce  $\text{HNR}_2$ , v němž R nebo skupina  $\text{NR}_2$  mají stejný význam jako ve vzorci I, ve vhodném rozpouštědle, např. v acetonu nebo dimethylformamidu, popřípadě za přítomnosti alkalického jodidu. Báze I, islovaná odpařením reakční směsi, rozmícháním odparku s vodou a s vodou nemísitelným organickým rozpouštědlem, např. chloroformem, oddělením organického roztoku a odpařením, se buď vyčistí krystalizací, nebo se přímo převede neutralisací farmakologicky nezávadnou anorganickou nebo organickou kyselinou v polárním rozpouštědle, např. ethanolu, na soli.

Další podrobnosti přípravy sloučenin podle vynálezu jsou popsány v příkladech provedení, které jsou ovšem jen ilustrací možností vynálezu, aniž je jejich účelem všechny tyto možnosti vyčerpávajícím způsobem popisovat.

## P ř í k l a d 1

## 11-Chloracetamido-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin (II, X=Cl)

K roztoku 11,5 g 11-amino-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu v 80 ml suchého chloroformu, zahřátému na cca 40 °C, se přisype 21 g bezvodého uhličitanu sodného a za intenzivního míchání a zahřívání na 40 až 50 °C se ke směsi přikape roztok 17 g chloracetylchloridu v 25 ml suchého chloroformu během cca 1,5 hodiny. Po dalších třech hodinách míchání a zahřívání na 40 až 50 °C se reakční směs naředí chloroformem (100 ml), protřepe dvakrát se 100 ml vody, dvakrát s 50 ml 20% kyseliny solné a nakonec se promyje vodou do neutrální reakce.

Organická vrstva se oddělí a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Po odpaření chloroformu se získá 15,2 g (98,5 %) produktu, který taje při 187 až 191 °C. Analyticky čistá látka, překrytalovaná ze směsi benzenu a ethanolu, taje při 191,5 až 192,5 °C.

## P ř í k l a d 2

## 11-Chloracetamido-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-5,5-dioxid (III, X=Cl)

K roztoku 107,5 g 11-chloracetamido-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu v 500 ml ledové kyseliny octové se přidá za míchání 176 ml 30% vodného roztoku peroxidu vodíku. Směs se vyhřeje k varu. Po odeznění exotermické reakce, projevující se pokračujícím varem směsi bez vnějšího přívodu tepla (cca 10 minut), se směs zahřívá hodinu k varu. Po vychladnutí a stání při teplotě místnosti přes noc se vykrytalovaný produkt odsaje a promyje 50 ml 75% kyseliny octové. Po vysušení se získá 95,9 g (80,7 %) sulfonu III s teplotou tání 205 až 207 °C. Analyticky čistá látka, překrytalovaná ze směsi benzenu a kyseliny octové, taje při 206 až 208 °C.

## P ř í k l a d 3

## 11-(Diethylaminoacetamido)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-5,5-dioxid

Směs 6 g 11-chloracetamido-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu, 6,5 g diethylaminu a 3,3 g jodidu draselného ve 150 ml suchého acetonu se zahřívá k varu za míchání 7 hodin. Po stání při teplotě místnosti přes noc se aceton oddestiluje a odparek se rozmíchá mezi vodou a chloroform. Chloroformový roztok se oddělí, vysuší bezvodým uhličitanem draselným, zfiltruje s aktivním uhlím a chloroform se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se překrytaluje ze 120 ml ethanolu. Získá se 5,7 g (85,1 %) báze titulní sloučeniny, teplota tání 191,5 až 193 °C. Analyticky čistá látka má teplotu tání 192,5 až 193,5 °C. Hydrogenfumarát připravený neutralisací báze kyselinou fumarovou v 80% ethanolu ve výtěžku 81 % má teplotu tání 218 až 220,5 °C.

## P ř í k l a d 4

## 11-Piperidinoacetamido-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-5,5-dioxid

Analogickým postupem jako v příkladu 3 se z 5 g 11-chloracetamidoderivátu II (X = Cl), 6,3 g piperidinu a 2,7 g jodidu draselného ve 120 ml suchého acetonu získá 4,6 g (80,4 %) báze titulní sloučeniny s teplotou tání 180 až 184 °C. Analyticky vzorek překrytalovaný z ethanolu má teplotu tání 183 až 185 °C. Hydrogenfumarát taje při 248 až 257 °C za rozkladu.

## P ř í k l a d 5

## 11-Morfolinoacetamido-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-5,5-dioxid

Analogickým postupem jako v příkladu 3 se z 5 g 11-chloracetamidoderivátu II ( $X=Cl$ ), 8,3 g morfolinu a 2,7 g jodidu draselného ve 120 ml suchého acetonu připraví olejovitá báze, která se převede kyselinou fumarovou v 70% ethanolu na hydrogenfumarát, teplota tání 225 až 236 °C. Výtěžek surového produktu je téměř kvantitativní.

## P ř í k l a d 6

## 11-(4-/2-Hydroxyethyl/piperazinoacetamido)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-5,5-dioxid

Analogickým postupem jako v příkladu 3 se z 5 g 11-chloracetamidoderivátu II ( $X=Cl$ ), 9,6 g 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu a 2,7 g jodidu draselného ve 120 ml suchého acetonu získá 6,7 g surové báze, která se v ethanolu převede na krystalický fumarát. Výtěžek 7,5 g (92,3 %), teplota tání 211 až 212,5 °C. Analyticky čistá látka taje při 213,5 až 215,5 °C.

## P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Nové deriváty 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-5,5-dioxidu obecného vzorce I,



ve kterém R představuje ethylskupinu nebo celá skupin  $NR_2$  značí piperidino-, morfolino nebo 4-(2-hydroxyethyl)piperazinoskupinu, a jejich adiční soli s farmakologicky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

2. Způsob přípravy sloučenin podle bodu 1, vyznačující se tím, že se nechá reagovat derivát halogenacetamidu obecného vzorce III,



v němž X značí atom chloru nebo bromu, s přebytkem aminu obecného vzorce  $HNR_2$ , v němž R nebo celá skupina  $NR_2$  značí totéž jako ve vzorci I, v inertním organickém rozpouštědle, popřípadě za přítomnosti alkalického jodidu, a izolovaná báze I se popřípadě převede neutralisací farmakologicky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami na soli.

3. Způsob přípravy podle bodu 2 vyznačující se tím, že se k reakci použije chloracetamidoderivát obecného vzorce III, v němž X značí chlor, a reakce se provede několikahodinovým zahříváním směsi ve vroucím acetonu za přítomnosti jodidu draselného.