



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

200 717

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 02 05 78
(21) PV 2804-78

(51) Int. Cl.¹ C 07 D 337/14
// A 61 K 31/38 ✓

(40) Zveřejněno 31 01 80
(45) Vydáno 01 02 83

(75)

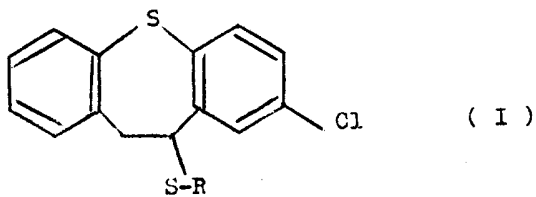
Autor vynálezu BARTL VÁCLAV ing. CSc. a

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) S-substituční deriváty 8-chlor-10,11-dihydrodibenzo (b,f)thiepin-10-thiolu

1

Vynález se týká S-substitučních derivátů 8-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-thiolu obecného vzorce I



kde R značí guanylový zbytek $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \parallel \\ \text{NH}_2 \end{array}$ 2-dimethylaminoethyl nebo 3-dimethylaminopropyl, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky vzorce I a jejich soli se vyznačují pestrým spektrem neurotropních efektů, což je činí použitelnými jako léčiva. Z hlediska centrálních efektů, jsou látky podle vynálezu trankvilizéry a sedativy použitelnými v psychiatrii a neurologii ke zklidňování agitovaných pacientů a dále pacientů trpících stavu úzkosti, strachu a různými fobiemi. V testech na zvířatech se centrálně tlumivá účinnost projevuje potenciací thiopentalového spánku, inhibicí spontánní motility zvířat, hypothermickým, protikřečovým a antiamfetaminovým efektem.

Z periferních efektů látek podle vynálezu jsou typické účinky spasmolytické, které se projevují jako vůči acetylcholinovým, tak i baryumchloridovým kontrakcím hladkého

200 717

svalu. Anticholinergní komponenta účinku je potvrzena též mydriatickým účinkem. Látky podle vynálezu jsou tedy použitelné též pro uvolňování spastických stavů hladkých svalů, zvláště zažívacího traktu. Jejich antihistaminový účinek je činí použitelnými při alergických onemocněních. Konečně byl u nich zaznamenán též účinek lokálně anestetický.

Typickými látkami podle vynálezu jsou S-(8-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-yl)isothiuroniumchlorid (II), 8-chlor-10-(2-dimethylaminoethylthio)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (III), který byl testován ve formě hydrochloridu a konečně 8-chlor-10-(3-dimethylaminopropylthio)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (IV), testovaný ve formě dihydrogencitrátu.

Látka II je při orálním podání velmi málo toxická; její střední smrtná dávka pro myši LD_{50} je 1,5 g/kg. V orální dávce 100 až 300 mg/kg látka signifikantně potencuje thiopentalový spánek. U normotensních krys vyvolává orální dávka 300 mg/kg pokles krevního tlaku o 17 % trvající asi 1 hodinu. Na izolovaném kryším duodenu v testu in vitro působí látka spasmolyticky proti acetylcholinovým i baryumchloridovým spasmům v koncentracích 1 až 10 $\mu\text{g/ml}$. V testu detoxikace histaminu u morčat vykazuje látka v orální dávce 100 mg/kg antihistaminový efekt, projevující se tím, že chrání 50 % zvířat před letálním efektem 5 mg/kg intrajugulárně aplikovaného histaminu.

Hydrochlorid látky III byl rovněž podáván většinou orálně; jeho střední smrtná dávka u myši LD_{50} je 2,0 g/kg. V dávce 300 mg/kg, látka signifikantně inhibuje spontánní motilitu myši. V dávkách 50 až 100 mg/kg potencuje thiopentalový spánek u myši. V dávkách 100 až 300 mg/kg se projevuje její hypothermický efekt u krys. Dávka 100 mg/kg je účinná protikřečově u myši v testu elektrošoku. V dávkách poněkud vyšších než 300 mg/kg má látka mydriatický účinek u myši (rozšiřuje průměr zornice o 100 %). Podobně jako u předešlé látky lze konstatovat spasmolytické působení v testu in vitro vůči acetylcholinovým i baryumchloridovým kontrakcím v koncentraci 1 až 10 $\mu\text{g/ml}$. Hypotensivní efekt u normotensních krys je krátkodobější než u předešlé látky: dávka 100 až 300 mg/kg vyvolává pokles krevního tlaku o 10 % na dobu 10 minut. Antihistaminový efekt je ve srovnání s předešlou látkou asi 2 až 4 vyšší; účinné jsou již dávky 25 až 50 mg/kg.

Dihydrogencitrát látky IV byl ve většině testů podáván paraterálně. Akutní toxicita u myši při intravenosním podání, LD_{50} , je 60 mg/kg. Subkutánní dávky 5-12 mg/kg signifikantně inhibují spontánní motilitu myši. Potenciace thiopentalového spánku u myši se projevuje v intravenosních dávkách 2,5 až 5,0 mg/kg. Antihistaminový efekt je zřejmý v intravenosní dávce 12 mg/kg. Látka má lokálně anestetické působení v testu rohovkové anestezie u králíků; koncentrace 0,5 až 1,0 % je účinná u 50 % zvířat. Spasmolytický účinek v testu in vitro vůči acetylcholinu i baryumchloridu je stejný jako u obou předchozích látek.

V příkladech provedení jsou popsány způsoby přípravy látek podle tohoto vynálezu. Společnou výchozí látkou je 8,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (J. O. Jílek a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. **33**, 1831, 1968), který se v první řadě alkyluje thiomocovinou. Získá se S-(8-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-yl)isothiuronium-

chlorid (II). Jeho zahříváním s vodným hydroxidem sodným dochází k štěpení za vzniku 8-chlor-10,11-dihydrodibenzo-(b,f)thiepin-10-thiolu. Sodná sůl této látky poskytuje potom alkylaci 2-dimethylaminoethylchloridem nebo 3-dimethylaminopropylchloridem basické thioethery III a IV, které se převedou neutralizací kyselinami na soli. Další podrobnosti způsobů přípravy látek podle vynálezu jsou patrné z příkladů provedení.

Příklad 1

S-(8-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-yl) isothiuroniumchlorid (II)

Směs 9,0 g thiomocoviny, 60 ml 95 % ethanolu a 30 g 8,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo (b,f)thiepinu se vaří 10 hodin pod zpětným chladičem. Za horka se zfiltruje a filtrát se ponechá krystalizovat a získá se 21,6 g (57 %) látky t. 180 až 183 °C. Látka krystaluje ze směsi 95 % ethanolu a etheru jako monohydrát, t.t. 183 až 184 °C.

Příklad 2

8-Chlor-10-(2-dimethylaminoethylthio)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (III)

Směs 10,0 g monohydrátu látky II a 10 ml 5 M hydroxidu sodného se vaří pod zpětným chladičem 2 hodiny v dusíkové atmosféře. Po ochlazení se okyselí 50 ml 1 M kyseliny sírové a produkt se izoluje extrakcí benzenem. Zpracováním extraktu se získá 7,3 g (94 %) 8-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-thiolu s t.t. 90 až 92 °C. Analytický vzorek s t.t. 93 až 94 °C se získá krystalizací z hexanu.

Ve 30 ml ethanolu se rozpustí 0,6 g sodíku, k roztoku se přidá 5,6 g předešlého thiolu a 3,0 g 2-dimethylaminoethylchloridu a směs se vaří 2 hodiny pod zpětným chladičem. Po odpaření ethanolu za sníženého tlaku se zbytek rozloží vodou a produkt se extrahuje benzenem. Extrakt se protřepe s přebytečnou 1:1 zředěnou kyselinou chlorovodíkovou; vyloučí se 4,5 g (58 %) krystalického hydrochloridu produktu, t.t. 210 až 213 °C. Analytický vzorek, t.t. 210 až 214 °C (voda).

Příklad 3

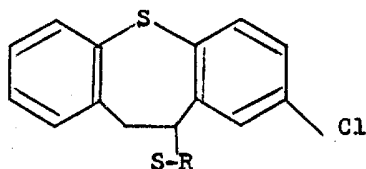
8-Chlor-10-(3-dimethylaminopropylthio)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (IV)

Podobně jako v předešlém případě se provede reakce 6,0 g thiolu s 3,2 g 3-dimethylaminopropylchloridu ve 30 ml ethanolu, ve kterém se předem rozpustí 0,6 g sodíku. Po protřepání benzenového roztoku base s přebytečnou zředěnou kyselinou chlorovodíkovou se získá vodný roztok hydrochloridu, který se oddělí, base se uvolní hydroxidem amonným a izoluje znovu extrakcí benzenem; 6,9 g (90 %) oleje. Neutralizací kyselinou citronovou v ethanolu se získá krystalický dihydrogencitrát s t.t. 122 až 124 °C za rozkladu (ethanol).

200 717

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

S-substituční deriváty 8-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-thiolu obecného vzorce



kde R značí guanylový zbytek $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \diagup \text{NH}_2 \end{array}$ 2-dimethylaminoethyl nebo 3-dimethylaminopropyl, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.