



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

247594

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 337/12

(22) Přihlášeno 18 09 85

(21) PV 6642-85

(40) Zveřejněno 12 06 86

(45) Vydáno 16 05 88

(75)

Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., ŠINDELÁŘ KAREL ing. CSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy (E)-2-kyan-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu a jeho soli

Řešení spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem je nový způsob přípravy (E)-2-kyan-11-(3-dimethylamino-propyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu (I) a jeho soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami. Látka I podle vynálezu a její soli mají vlastnosti selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu v některých mozkových strukturách a jsou použitelné v terapii duševních depresí. Podstatou postupu podle vynálezu je selektivní reakce 2-kyandibenzo(b,e)thiepin-11(6H)-onu s 1 mol 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu v tetrahydrofuranu, následující šetrná dehydratace získaného 2-kyan-11-(3-dimethylamino-propyl)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-olu zahříváním s thionylchloridem v pyridinu, čištění získané surové base krystalisací hydrochloridu a převedení čisté base I neutralisací kyselinami na požadované soli.

Vynález se týká způsobu přípravy (E)-2-kyan-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu vzorce I



a jeho solí s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Z Evr. pat. přihlášky 101 234 je známé, že 2-kyan-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin má vlastnosti selektivního inhibitoru zpětného vychytávání serotoninu v některých mozkových strukturách, což je podkladem možnosti jeho terapeutického využití u duševních depresí. Tato přihláška však neřeší otázku geometrické isomerie produktu (vzhledem k přítomnosti dvojné vazby a asymetrické stavbě tricyklického skeletu bylo možno předpokládat existenci (E) (trans)- a (Z) (cis)-isomeru, které se mohou podstatně lišit svou účinností) a podrobně popisuje pouze způsob přípravy látky, která je zřejmě směsí obou isomerů, a to reakcí 2-brom-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu (rovněž směsí isomerů) s kyanidem mědným ve vroucím dimethylformamidu. V popisné části uvádí několik dalších možností přípravy žádané kyanosloučeniny, avšak pro žádnou z těchto možností nejsou uvedeny experimentální podrobnosti ani vlastnosti meziproductů, takže je nutné mít zato, že tyto možnosti nebyly vůbec experimentálně realizovány.

Nyní bylo zjištěno, že 2-kyan-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin ve formě čistého (E)-isometru vzorce I je přípustný preparativně výhodným způsobem, který není zahrnut do předmětu vynálezu citované přihlášky, ani není zmíněn v popisné části této přihlášky. Tento nový způsob je předmětem předloženého vynálezu a spočívá v selektivní reakci 2-kyandibenzo(b,e)thiepin-11(6H)-onu vzorce II



s 1 molem 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu a v následující šetrné kysele katalysované dehydrataci získaného 2-kyan-11-(3-dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-olu vzorce III



V molekule ketonu vzorce II reaguje s Grignardovým činidlem přednostně ketoskupina a při použití nedostatečného množství 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu a při práci v tetrahydrofuranu se získá žádaný aminoalkohol vzorce III v 60 % výtěžku a přibližně 40 % výchozího ketonu vzorce II se tegeneruje; počítáno na konversi je tedy výtěžek této reakce teoretický. Aminoalkohol vzorce III je krystalická látka, která reakcí resultuje přímo v prakticky čistém stavu. K její dehydrataci lze s výhodou použít zahřívání s thionylchloridem v pyridinu a ve výtěžku přes 90 % se získá přímo téměř homogenní base vzorce I. Krystalisace z této base připraveného oxalátu vede potom ve vysokém výtěžku k zcela homogennímu (E)-isomeru a z oxalátu lze alkalizací uvolnit čistou a krystalickou basi vzorce I,

kteřá neutralisací kyselinami poskytuje další soli (hydrochlorid, hydrobromid, hydrogenoxalát ve dvou krystalových modifikacích).

Výchozí látka, tj. keton vzorce II, byla uvedena pouze vzorcem v popisné části citované Evr. pat. přihlášky 101 234, avšak nebyla popsána ani její příprava, ani její vlastnosti. Její příprava je tedy popsána v příkladu. Získává se v dobrém výtěžku reakcí známého 2-bromdibenzo(b,e)thiepin-11(6H)-onu (Protiva M. et al., *Experientia* **18**, 326, 1962; Rajšner M. et al., *Česk. Farm.* **11**, 451, 1962) s kyanidem mědným v hexamethylfosfortriamidu při 150 °C. Je velkou výhodou postupu podle tohoto vynálezu, že tato náročná reakce s kyanidem mědným je ze stadia relativně citlivé olefinické base, jakou je 2-brom-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin, přesunuta do stadia velmi stabilního ketonu vzorce II.

Podrobnosti způsobu přípravy podle vynálezu jsou uvedeny v příkladu, který je ilustrací možností vynálezu, avšak není jeho účelem všechny tyto možnosti vyčerpávajícím způsobem popisovat. Identita všech nových látek, v příkladu popsáných, byla zajištěna jednak analysami, jednak obvyklými spektrálními metodami. Konfigurace konečného produktu vzorce I byla určena na základě ¹H NMR spektra s použitím posunového činidla Eu(FOD)₃d₂₇, tj. tris(1,1,1,2,2,3,3-heptafluor-7,7-dimethyloktan-4,6-dionato)europia-d₂₇.

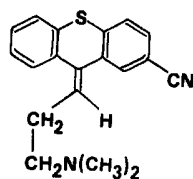
Reakcí 4,8 g 3-dimethylaminopropylchloridu s 1,0 g hořčíku v 30 ml tetrahydrofuranu (nastartování reakce pomocí zrnka jodu a několika kapek 1,2-dibromethanu) se připraví roztok Grignardova činidla (var směsí 1 h do zreagování hořčíku). Po ochlazení na 10 °C se přidá roztok 6,2 g 2-kyandibenzo(b,e)thiepin-11(6H)-onu v 50 ml tetrahydrofuranu a směs se míchá 2 h při teplotě 10 až 20 °C. Potom se rozloží přidávkou 30 ml 20% roztoku chloridu amonného, zředí se směsí etheru, benzenu a ethylacetátu a basický produkt se vytřepe do 100 ml 10% kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze se promyje vodou, prací voda se spojí s kyselým vodným roztokem, který se ihned zalkalísuje vodným amoniakem a base se extrahuje chloroformem. Extrakt se vysuší uhličitánem draselným a odpaří. Získá se 5,0 g (60 %) surového 2-kyan-11-(3-dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-olu, který krystaluje ze směsi benzenu a petroletheru a taje při 162 až 163 °C. Odpařením organické fáze (po extrakci base kyselinou chlorovodíkovou) se regeneruje 2,5 g výchozího ketonu II.

Ke směsi 4,15 g předešlého kyanoaminoalkoholu ve 20 ml pyridinu se přidá 1,3 ml thionylchloridu a směs se zahřívá 5 h na vroucí vodní lázni pod zpětným chladičem. Potom se rozdělí mezi ether a zředěný vodný amoniak, organická fáze se vysuší uhličitánem draselným a odpaří. Získá se 3,8 g (97 %) téměř homogenní olejovité base (E)-2-kyan-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu (I), která se rozpustí v etheru a roztok se neutralisuje roztokem 1,5 g kyseliny oxalové v acetonu. Krystalisací se získá 4,5 g hydrogenoxalátu, který krystaluje z vodného ethanolu a taje při 229,5 až 230,5 °C. Tento oxalát krystaluje ze směsi ethanolu a etheru jako druhá krystalová modifikace tající při 210 až 213 °C. Rozkladem obou modifikací a extrakcí etherem se získá krystalická a homogenní (E)-base I tající při 87,5 až 88,5 °C (cyklohexanpetrolether). Neutralisací této base chlorovodíkem lze připravit buď bezvodý hydrochlorid, t. t. 256 až 258, 5 °C (ethanol) nebo hydrochlorid-hemihydrát, t. t. 250 až 255 °C za rozkladu (95% ethanol). Neutralisací base bromovodíkem v ethanolu se získá hydrobromid tající při 255 až 256 °C (ethanol-ether). Citovaná Evr. pat. přihláška 101 234 uvádí pro hydrobromid t. t. 213 až 215 °C, což naznačuje, že šlo o směs geometrických isomerů.

Výchozí 2-kyandibenzo(b,e)thiepin-11(6H)-on se získá takto: Směs 30,0 g 2-bromdibenzo(b,e)thiepin-11(6H)-onu (literatura citována), 15 g kyanidu mědného a 60 ml hexamethylfosfortriamidu se zahřívá 5,5 h na 150 °C. Po ochlazení se rozdělí třepáním mezi chloroform a zředěný vodný amoniak, směs se odsaje, organická fáze se oddělí, promyje vodou, vysuší uhličitánem draselným a odpaří. Z polokrystalického zbytku se získá krystalisací ze směsi ethanolu a benzenu, včetně zpracování matečných louhů, 16,15 g (65 %) žádaného 2-kyandibenzo(b,e)thiepin-11(6H)-onu, který v čistém stavu taje při 165 až 166,5 °C.

P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob přípravy (E)-2-kyan-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu vzorce I



(I)

a jeho soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami vyznačující se tím, že se 2-kyandibenzo(b,e)thiepin-11(6H)-on podrobí reakci s ekvivalentním množstvím 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu v tetrahydrofuranu, získaný 2-kyan-11-(3-dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-ol se dehydratuje reakcí s thionylchloridem v pyridinu, získaná surová base I se krystaluje ve formě hydrogenoxalátu čímž se odstraní příměs (Z)-isomeru, z čistého (E)-oxalátu se uvolní base a převede neutralisací kyselinami na požadované soli.