



URAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

223430
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 337/12

(22) Přihlášeno 16 12 81
(21) {PV 9380-81}

(40) Zveřejněno 29 10 82

(45) Vydáno 15 03 86

(75)
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV ing. dr. DrSc., VALENTA VLADIMÍR ing. CSc.,
PRAHA

(54) Derivát 3-[6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-3-yl]propylaminu a jeho soli

1

2

Vynález se týká nového 11-fenyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenzo-(b,e)thiepinu a jeho solí s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami. Látky podle vynálezu jsou antimikrobiálně účinné, snižují krevní tlak normotenzních krys a jsou spasmolytiky působícími jak proti acetylcholinovým, tak i baryumchloridovým kontrakcím hladkých svalů. Uvedené účinky dávají předpoklad pro použití látek podle vynálezu jako léčiv.

CN(C)CCCC1=CC=C(S1)C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C

(I)

Látka I se připraví reakcí 11-fenyl-11-chlor-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu (M. Hori et al., Yakugaku Zasshi **98**, 1195, 1978) s 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridem ve vroucí směsi etheru a benzenu. Touto reakcí se získá směs dvou isomerů, která se rozdělí chromatografií na kysličníku hliníovém. Žádaná báze I je ve směsi látkou polárnější, a proto se eluuje směsí benzenu a petroletheru až po vymytí méně polárního isomeru. Je to látka olejovitá, jejíž rozlišení od méně polárního isomeru umožňuje ^1H -NMR spektrum s typickým signálem při δ 5,20 (s), který odpovídá protonu na uhlíku 11 skeletu. Přítomnosti tohoto protonu naznačuje, že k substituční reakci nedošlo na uhlíku, který nesl eliminovaný atom chloru. K substituci muselo tedy dojít na některém z uhlíků aromatických jader. Struktura I byla přisouzena na základě již uvedeného ^1H -NMR spektra a dále na základě analogie

Příklad

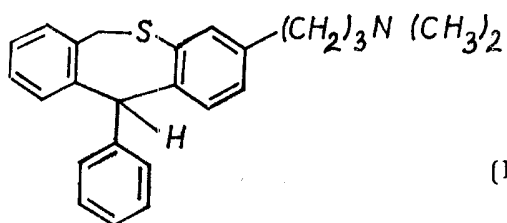
11-fenyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin (I)

K 3,6 g hořčičku pod 36 ml etheru se přidá malá část roztoku 19,5 g 3-dimethylaminopropylchloridu v 18 ml etheru a reakce se nastartuje přidáním zrnka jodu a 0,5 ml 1,2-dibromethanu. Když byla reakce uvedena do chodu, přikape se zbytek roztoku 3-dimethylaminopropylchloridu takovou rychlostí, aby se směs udržovala v mírném varu pod zpětným chladičem. Potom se za míchání přikape během 25 minut roztok 19,5 g 11-fenyl-11-chlor-6,11-dihydrodibenzo-(b,e)thiepinu ve 100 ml benzenu a směs se vaří 3,5 hodiny pod zpětným chladičem. Po ochlazení se zředí 30 ml benzenu a za míchání se přikape 100 ml 10% roztoku chloridu amonného. Vzniklá směs se extrahuje etherem. Organická fáze se oddělí, promyje se vodou a bázičný produkt se z ní převede do vodné fáze protřepáním třikrát s 60 ml 1 M—HCl. Kyselý vodný roztok se zalkalizuje přebytečným 2,5 M—NaOH a uvolněná báze se izoluje extrakcí benzenem. Extrakt se vysuší uhlíčitánem draselným a odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek (21,1 gramu) se rozpustí v malém objemu směsi benzenu a petroletheru 9:1 a roztok se chromatografuje na sloupci 1,2 kg neutrálního kysličníku hlinitého (aktivita II). Elucí uvedenou směsí rozpouštědel a za stálého sledování R_f eluované látky se vymyje nejprve méně polární isomer a potom se eluuje 6,9 g žádané báze I. Tato poskytuje neutralizací kyselinou maleinovou v ethanolu a přidavkem etheru krystalický hydrogenmaleinát, který se po rekrystalizaci ze směsi ethanolu a etheru získá v čistém stavu a taje při 169,5 až 172 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Nový derivát 3-[6,11-dihydrodibenzo-
(b,e)thiepin-3-yl]propylaminu vzorce I

a jeho soli s farmaceuticky nezávadnými
anorganickými nebo organickými kyselina-
mi.



(I)