



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

225569
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 337/14

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 01 10 82
(21) PV 7009-82

(40) Zveřejněno 24 06 83

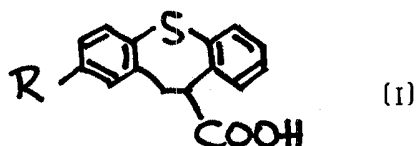
(45) Vydáno 30 09 85

(75)
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., ŠINDELÁŘ KAREL ing. CSc.,
GRIMOVÁ JAROSLAVA MUDr. CSc., PRAHA

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

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

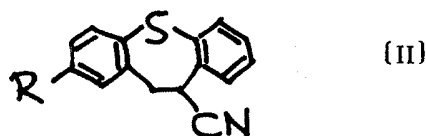


ve kterém R značí atom vodíku nebo atom chlóru.

Látky vzorce I jsou jednak meziprodukty syntesy dalších farmakologicky účinných látek, jednak mají samy o sobě terapeuticky použitelnou protizánětlivou účinnost. Tak kyselina 10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karboxylová (I, R = H) v dávce 200 mg/kg orálně vykazuje statisticky signifikantní inhibiční účinnost vůči adjuvantnímu zánětu u krys. Současně je tato látka relativně málo toxická; orální dávka 1 g/kg je letální pro 80 % myši. Kyselina 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karboxylová (I, R = Cl) v orální dávce 200 mg/kg statisticky signifikantně inhibuje jak kaolinový, tak i adjuvantní zánět u krys. Je ještě méně to-

xická než látka předešlá, protože orální dávka 1 g/kg je letální pouze pro 60 % myši.

Způsob přípravy látek vzorce I podle tohoto vynálezu spočívá v úplné hydrolyse nitrilů obecného vzorce II,



ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I. Tuto hydrolysu lze provést buď alkalicky, za použití 50% roztoku hydroxidu draselného v ethanolu při teplotě varu reakční směsi, nebo kysele, za použití 30 až 70% vroucí kyseliny sírové.

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-karboxylová kyselina (I, R = H). Směs 34 g 10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitrilu, 50 g hydroxidu draselného a 50 ml ethanolu se vaří 5 h za míchání pod zpětným chladičem v lázni o teplotě 135 °C. Po ochlazení se zředí 500 ml vody, roztok se promyje chloroformem a okyslí se kyselinou solnou. Vyloučená kyselina se izoluje extrakcí chloroformem. Roztok se vysuší síranem sodným, chloroform se odpaří a zbylá surová kyselina se přečistí krystalisací z benzenu. Získá se ve výtěžku 17,3 g a taje při 126 až 128 °C. Poměrně nízký výtěžek je zaviněn tím, že část výchozího nitrilu podléhá jen parciální hydrolyse na amid, který se jako neutrální látka odstraní při vymytí alkalického roztoku chloroformem.

Použitý výchozí 10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitril (II, R = H) je látkou novou, 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 10-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 vychlazeného konc. vodného amoniaku. Produkt se extrahuje 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 %) dibenzo-(b,f)thiepin-10-karbonitrilu 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.

K míchanému roztoku 102 g dibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitrilu ve 2,8 l ethanolu se přikape roztok 49,1 g borohydridu sodného ve 200 ml vody obsahující 1,2 ml 20% roztoku hydroxidu sodného. Směs se vaří 1 h pod zpětným chladičem a ethanol se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se zředí vodou a extrahuje se benzenem. Extrakt se promyje 4% roztokem hydroxidu sodného a vodou, vysuší se uhlíčanem draselným, odpaří se za sníženého tlaku a zbytek se krystaluje z ethanolu. Získá se 86,2 g (84 %) 10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitrilu tajícího při 91,5 až 93 °C. Rekrystalisací z ethanolu se získá zcela čistá látka s t. t. 95 až 96 °C.

Příklad 2

2-Chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karboxylová kyselina (I, R = Cl). Směs 4,3 g 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo-(b,f)thiepin-10-karbonitrilu (II, R = Cl), 30 ml vody a 20 ml kyseliny sírové se míchá a vaří 8 h pod zpětným chladičem v lázni o teplotě 150 °C. Po částečném ochlazení se zředí vodou, vyloučená pevná látka se přivede do roztoku přidavkem přebytkového teplého 5% roztoku hydroxidu sodného, nerozpuštěný podíl se odfiltruje (1,2 g příslušného amidu, který i v tomto případě vzniká jako vedlejší produkt), alkalický filtrát se okyslí kyselinou solnou a vyloučený žádaný produkt se izoluje filtrací, promyje se vodou, vysuší a krystaluje z benzenu. Získá se 2,8 g látky (61 %) tající při 181,5 až 183,5 °C.

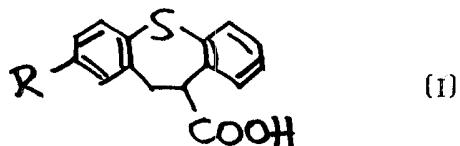
Použitý výchozí 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitril je látkou novou, kterou lze připravit ze známého 10-brom-2-chlordibenzo(b,f)thiepinu (K. Šindelář a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. **42**, 3605, 1977) tímto postupem:

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 tajícího při 156 až 166 °C, který je dostatečně čistý pro další zpracování. Zcela čistá látka se získá rekrystalisací vzorku z ethanolu, t. t. 161 až 168 °C.

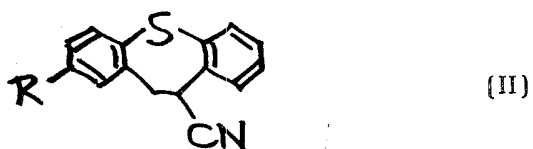
K roztoku 9,2 g předešlého nenasyčeného nitrilu v 500 ml ethanolu se přidá roztok 6,4 g borohydridu sodného ve 30 ml vody obsahující 3 kapky 20% roztoku hydroxidu sodného a směs se vaří 1 h pod zpětným chladičem. Ethanol se potom odpaří za sníženého tlaku, zbytek se zředí vodou a směs se extrahuje benzenem. Stáním se z benzenového extraktu vyloučí 0,7 g příslušného amidu 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 rekrystalisací z cyklohexanu, t. t. 114,5 až 116 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy kyselin 10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karboxylových obecného vzorce I,



ve kterém R značí atom vodíku nebo atom chlóru, vyznačující se tím, že se 10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitrily obecného vzorce II,



ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I, podrobí hydrolyse.

2. Způsob přípravy látek vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použije alkalická hydrolysa, s výhodou 50% roztokem hydroxidu draselného v ethanolu při teplotě varu reakční směsi.
3. Způsob přípravy látek vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použije kyselá hydrolysa, s výhodou 30 až 70% vroucí kyselinou sírovou.