



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

208 509

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 05 06 80
(21) PV 3988-80

(51) Int. Cl.³ C 07 D 487/04

(40) Zveřejněno 31 12 80
(45) Vydáno 01 12 83

(75)

Autor vynálezu

VEJDĚLEK ZDENĚK ing.CSc.

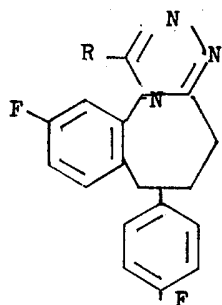
PROTIVA MIROSLAV dr.ing.DrSc.

METYS JAN MUDr.CSc., PRAHA

(54) Deriváty 5,6-dihydro-4H-s-triazolo(4,3-a)-1-benzazepinu

Vynález se týká nových 1-substituovaných 9-fluor-6-(4-fluor-fenyl)-5,6-dihydro-4H-s-triazolo(4,3-a)-1-benzazepinů, které v testech na zvířatech vykazují centrálně tlumivou, protikřečovou, zčásti též antireserpinovou a mírně stimulační aktivitu. Mají proto použití jako psychotropní léčiva v léčbě neuros, duševních depresí a epilepsie. V příkladech provedení je popsán způsob jejich přípravy, který vychází ze známého 8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-2-onu, který se nejprve působením sirníku fosforečného ve vroucím pyridinu převede na 8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-2-thion. Reakcí tohoto thiolaktamu s hydrazidy kyselin ve vroucím 1-butanolu se získají látky podle vynálezu.

Tento vynález se týká derivátů 5,6-dihydro-4H-s-triazolo(4,3-a)-1-benzazepinu obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R značí atom vodíku, alkyl, alkoxyalkyl nebo alkylthioalkyl s maximálně 4 atomy uhlíku, dále fenyl, benzyl nebo pyridyl.

Látky obecného vzorce I vykazují v testech na zvířatech centrálně tlumivou, protikřečovou, zčásti též antireserpinovou a mírně stimulační aktivitu. Mají proto použití jako psychotropní léčiva v léčbě neuros, duševních depresí a epilepsie.

V testech na zvířatech byly tyto látky aplikovány orálně. Tak látka vzorce I, $R = \text{CH}_3$, má akutní toxicitu na myších, $\text{LD}_{50} = 754 \text{ mg/kg}$. V dávce $7,5 \text{ mg/kg}$ prodlužuje trvání thiopentalového spánku u myší na dvojnásobek kontrolní hodnoty. V dávce $15,9 \text{ mg/kg}$ chrání 50 % myší před tonicko-extenzivními křečemi zadních končetin vyvolávanými elektrošokem.

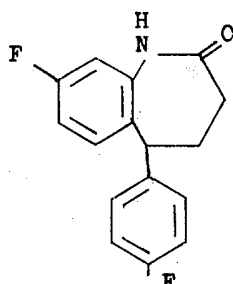
Látka vzorce I, $R = \text{C}_2\text{H}_5$, je ještě méně toxická, $\text{LD}_{50} = 1000 \text{ mg/kg}$. V dávce 200 mg/kg vykazuje signifikantní antireserpinový účinek v testu ptosy u myší. V téže dávce zvyšuje spontánní motilitu myší na 150 % kontrolní hodnoty.

Látka vzorce I, $R = \text{CH}_2\text{OCH}_3$, vykazuje u myší $\text{LD}_{50} = 710 \text{ mg/kg}$. V dávce 7 mg/kg prodlužuje thiopentalový spánek u myší na 250 % kontrolní hodnoty. V dávce 30 mg/kg má protikřečový účinek vůči pentetrazolu (významně prodlužuje latenci klonických křečí u myší vyvolávaných pentetrazolem) (je třikrát účinnější než fenytoin). V dávce 50 mg/kg chrání 20 % myší před křečovým účinkem elektrošoku.

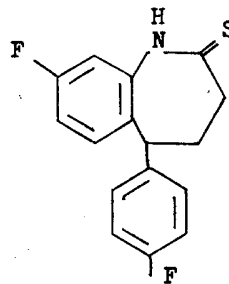
Látka vzorce I, $R = \text{C}_6\text{H}_5$, vykazuje u myší LD_{50} vyšší než $2,5 \text{ g/kg}$. V dávce 300 mg/kg snižuje spontánní lokomotrickou aktivitu u myší na 50 % kontrolní hodnoty a v téže dávce má významný protikřečový účinek vůči pentetrazolu u myší.

Látka vzorce I, $R = 3\text{-pyridyl}$, vykazuje u myší LD_{50} vyšší než $1,0 \text{ g/kg}$. V dávce 50 mg/kg prodlužuje trvání thiopentalového spánku u myší na 48 % kontrolní hodnoty a v téže dávce chrání 50 % myší vůči křečovému účinku elektrošoku.

Jak je podrobněji popsáno v příkladech provedení, jsou látky vzorce I přístupné ze známého 8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-2-onu vzorce II (M. Rajšner a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. 43, 1760, 1978), který se působením siřníku fosforečného ve vroucím pyridinu převede nejprve na thiolaktam vzorce III. Látky vzorce I se získají reakcemi tohoto thiolaktamu s hydrazidy příslušných kyselin ve vroucím 1-butanolu



(II)



Příklady provedení

1. 9-fluor-6-(4-fluorfenyl)-1-methyl-5,6-dihydro-4H-s-triazolo(4,3-a)-1-benzazepin

Směs 17,9 g 8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-2-onu (literatura citována), 16,0 g sirníku fosforečného a 130 ml pyridinu se vaří 45 min pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře. Potom se rozloží nalitím do roztoku 215 g chloridu sodného v 720 ml vody při 4 °C. Produkt se extrahuje chloroformem a extrakt se odpaří ve vakuu. Zbytek (19,7 g oleje) se rozpustí v benzenu a chromatografuje se na sloupci 500 g kysličníku hlinitého (aktivita II). Elucí benzenem se získá 7,3 g (39 %) surového produktu, tj. 8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-2-thionu s t.t. 154-156 °C. Krystalizací z ethanolu se získá čistá látka s t.t. 166-167 °C.

Roztok 6,0 g 8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-2-thionu a 5,0 g acethydrazidu (T.Curtius a T.S.Hofmann, J.Prakt.Chem. (2) 53, 524, 1896) ve 120 ml 1-butanolu se vaří 34 hodin pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře. Zfiltruje se s uhlím, filtrát se odpaří za sníženého tlaku do sucha, zbytek se suspenduje ve 100 ml vody, pevná látka se odfiltruje, promyje vodou a vysuší ve vakuu. Extrakcí 30 ml chloroformu se oddělí 0,4 g nerozpustného N,N'-diacetylhydrazinu (t.t. 138-139 °C), který tvoří znečištění produktu. Chloroformový roztok se odpaří do sucha a zbytek se chromatografuje na sloupci 250 g kysličníku hlinitého. Elucí benzenem se odstraní další méně polární znečištění a elucí chloroformem se získá 4,5 g (70 %) žádaného surového produktu, t.t. 216-217 °C. Krystalizací ze směsi benzenu a hexanu se získá čistá látka s t.t. 216-217 °C.

2. 1-Ethyl-9-fluor-6-(4-fluorfenyl)-5,6-dihydro-4H-s-triazolo(4,3-a)-1-benzazepin

Směs 6,0 g 8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-2-thionu (příklad 1), 5,0 g propionhydrazidu (T.Curtius, J.Prakt.Chem. (2) 64, 404, 1901) a 120 ml 1-butanolu se vaří 30 hodin pod zpětným chladičem a zpracuje analogicky, jak je to popsáno v 1. příkladu. Získá se 5,5 (82 %) žádané látky s t.t. 182-183 °C (benzen-hexan).

3. 9-fluor-6-(4-fluorfenyl)-1-(methoxymethyl)-5,6-dihydro-4H-s-triazolo(4,3-a)-1-benzazepin

Směs 6,0 g 8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-2-thionu (příklad 1), 6,0 g methoxyacethydrazidu (E.J.Browne a J.B.Polya, J.Chem.Soc. 1962, 5149) a 120 ml 1-butanolu se vaří 25 hodin pod zpětným chladičem a zpracuje analogicky, jak je to popsáno v 1. příkladu. Získá se 5,4 g (77 %) žádané látky s t.t. 159-160 °C (benzen-hexan).

4. 9-fluor-6-(4-fluorfenyl)-1-(methylthiomethyl)-5,6-dihydro-4H-s-triazolo(4,3-a)-1-benzazepin

Směs 6,0 g 8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-2-thionu (příklad 1), 6,9 g methylthioacethydrazinu (F.L.Rose a B.R.Wilson, Brit.pat. 782 420) a 120 ml 1-butanolu se vaří 25 hodin pod zpětným chladičem a zpracuje analogicky, jak je to popsáno v 1. příkladu. Získá se 6,3 g (85 %) žádané látky s t.t. 193-194 °C (ethylacetát).

5. 1-Fenyl-9-fluor-6-(4-fluorfenyl)-5,6-dihydro-4H-s-triazolo(4,3-a)-1-benzazepin

Směs 5,8 g 8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-2-thionu (příklad 1), 7,5 g benzhydrazidu (T.Curtius, J.Prakt.Chem. (2) 50, 278, 1894) a 120 ml 1-butanolu se vaří 24 hodin pod zpětným chladičem a zpracuje analogicky, jak je to popsáno v 1. příkladu. Získá se 5,3 g (71 %) žádané látky s t.t. 206-207 °C.

6. 1-Benzyl-9-fluor-6-(4-fluorfenyl)-5,6-dihydro-4H-s-triazolo(4,3-a)-1-benzazepin

Směs 6,0 g 8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-2-thionu (příklad 1),

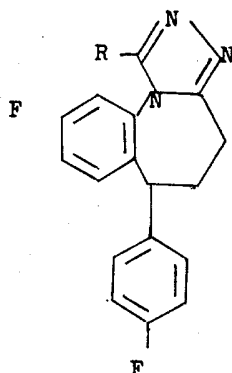
8,5 g fenylacethydrazidu (T.Curtius a E.Boetzelen, J.Prakt.Chem. (2) 64, 314, 1901) a 120 ml 1-butanolu se vaří 24 hodin pod zpětným chladičem a zpracuje analogicky, jak je to popsáno v 1. příkladu. Získá se 6,3 g (79 %) žádané látky s t.t. 182-183 °C (benzen-hexan).

7. 9-fluor-6-(4-fluorfenyl)-1-(3-pyridyl)-5,6-dihydro-4H-s-triazolo(4,3-a)-1-benzazepin

Směs 6,0 g 8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-2-thionu (příklad 1), 7,8 g hydrazidu kyseliny nikotinové (T.Curtius a E.Mohr, Ber.Deut.Chem.Ges. 31, 2493, 1898) a 120 ml 1-butanolu se vaří 25 hodin pod zpětným chladičem a zpracuje analogicky, jak je popsáno v 1. příkladu. Získá se 7,2 g (93 %) žádané látky s t.t. 117-118 °C (benzen-hexan); produkt je solvát s benzenem.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Deriváty 5,6-dihydro-4H-s-triazolo(4,3-a)-1-benzazepinu obecného vzorce I,



ve kterém R značí atom vodíku, alkyl, alkoxyalkyl nebo alkylthioalkyl s maximálně 4 atomy uhlíku, dále fenyl, benzyl nebo pyridyl.