

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

268 644

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 409/04

(21) PV 7191-88.G

(22) Přihlášeno 01 11 88

(40) Zveřejněno 14 08 89

(45) Vydáno 31 08 90

(75)

Autor vynálezu

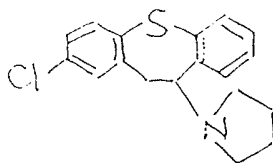
VALENTA VLADIMÍR ing. CSc.,
METYŠOVÁ JIŘINA RNDr. PhMr. CSc.,
PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

(54)

2-Chlor-10-(1-pyrrolidinyl)-10,11-dihydro-
dibenzo/b,f/thiepin a jeho sůl s kyselinou
jantarovou

(57) Řešení spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem je 2-chlor-10-(1-pyrrolidinyl)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin a jeho sůl s kyselinou jantarovou. Při nízké akutní toxicitě je jmenovaná látka ve formě jantaru účinná v testech na myších a krysách, které indikují možnost antidepresivního působení u pacientů, tj. zejména v testech antireserpinové aktivity a v testu potenciace toxicity yohimbinu. Jmenovaná látka se připraví např. reakcí 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu s přebytečným pyrrolidinem ve vroucím chloroformu. Získá se olejovitá base, která se neutralisací kyselinou jantarovou převede na příslušnou sůl.

Vynález se týká 2-chlor-10-(1-pyrrolidinyl)-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepinu
vzorce I



(I)

a jeho soli s kyselinou jantarovou.

Látka vzorce I ve formě jantaranu vykazuje vlastností typické pro antidepresiva, tj. léčiva proti duševní depresi. V dále uvedených testech byla podávána orálně a uvedené dávky jsou přepočty na bási. Je málo toxická; její skutečná toxicita u myši, LD_{50} je 1 295 mg/kg. Látka je výrazně účinná v antireserpinových testech: v dávkách 25 a 50 mg/kg antagonizuje statisticky významně hypothermický účinek reserpinu u myši. V dávce 30 mg/kg inhibuje statisticky významně ulcerogenní účinek reserpinu u krys. V dávce 100 mg/kg jeví antireserpinový účinek v testu reserpinové ptosy u myši. Dále potencuje toxicitu yohimbinu u myši; střední účinná dávka ED_{50} je 66,3 mg/kg. Současně je inkoordinálně neúčinná v testu rotující tyčky u myši do dávky 250 mg/kg a je prakticky prostá adrenolytického působení (v dávce 500 mg/kg účinek jen u 20 % myši). Projevuje afinitu k vazebným místům desipraminu v hypothalamu krys, což se projevuje inhibicí vazby $4 \text{ nM } ^3\text{H}/\text{desipraminu}$; $IC_{50} = 755,9 \text{ nM}$. Její afinita je selektivní, protože afinita k vazebným místům imipraminu v krysím hypothalamu je daleko nižší; $IC_{50} = 4 639 \text{ nM}$.

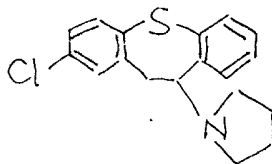
Látka vzorce I podle vynálezu je nová. Lze ji připravit např. reakcí 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepinu (Pelz K. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 33, 1852 (1968) s přebytkem pyrrolidinu ve vroucím chloroformu. Získaná olejovitá base vzorce I se převede neutralizací kyselinou jantarovou na kyselý jantaran (hydrogensukcinát), který je krystalický a je rovněž součástí předmětu tohoto vynálezu. Podrobnosti provedení právě uvedeného způsobu přípravy uvádí příklad, který je ovšem jen ilustrací možností vynálezu.

Příklad

Směs 14,6 g 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepinu, 45 ml chloroformu a 14,6 g pyrrolidinu se smíchá a vaří po dobu 5 h pod zpětným chladičem. Potom se chloroform odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí v 200 ml toluenu, roztok se promyje vodou a potom se protřepe se 100 ml 2M HCl, čímž se basický produkt převede do vodné fáze jako hydrochlorid. Kyselá vodná vrstva se oddělí, zalkalizuje se vodným amoniakem a uvolněná base se izoluje extrakcí toluenem. Extrakt se vysuší uhlíčitane draselným a po filtraci se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 11,7 g (71 %) surového, olejovitého 2-chlor-10-(1-pyrrolidinyl)-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepinu (I). Tato base se rozpustí v 45 ml acetonu a za varu se neutralizuje pomocí 4,4 g kyseliny jantarové. Ochlazením vykristalizuje 12,2 g hydrogenjantaru, který krystalizuje z acetonu a v čistém stavu taje při 137 až 139 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

2-Chlor-10-(1-pyrrolidinyl)-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin vzorce I



a jeho sůl s kyselinou jantarovou.