



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

202331

(11) (B₁)

(61)
(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 06 10 78
(21) (PV 6507-78)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 337/12
A 61 K 31/38

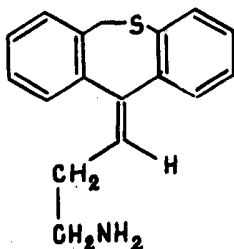
(40) Zveřejněno 30 04 80
(45) Vydáno 30 04 82

(75)
Autor vynálezu

BÁRTI VÁCLAV ing CSc., PROTIVA MIRO-
SLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy nového trans-11-(3-ami-
nopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo (b,e)thiepinu

Vynález se týká způsobu přípravy nového
trans-11-(3-aminopropyliden)-6,11-dihydrodi-
benzo(b,e)thiepinu vzorce I

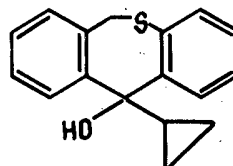


(I)

a jeho soli.

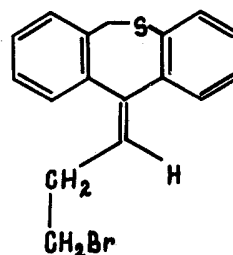
Látka vzorce I je výhodným meziproduktem
přípravy farmakodynamicky účinných látek,
zejména antidepresivních léčiv prothiadenové
řady.

Způsob přípravy látky I podle tohoto vynálezu
vychází ze známého dibenzo (b,e)thiepin-11
(6H)-onu (Rajšner M. a Protiva M., Česk.
Farm. 11, 404, 1962) a spočívá ve čtyřstupňové
syntéze. Prvním stupněm je reakce jmenovaného
ketonu s Grignardovým činidlem, připraveným
z cyklopropylbromidu (Meek J.S., Osuga D.T.:
Org. Syn., Coll.Vol. 5, 126, 1973). Reakce se
provede s výhodou ve vřoucím tetrahydrofuranu
a produktem je 11-cyklopropyl-6,11-dihydrodi-
benzo(b,e)thiepin-11-ol vzorce II,



(II)

V dalším stupni se tento terciární alkohol
podrobí působení bromovodíku v kyselině octové,
s výhodou při teplotě 15 °C. Dochází k otevření
cyklopropanového kruhu a současně k dehydrata-
ci a jako produkt resultuje 11-(3-bromopropyl-
iden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)-thiepin vzorce
III

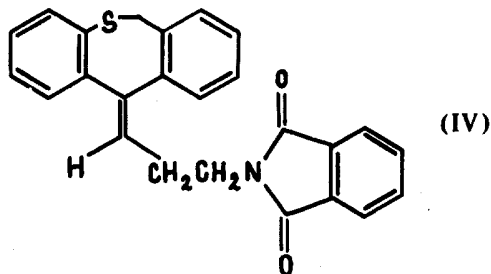


(III)

trans-Konfigurace byla prokázána pomocí infra-
červeného spektra, které v oblasti mimorovinných
vibrací C-H vazeb benzenových jader jeví po-
dobný průběh, jaký byl zaznamenán u trans-

-prothiadenu (Rajšner M. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 34, 1963, 1969).

V dalším stupni se provede reakce bromderivátu III s ftalimidkalem s výhodou v dimethylformamidu při teplotách 50 až 100 °C. Jako produkt se získá krystalický ftalimidoderivát IV.



Posledním stupněm je hydrazinolýza ftalimidoderivátu IV ve vroucím ethanolu. Vzniká žádaný amin vzorce I, pro který byla opět pomocí IČ spektra prokázána trans-konfigurace. Amin vzorce I je krystalická látka s t. t. 78 až 81 °C, krystalující ze směsi benzenu a petroleteru. Neutralizací kyselinami poskytuje krystalické soli, z nichž pro charakterizaci je výhodný hydrogenmaleinát, který krystaluje z etanolu a taje při 178 až 181 °C.

Další podrobnosti provedení přípravy látky I podle tohoto vynálezu jsou patrné z příkladu provedení, který je ovšem jen ilustrací možností vynálezu a není jeho účelem vyčerpávajícím způsobem všechny tyto možnosti popisovat.

Příklad:

Ke směsi 29 g hořčíku a 300 ml tetrahydrofuranu se přidá malá část roztoku 165 g cyklopropylbromidu v 300 ml tetrahydrofuranu, zahřeje se pod zpětným chladičem k varu a po nastartování reakce se přikape zbytek roztoku cyklopropylbromidu tak rychle, aby směs bez vnějšího zahřívání živě vřela pod zpětným chladičem. Vaří se ještě 1 hodinu a potom se nechá ochladnout. Za míchání se potom během 40 minut přikape roztok 141 g dibenzo(b,e)thiepin-11(6H)-onu v 350 ml tetrahydrofuranu. Směs se vaří další 1 h pod zpětným chladičem a po ochlazení se rozloží přikapáním 900 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Po filtraci se organická fáze filtrátu oddělí a vodná se extrahuje eterem. Tetrahydrofuranová a eterická fáze s spojí, promyje se nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek poskytuje krystalizaci ze směsi benzenu a petroleteru I. produkt (84 g) 11-cyklopropyl-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-olu (II)

s t. t. 104 až 106 °C. Odpařením matečného louhu a krystalizací se získá II. produkt (29 g) s t. t. 105 až 108 °C. Celkem se tedy získá 113 g (68 %) téměř čistého produktu vzorce II, jehož analytický vzorek se získá rekrystalizací ze směsi benzenu a petroleteru, t. t. 105 až 106,5 °C.

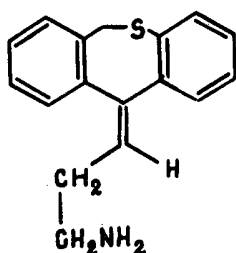
K roztoku 10,8 g cyklopropylkarbinolu vzorce II ve 160 ml kyseliny octové se za míchání při 13 až 15 °C přikape 80 ml 15 % roztoku bromovodíku v kyselině octové během 30 minut. Směs se míchá při 15 °C dalších 30 minut, potom se rozloží 500 ml ledové vody a produkt se izoluje extrakcí benzenem. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek (10,8 g, 81 %) krystalicky tuhne a taje při 144 až 148 °C. Je to téměř čistý trans-11-(3-brompropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin (III). Krystalizací z cyklohexanu se získá čistá látka s t. t. 145 až 150 °C.

Ke směsi 10,8 g bromderivátu vzorce III a 65 ml dimethylformamidu se přidá 6,5 g ftalimidkalia a směs se míchá 20 minut při teplotě místnosti, potom 1 hodinu při 65 až 70 °C. Přidá se dalších 6,5 g ftalimidkalia a zahřívá se další 2 hodiny na 65 až 70 °C. Po stání přes noc se zředí 100 ml chloroformu, promyje se vodou, 5 % roztokem hydroxidu sodného a znovu vodou, vysuší uhličitánem draselným, zfiltruje s karborafinem a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozmíchá s malým množstvím eteru, odsaje a vysuší ve vakuu. Získá se 6,4 g (49 %) trans-11-(3-ftalimidopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu (IV) s t. t. 172 až 175 °C. Rekrystalizací ze směsi benzenu a petroleteru se získá analytický produkt s t. t. 175 až 177 °C.

Směs 6,4 g předešlého ftalimidoderivátu vzorce IV, 175 ml etanolu a 1,2 g 80 % hydrazinhydrátu se vaří 6 hodin pod zpětným chladičem. Etanol se potom odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se smísí se 150 ml vody, okyselí se přídavkem 2N-HCl na pH 4,5, míchá se 1 h při teplotě místnosti a 15 minut při 80 °C. Po ochlazení se zfiltruje, filtrát se zalkalizuje vodným amoniakem a uvolněný basický produkt se izoluje extrakcí eterem. Po vysušení extraktu uhličitánem draselným se eter odpaří. Získá se 3,9 g (91 %) surové olejovité báze 11-(3-aminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu (I). Tato se neutralizuje pomocí 2,0 g kyseliny maleinové v 50 ml etanolu; stáním do druhého dne se vyloučí 4,3 g krystalického hydrogenmaleinátu s t. t. 178 až 182 °C. Jeho rozkladem roztokem hydroxidu sodného a extrakcí eterem se získá krystalická báze vzorce I s t. t. 78 až 81 °C (benzen-petroleter), která je čistou trans-formou.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy nového trans-11-(3-aminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu vzorce I



a jeho soli, vyznačující se tím, že se dibenzo(b,e)thiepin-11(6H)-on podrobí působení cyklopropylmagnesiumbromidu, získaný 11-cyklopropyl-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-ol se zpracuje reakcí s bromovodíkem v kyselině octové, vzniklý trans-11-(3-brompropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin se převede reakcí s ftalimidkaliem na trans-11-(3-ftalimidopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin, který se

podrobí hydrazinolýze, přičemž získaná báze vzorce I se popřípadě převede neutralizací anorganickými nebo organickými kyselinami na soli.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce dibenzo(b,e)thiepin-11(6H)-onu s cyklopropylmagnesiumbromidem provede v tetrahydrofuranu a primární produkt se rozloží vodným roztokem chloridu amonného.
3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce 11-cyklopropyl-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-olu s bromovodíkem v kyselině octové provede při 15 °C.
4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce trans-11-(3-brompropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu s ftalimidkaliem provede v dimethylformamidu při 50 až 100 °C.
5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se hydrazinolýza trans-11-(3-ftalimidopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu provede ve vroucím etanolu.