



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

224 926

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 21 05 82
(21) PV 3776 - 82

(51) Int. Cl. C 07 D 337/12

(40) Zveřejněno 27 05 83
(45) Vydáno 01 11 84

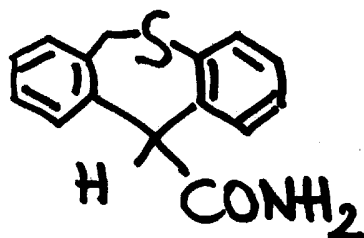
(75)
Autor vynálezu

RAJŠNER MIROSLAV ing. CSc.,
PROTIVA MIROSLAV Dr.ing.DrSc.,
DLABAČ ANTONÍN MUDr. CSc., PRAHA

(54)

6,11-Dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-karboxamid

Vynález se týká 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-karboxamidu vzorce I



(I)

Látka vzorce I podle vynálezu se vyznačuje protikřečovou aktivitou, má tedy vlastnosti léčiva použitelného proti epilepsii. V testu na myších je velmi málo jedovatá; orální dávka 2 g/kg způsobuje úhyn pouze 20 % myší. Střední letální dávka LD₅₀ je tedy vyšší než 2 g/kg. Látka zabráňuje výskytu křečí u myší vyvolávaných pentetrazolem a rovněž snižuje mortalitu myší po pentetrazolu; střední účinná protikřečová dávka, PD₅₀ je 140 mg/kg p.o. Dávka zabráňující mortalitě u 50 % zvířat se pohybuje mezi 50 a 100 mg/kg p.o. V testu nikotinových křečí při intraperitoneálním podání u myší je střední účinná dávka PD₅₀ rovna 214 mg/kg. V testu maximálního elektrošoku u myší je při orálním podání střední účinná dávka zabráňující křečím PD₅₀ = 116 mg/kg. Látka je tedy účinnější než některá běžně užívaná antikonvulsiva, např. fenytoin.

Látku vzorce I lze získat ze známé kyseliny 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-karboxylové (Rajšner M., Bártl V., Šindelář K., Svátek E., Holubek J., Metyš J., Protiva M.: Collect. Czech.Chem.Comm. 44, 2536, 1979) tak, jak je to popsáno v příkladu provedení. Spočívá to v reakci jmenované kyseliny s thionylchloridem a v následujícím působení vodného amoniaku na vzniklý, avšak v čistém stavu neisolovaný chlorid jmenova-

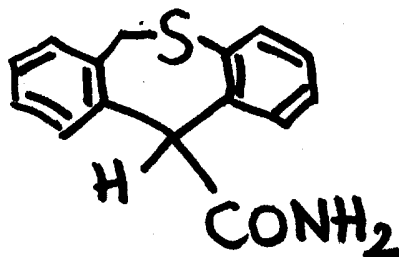
né kyseliny.

224 926

Identita látky I podle vynálezu byla zajištěna analýsami a dále pomocí IČ a ^1H NMR spektra. Přípravu lze provést tímto způsobem:

Ke směsi 3,1 g 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-karboxylové kyseliny (literatura citována) a 20 ml benzenu se přidá 2,9 g thionylchloridu a směs se vaří 5 h pod zpětným chladičem. Benzen a přebytečný thionylchlorid se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí ve 3 ml acetonu a roztok se zvolna přidá ke 20 ml míchaného koncentrovaného hydroxidu amonného. Po stání přes noc se vyloučený pevný produkt odsaje a matečný loup se zpracuje částečným odpařením. Ze zbytku se vyloučí II. produkt. Celkem se získá 2,4 g (75 %) téměř čistého produktu tajícího při 177,5 až 179,5 °C. Jedinou rekrystalizací z ethanolu se získá zcela čistá látka tající při 179 až 180 °C.

6,11-Dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-karboxamid vzorce I



(I)