



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU 267 046

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(21) PV 6094 - 88.D
(22) Přihlášeno 12 09 88

(40) Zveřejněno 12 05 89
(45) Vydáno 30 06 90

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 337/14

(75)
Autor vynálezu

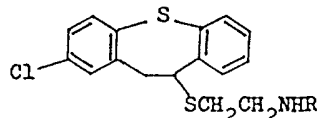
VALENTA VLADIMÍR ing. CSc.,
PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
METYŠOVÁ JIŘINA RNDr. PhMr. CSc.,
HOLÁ VLADISLAVA MUDr. CSc., PRAHA

(54)

2-(2-Chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-ylthio)ethylaminy a jejich hydrochloridy

(57) Řešení spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem jsou 2-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-ylthio)ethylaminy a jejich hydrochloridy, které vykazují jednak v testech na zvířatech antireserpinovou účinnost a jsou tedy potenciálními antidepresivy, jednak vykazují značnou antimikrobiální aktivitu v testech in vitro, což naznačuje jejich použitelnost v chemoterapii infekčních onemocnění. Látky podle řešení jsou přístupné řetězovou syntézou, která vychází z 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-thiolu, který se ve formě sodné soli alkyluje hydrochloridem 2-chlor-ethylaminu za přítomnosti uhličitanu draselného ve vroucím ethanolu. Získá se 2-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-ylthio)ethylamin (jedna látka podle řešení), který se působením chlormravenčanu ethylnatého převede na N-(ethoxykarbonyl)derivát. Redukcí této látky hydridem lithnohlinítem se získá N-methyl-2-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-ylthio)ethylamin, tj. druhá látka podle řešení. Obě báze se převedou na hydrochloridy, které jsou zahrnuty do předmětu řešení.

Vynález se týká nových 2-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo-/b,f/thiepin-10-ylthio)ethylaminů obecného vzorce I



(I),

ve kterém R značí atom vodíku nebo methyl, a jejich hydrochloridů.

Látky obecného vzorce I podle vynálezu vykazují ve farmakologických testech na zvířatech antireserpinovou účinnost, která předpovídá použitelnost v terapii duševních depresivních stavů. Látky obecného vzorce I dále vykazují značnou antimikrobiální aktivitu v testech in vitro, což naznačuje jejich použitelnost v chemoterapii infekčních onemocnění. Dále jsou uvedeny konkrétní výsledky biologických testů:

N-Methyl-2-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-ylthio)ethylamin (I, R = CH₃) byl testován ve formě hydrochloridu. Jeho akutní toxicita u myší při orálním podání, LD₅₀ = 523 mg/kg. V dávce 25 mg/kg p.o. statisticky významně antagonisuje hypothermii u myší, vyvolávanou standardní dávkou reserpinu. V dávce 100 mg/kg p.o. antagonisuje výrazně tvorbu žaludečních vředů u krys, vyvolávaných rovněž reserpinem. V orální dávce 100 mg/kg vyazuje statisticky významný antagonismus v testu reserpinové ptosy u myší. Současně je její centrálně tlumivá účinnost velmi nízká; v testu rotující tyčky u myší vyvolává ataxii až při střední účinné dávce ED₅₀ = 66,8 mg/kg. V dávce 100 mg/kg p.o. neovlivňuje toxicitu adrenalinu u myší, což naznačuje minimální adrenolytický a kardiotoxický účinek. V koncentracích 25 µg/ml působí v testu in vitro antimikrobiálně vůči *Streptococcus β-haemolyticus*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus pyogenes aureus*, *Escherichia coli* a *Trichophyton mentagrophytes*. Vůči *Proteus vulgaris* působí dokonce již v koncentraci 6,2 µg/ml.

2-(2-Chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-ylthio)-ethylamin (I, R = H) byl testován jako hemihydrát hydrochloridu. V testu reserpinové hypothermie u myší má tato látka významný antireserpinový účinek v dávce 100 mg/kg p.o. Látka potencuje jedovatost yohimbinu u myší; ED₅₀ = 123 mg/kg p.o. Má jen mírný diskoordinační účinek v testu rotující tyčky u myší; ED₅₀ = 210 mg/kg p.o. Až ve vysoké dávce 250 mg/kg p.o. antagonisuje toxicitu adrenalinu u 40 % myší, což opět naznačuje velmi nízkou adrenolytickou a kardiotoxickou aktivitu. V koncentracích 12,5 µg/ml působí antimikrobiálně vůči *Streptococcus β-haemolyticus*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Saccharomyces pastorianus*. V koncentracích 6,25 µg/ml působí vůči *Trichophyton mentagrophytes* a *Candida albicans*. Vůči *Staphylococcus pyogenes aureus* působí inhibičně dokonce již v koncentraci 3,125 µg/ml.

Látky podle vynálezu jsou přístupné řetězovou syntesou, která vychází z nového 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-thiolu (jeho příprava je popsána v příkladu), který se v prvním stupni ve formě sodné soli alkyluje 2-chlorethylaminem, který lze s výhodou použít ve formě hydrochloridu (Seitz O., Ber. Dtsch. Chem. Ges. 24, 2626, 1891). Reakce se provede s výhodou ve vroucím ethanolu za přítomnosti bezvodého uhličitanu draselného. Získá se látka I (R = H) ve výtěžku 82 %. Poskytuje krystalický hydrochlorid, který krystalizuje ze směsi 95 % ethanolu a etheru jako hemihydrát. Z této soli uvolněná čistá báze se potom podrobí působení chlormravenčanu ethylnatého ve vroucím chloroformu za přítomnosti uhličitanu sodného. Ve vysokém výtěžku se získá krystalický (ethyl)-N-(2-

-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/-thiepin-10-ylthio)ethyl)karbamát, který se v posledním stupni redukuje hydridem lithnohlinitým v etheru na látku vzorce I ($R = CH_3$). Další podrobnosti provedení přípravy látek obecného vzorce I vyplývají z příkladů, které jsou ovšem jen ilustrací možností přípravy těchto látek. Látky obecného vzorce I jsou základní povahy a neutralizací chlorovodíkovou kyselinou nebo chlorovodíkem poskytují příslušné hydrochloridy, které jsou rovněž předmětem vynálezu. Popisované látky i meziprodukty jsou nové a jejich identita byla zajištěna analytickými a spektrálními metodami.

Příklad 1

2-(2-Chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-ylthio)-ethylamin (I, $R = H$)

2-Chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-thiol (4,2 g) se rozpustí za míchání v roztoku ethoxidu sodného, který se připraví předem rozpuštěním 0,35 g sodíku ve 25 ml absolutního ethanolu. K takto získanému roztoku sodné soli thiolu se přidá 4,0 g bezvodého uhličitanu draselného a roztok 1,86 g hydrochloridu 2-chlorethylaminu (literatura citována) v 30 ml ethanolu. Směs se vaří za míchání 4,5 h pod zpětným chladičem, ethanol se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se zředí vodou a vyextrahuje se benzenem. Extrakt se protřepe s 15 ml 3,5M-HCl, vyloučený hydrochlorid produktu se po 30 min stání zfiltruje, promyje se směsí acetonu a etheru a vysuší se ve vakuu. Získá se 4,4 g (82 %) žádaného hydrochloridu látky vzorce I ($R = H$), který taje při 154 až 157 °C. Krystalizací ze směsi 95% ethanolu a etheru se získá hemihydrát hydrochloridu tající při 158 až 162 °C. Rozkladem vzorku této soli vodným amoniakem a extrakcí etherem se získá homogenní olejovitá base vzorce I ($R = H$), která je vhodná k měření spekter.

Použitý výchozí 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-thiol je látkou dosud nepopsanou, která se získá ze známého 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu (Pelz K. a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. 33, 1852 (1968) postupem dále popsáním:

Směs 4,2 g 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu, 1,3 g thiomocoviny a 10 ml dimethylformamidu se míchá 3,5 h při 80 °C a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se krystalizuje předně ze směsi 30 ml acetonu a 30 ml ethanolu a potom z 2-propanolu. Ve výtěžku 5,0 g (94 %) se získá krystalová forma A S-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-yl)isothiuroniumchloridu, která taje při 137 až 140 °C. Krystalizací surové látky ze směsi ethanolu a etheru lze získat krystalovou formu B jmenované látky, která taje při 183,5 až 184 °C. Obě formy se od sebe liší v některých podrobnostech infračervených spekter, což je u krystalových modifikací obvyklé.

Směs 4,4 g formy A předešlé látky a 6 ml 5M-NaOH se za míchání vaří 2 h pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře. Směs se zředí 15 ml vody, okyselí se 5M- H_2SO_4 (na pH 2) a produkt se izoluje extrakcí benzenem. Zpracováním extraktu se získá 3,3 g (99 %) surového žádaného thiolu tajícího při 90 až 110 °C. Krystalizací z cyklohexanu se získá čistý thiol s t.t. 100 až 102 °C. Alkalická hydrolýza formy B meziprodktu, který je popsán v předešlé odstavci, probíhá zcela obdobně a poskytuje též thiol.

Příklad 2

N-Methyl-2-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-ylthio)ethylamin (I, $R = CH_3$)

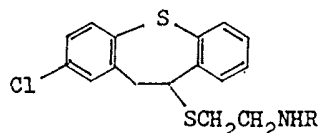
K roztoku 12,9 g base 2-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/-thiepin-10-ylthio)ethylaminu (viz příklad 1) v 70 ml chloroformu se přidá 14,8 g jemně práškovitého uhličitanu sodného a potom za míchání při 40 až 45 °C roztok 6,3 g chlormravenčanu ethylnatého

v 30 ml chloroformu. Směs se vaří za míchání 3,5 h pod zpětným chladičem, přidají se další 3,0 g chlormravenčanu ethylnatého a ve vaření se pokračuje ještě 2 h. Směs se zředí 60 ml chloroformu, promyje se vodou, potom 60 ml 1M-HCl a znovu vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek (17,2 g) se krystalizuje z roztoku v 10 ml toluenu pomalým přidáním 20 ml petroletheru. Získá se 13,4 g (85 %) (ethyl)-N-(2-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-ylthio)ethyl)karbamátu, který v čistém stavu taje při 71 až 73 °C (toluen-petrolether).

K míchanému roztoku 3,5 g hydridu lithnohlinitého ve 250 ml etheru se přidá zvolna 5,5 g předešlého karbamátu, směs se míchá a vaří 4,5 h pod zpětným chladičem a ponechá se stát přes noc při teplotě místnosti. Za míchání se potom rozloží pomalým přidáváním 3,5 ml vody, 3,5 ml 20% roztoku hydroxidu sodného a ještě 7 ml vody, přidá se 3,5 g uhličitane draselného a směs se míchá 30 min. Pevná látka se odfiltruje a promyje se etherem. Odpařením filtrátu se získá 4,1 g (87 %) surové žádané base vzorce I ($R = CH_3$). K roztoku této base v 15 ml ethanolu se za míchání přikape nasycený roztok chlorovodíku ve 4 ml etheru. Po stání 1 h v chladu se vyloučený hydrochlorid odsaje, promyje se etherem a vysuší se ve vakuu. Získá se ve výtěžku 3,1 g a v čistém stavu taje při 206 až 207 °C (95% ethanol). Jako v příkladu 1 uvolněná homogenní olejovitá base vzorce I ($R = CH_3$) je opět vhodná k měření spekter.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

2-(2-Chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-ylthio)-ethylaminy obecného vzorce I



(I)

ve kterém R značí atom vodíku nebo methyl, a jejich hydrochloridy.