



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

225568

(11)

(B1)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 30 09 82
(21) PV 6981-82

(51) Int. Cl.³
C 07 D 337/14

(40) Zveřejněno 24 06 83

(45) Vydáno 30 09 85

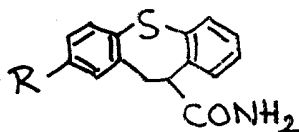
(75)

Autor vynálezu

ŠINDELÁŘ KAREL ing. CSc., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
DLABAČ ANTONÍN MUDr. CSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy 10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karboxamidů

Vynález se týká způsobu přípravy 10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karboxamidů obecného vzorce I,



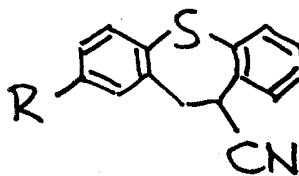
(I)

ve kterém R značí atom vodíku nebo atom chloru.

Látky vzorce I jsou jednak meziprodukty syntesy neurotropně a psychotropně účinných látek, jednak mají samy o sobě terapeuticky použitelnou protikřečovou účinnost. Tak 10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karboxamid (I, R = H), který byl testován ve formě benzenového solvátu, vykázal protikřečovou účinnost v testu maximálního korneálního elektrošoku u myši při střední účinné dávce $PD_{50} = 175$ mg/kg orálně. Současně je tato látka velmi málo jedovatá, protože při orálním podání myším je až do dávky 1 g/kg zcela netoxická. Další látka podle vynálezu, tj.

2-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karboxamid (I, R = Cl), vykázala protikřečovou účinnost v testu pentetrazolových křečí u myši; $PD_{50} = 640$ mg/kg. Také tato látka je při orálním podání myším až do dávky 1 g/kg zcela netoxická. Po obou látkách byla po uvedené vysoké dávce pozorována mírná excitace.

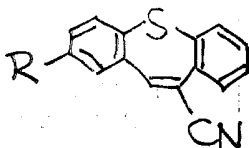
Způsob přípravy látek vzorce I podle tohoto vynálezu spočívá v parciální hydrolyse, resp. hydrataci nitrilů obecného vzorce II,



(II)

ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I. K této hydrolyse dochází při zahřívání uvedených nitrilů s vodně ethanolickými roztoky alkalických hydroxidů, tj. hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného. Jak je uvedeno v příkladu provedení, uplatňuje se tato hydrolysa již při předchozím stupni syntesy,

kterým je redukce nenasycených nitrilů obecného vzorce III,



(III)

ve kterém R značí opět totéž jako ve vzorcích I a II, vroucím vodně ethanolickým roztokem borohydridu sodného. Princip je ovšem týž, protože rozkladným produktem borohydridu sodného v použitém prostředí je hydroxid sodný a jde tedy opět o hydrolysu vodně ethanolickým roztokem alkalického hydroxidu.

Látky podle vynálezu jsou látky nové, v literatuře dosud nepopsané. Jsou to látky krystalické s charakteristickými teplotami tání, jejichž identita byla zajištěna analysami a běžnými spektry. Rovněž výchozí nitrily obecného vzorce II jsou látky nové a jejich příprava je popsána v příkladech provedení.

Příklad 1

10,11-Dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karboxamid (I, R = H). K roztoku 9,8 g dibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitrilu (III, R = H) ve 300 ml ethanolu se přidá roztok 11,9 g borohydridu sodného v 50 ml vody obsahující 0,25 ml 20% hydroxidu sodného a směs se vaří 11 h pod zpětným chladičem. Ethanol se potom odpaří za sníženého tlaku, zbytek se zředí vodou a extrahuje benzenem. Vysušením extraktu síranem hořečnatým a odpařením se získá 10,4 g nehomogenního zbytku, který se krystaluje ze 100 ml benzenu. Získá se 4,41 g (38 %) žádaného amidu ve formě solvátu s benzenem v poměru 3:1, t. t. 169 až 171 °C. Rekrytalizací z benzenu se získá čistá látka tající při 170 až 171 °C. Odpařením matečného louhu se získaná substance extrahuje hexanem a z extraktu se získá krystalisací 1,22 g 10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitrilu (II, R = H) tajícího při 95 až 96 °C. Zpracováním matečných louhů získaný materiál představuje směs amidu I (R = H) a nitrilu II (R = H), kterou lze zpracovat na čistý amid zahříváním s vodně ethanolickým hydroxidem sodným, jak je to popsáno v příkladu 2.

Použitý výchozí dibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitril je novou látkou, kterou lze připravit ze známého 10-bromdibenzo(b,f)thiepinu (J. O. Jílek a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. **32**, 3186, 1967) tímto postupem:

Směs 14,8 g 19-bromdibenzo(b,f)thiepinu, 9,0 g kyanidu měďného a 75 ml dimethylformamidu se míchá a vaří 5 h pod zpětným chladičem. Potom se vlije do 300 ml vychla-

zeného koncentrovaného vodného amoniaku. Produkt se vyextrahuje dichlormethanem, extrakt se promyje 2M-HCl a vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Krystalický zbytek se překrystaluje z 25 ml benzenu. Filtrací a zpracováním matečného louhu se získá 10,0 g (83 %) žádaného produktu tajícího při 133 až 137 °C, který je dostatečně čistý pro další zpracování. Zcela čistá látka se získá krystalisací z benzenu a taje při 136 až 137 °C.

Příklad 2

2-Chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karboxamid (I, R = Cl). Směs 20 g 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitrilu (II, R = Cl), 500 ml ethanolu a 50 ml 20% roztoku hydroxidu sodného se vaří 8 h pod zpětným chladičem. Reakční směs se ponechá přes noc při teplotě místnosti a vyloučený produkt se odsaje, promyje trochou vodného ethanolu a vysuší ve vakuu. Získá se 16 g (75 %) žádaného amidu s t. t. 221 až 223 °C. Rekrytalizací ze směsi benzenu a ethanolu se získá čistá substance tající při 222 až 223 °C.

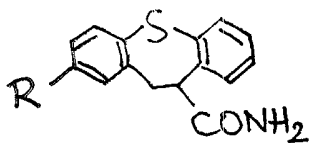
Použitý výchozí 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitril je novou látkou, kterou lze připravit ze známého 10-brom-2-chlordibenzo(b,f)thiepinu (K. Šindelář a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. **42**, 3605, 1977) tímto postupem:

Směs 22,3 g 10-brom-2-chlordibenzo(b,f)thiepinu, 12,5 g kyanidu měďného a 100 ml dimethylformamidu se vaří 4 h pod zpětným chladičem a po částečném ochlazení se vlije do 300 ml konc. vodného amoniaku. Produkt se extrahuje dichlormethanem, extrakt se promyje zředěnou kyselinou solnou a odpaří. Krystalisací zbytku z benzenu a zpracováním matečného louhu se získá 10,8 (58 %) surového 2-chlordibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitrilu (III, R = Cl) tajícího při 156 až 166 °C, který je dostatečně čistý pro další zpracování. Zcela čistá látka se získá rekrytalizací vzorku z ethanolu, t. t. 161 až 168 °C.

K roztoku 9,2 g předešlého nenasyceného nitrilu v 500 ml ethanolu se přidá roztok 6,4 g borohydridu sodného ve 30 ml vody obsahující 3 kapky 20% roztoku hydroxidu sodného a směs se vaří 1 h pod zpětným chladičem. Ethanol se potom odpaří za sníženého tlaku, zbytek se zředí vodou a směs se extrahuje benzenem. Stáním se z benzenového extraktu vyloučí 0,7 g krystalického amidu I (R = Cl) tajícího při 222 až 223 °C. Filtrát se odpaří a zbytek se krystaluje ze směsi benzenu a petroletheru. Vyloučí se 5,0 g (54 %) žádaného 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitrilu tajícího při 113,5 až 115,5 °C. Takto získaná látka je dostatečně čistá pro další zpracování. Vzorek zcela čisté substance se získá rekrytalizací z cyklohexanu, t. t. 114,5 až 116 °C.

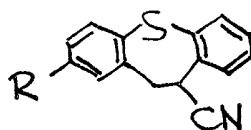
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 10,11-dihydrodibenzo-(b,f)thiepin-10-karboxamidů obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R značí atom vodíku nebo atom chloru, vyznačující se tím, že se nitrily obecného vzorce II,



(II)

ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I, podrobí hydrolyse zředěnými vodně ethanolicnými roztoky alkalických hydroxidů, s výhodou hydroxidu sodného.