



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

254743

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 337/12

(22) Přihlášeno 05 09 86

(21) PV 6448-86.Y

(40) Zveřejněno 14 05 87

(45) Vydáno 15 11 88

(75)

Autor vynálezu

POLÍVKA ZDENĚK ing. CSc., ŠEDIVÝ ZDENĚK,
PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy
(E)-N,N-dimethyl-3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propylaminu a jeho hydrogenmaleinátu.

Řešení spadá do oboru syntézy léčiv. Jeho předmětem je způsob přípravy anti-depresivně účinného (E)-N,N-dimethyl-3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propylaminu a jeho hydrogenmaleinátu, který spočívá v reduktivní methylaci čistého (E)-N-methyl-3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propylaminu formaldehydem a kyselinou mravenčí ve vroucí vodě a v následující neutralizaci získané base kyselinou maleinovou, kterou rezultuje krystalický hydrogenmaleinát, vhodný k dočištění produktu na obsah 99,6 % požadované (E)-sloučeniny.

Vynález se týká způsobu přípravy (E)-N,N-dimethyl-3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propylaminu vzorce I

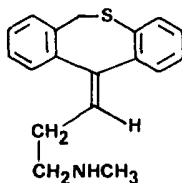


(I)

a jeho hydrogenmaleinátu. Látka vzorce I je antidepresivně účinný trans-isomer prothiadenu, kterého se používá v terapii ve formě hydrochloridu (Rajšner M., Protiva M., Česk. Farm. 11, 404, 1962); Metyšová J. et al., Arzneim.-Forsch. 13, 1 039, 1963; Vencovský E. et al., Česk. Psychiat. 60, 416, 1964). Maleinát látky vzorce I je velmi vhodný k jejímu čištění a k odstranění posledních zbytků cis-isomeru krystalizací.

Příprava látky vzorce I byla zatím popsána dvěma způsoby. První spočívá v opakované krystalizaci hydrochloridu směsi převládajícího množství (E)- a minoritního množství (Z)-isomeru N,N-dimethyl-3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propylaminu, která se získá kyselé katalyzovanou dehydratací 11-(3-dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/-thiepin-11-olu (Západoněm. vykládací spis. 1 199 278). K dosažení cíle je nutná opakovaná a ztrátová krystalizace, která činí postup málo efektivním. Podle druhého způsobu se látka vzorce I připraví z čistého (E)-isomeru N-methyl-3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)-propylaminu N-formylací chlóralem a následující redukcí N-formylderivátu hydridem lithnohlinitým v tetrahydrofuranu (Rajšner M. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 34, 1 963, 1969). V tomto případě je dvoustupňová transformace výchozí látky na žádanou látku vzorce I preparativně náročná a zdlouhavá.

Nyní bylo zjištěno, že pro převedení čistého (E)-N-methyl-3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/-thiepin-11-yliden)propylaminu vzorce II



(II)

na čistou látku vzorce I je zcela postačující jednoduchý jednostupňový postup, který spočívá v reduktivní methylaci látky vzorce II formaldehydem a kyselinou mravenčí ve vroucí vodě. Takto získaná base vzorce I se převede neutralizací kyselinou maleinovou na krystalický hydrogenmaleinát, jehož jedinou krystalizací z ethanolu se získá substance tající při 136 až 138 °C, která podle plynové chromatografie obsahuje 99,6 % (E)-isomeru. Ze soli uvolněná base je krystalická a taje při 52 až 54 °C. Neutralizací chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru poskytuje hydrochlorid tající při 227 až 229 °C.

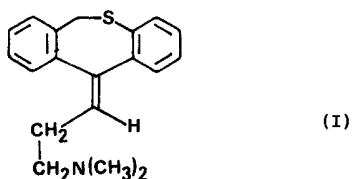
Právě uvedený nový postup přípravy látky vzorce I je předmětem tohoto vynálezu, který zahrnuje též přípravu dosud nepopsaného hydrogenmaleinátu. Podrobnosti provedení reduktivní methylace látky vzorce II na látku vzorce I jsou uvedeny v příkladu, který je samozřejmě pouhou ilustrací možností vynálezu a tyto vyčerpávajícím způsobem nepopisuje. Příprava použité výchozí látky vzorce II byla popsána (Rajšner M. et al., citováno).

K suspenzi 58 g (E)-N-methyl-3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propylaminu ve 110 ml vody se přidá 53 ml 85% kyseliny mravenčí a směs se zahřeje až do vzniku čirého roztoku. Potom se přidá 30 ml 35% vodného roztoku formaldehydu a směs se vaří 18 h pod zpětným chladičem. Zředí se 400 ml vody, za chlazení se zalkalizuje 40% roztokem hydroxidu sodného a base se extrahuje benzenem.

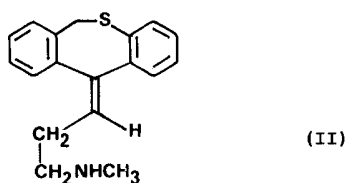
Zpracováním extraktu se získá 57 g (94 %) homogenní base I, jejíž identitu a konfiguraci lze ověřit pomocí ^1H NMR spektra. Neutralizací vypočteným množstvím kyseliny maleinové v ethanolu a přidavkem etheru se získá krystalický hydrogenmaleinát, jehož teplota tání je po jediné krystalizaci z ethanolu konstantní (136 až 138 °C) a který podle plynové chromatografie obsahuje 99,6 % požadované transkomponenty. Rozkladem této soli vodným amoniakem a extrakcí dichlormethanem se získá krystalická base I tající při 52 až 54 °C. Literatura (Rajšner M. et al., citováno) uvádí pro zcela čistou basi I t.t. 53 až 54 °C. Z této base připravený hydrochlorid taje při 227 až 229 °C (ethanol-ether). Literatura (Rajšner M. et al., citováno) uvádí pro zcela čistý hydrochlorid base I t.t. 226 až 227 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy (E)-N,N-dimethyl-3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propylaminu vzorce I



a jeho hydrogenmaleinátu vyznačující se tím, že se čistý (E)-N-methyl-3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propylamin vzorce II



reduktivně methyloje formaldehydem a kyselinou mravenčí ve vroucí vodě, načež se získaná base popřípadě převede neutralizací kyselinou maleinovou na hydrogenmaleinát, který se vyčistí jedinou krystalizací z ethanolu.