



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

225570
(11) (B1)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 01 10 82
(21) PV 7010-82

(51) Int. Cl.³
C 07 D 337/14

(40) Zveřejněno 24 06 83

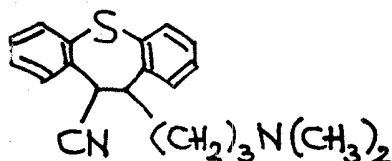
(45) Vydáno 30 09 85

(75)
Autor vynálezu

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

(54) Způsob přípravy stereoisomerních 11-(3-dimethylaminopropyl)- -10, 11-dihydrodibenzo(b, f)-thiepin-10-karbonitrilů a jejich solí

Vynález se týká způsobu přípravy stereo-
isomerních 11-(3-dimethylaminopropyl)-10,
11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitri-
lů vzorce I,

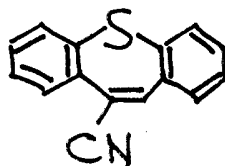


u nichž konfigurace na uhlících 10 a 11 je
cis nebo trans, a jejich solí s farmaceuticky
nezávadnými anorganickými nebo organickými
kyselinami, s výhodou s kyselinou oxalo-
vou.

Látky vzorce I jsou jednak meziprodukty
synthesy dalších farmakodynamicky účin-
ných látek, jednak mají samy o sobě the-
rapeuticky použitelnou antireserpinovou,
mírnou centrálně tlumivou a analgetickou
účinnost. Tak cis-11-(3-dimethylaminopro-
pyl)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-
karbonitril, který byl testován ve formě
hydrogenoxalátu, se vyznačuje mírnou toxi-
citou na myších; střední smrtná dávka LD₅₀

při orálním podání je 460 mg/kg. V orální
dávce 100 mg/kg má signifikantní antire-
serpinový účinek v testu inhibice vzniku
žaludečních vředů u krys. V orální dávce
250 mg/kg má signifikantní antireserpinový
efekt v testu ptosy u myši. Diskoordinální
působení na rotující tyče u myši při orál-
ním podání je vyjádřeno střední účinnou
dávku ED₅₀ = 47,5 mg/kg, po které dochází
k ataxii u 50 % zvířat. Analgetický účinek
u myši v testu podle Haffnera při orálním
podání, PD₅₀ = 62 mg/kg.

Způsob přípravy látek vzorce I podle to-
hoto vynálezu spočívá v reakci dibenzo(b,f)-
thiepin-10-karbonitrilu vzorce II s 3-dime-



thylaminopropylmagnesiumchloridem v te-
trahydrofuranu a v následující hydrolyse
primárně vzniklého 1,4-aduktu. Tímto způ-
sobem se získá směs cis- a trans-isomeru

látky I, která se dělí chromatografií na kysličníku hlinitém a potom krystalisací oxalátu. Převažující částí produktu přísluší konfigurace cis, jak bylo prokázáno pomocí ^1H NMR spektra volné base. Trans-isomer se získá jako minoritní produkt ve výtěžku přibližně 5 % zpracováním matečných louhů.

Oba stereoisomery látky I jsou látky nové, přičemž cis- a trans-base jsou olejovité, a příslušné oxaláty jsou krystalické, charakterisované teplotami tání. Rovněž výchozí nitril vzorce II je nová látka a způsob jeho přípravy je dále popsán.

Reakcí 3,1 g hořčíku s 15,5 g 3-dimethylaminopropylchloridu v 60 ml tetrahydrofuranu (reakce se nastartuje zrnkem jodu a několika kapkami 1,2-dibromethanu), která se dokončí 1 h vařením směsi pod zpětným chladičem, se připraví roztok Grignardova činidla. Při teplotě místnosti a za míchání se k němu přikape během 10 min. roztok 15 g dibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitrilu II v 60 ml tetrahydrofuranu. Směs se vaří 5 h pod zpětným chladičem, potom se ochladí, hydrolysuje se přidavkem 90 ml 10% kyseliny chlorovodíkové a 100 ml vody a vzniklý vodný roztok se promyje etherem. Potom se zalkalísuje konc. vodným amoniakem, směs basí se vyextrahuje etherem, extrakt se vysuší uhlíčitánem draselným a odpaří. Zbytek se chromatografuje na sloupci 500 g neutrálního kysličníku hlinitého (aktivita II). Benzenové a první chloroformové eluáty se odpaří, čímž se získá 18,7 g (91 %) olejovité směsi basí vzorce I. Neutralisací kyselinou oxalovou a krystalisací oxalátu ze směsi vodného ethanolu

a etheru se získá 16,0 g (61 %) hydrogenoxalátu cis-base vzorce I s t. t. 184 až 186,5 °C. Zcela čistá látka se získá další krystalisací ze stejné směsi rozpouštědel a taje při 186 až 189 °C. Rozkladem vzorku tohoto oxalátu vodným amoniakem a extrakcí etherem se získá vzorek čisté olejovité cis-base I, jejíž ^1H NMR spektrum prokázalo uváděnou konfiguraci.

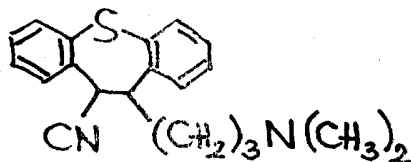
Matečné louhy po oxalátu cis-base se odpaří a zbytek se dále krystaluje ze směsi ethanolu a etheru. Získá se 1,4 g (5 %) odlišného hydrogenoxalátu tajícího při 158 až 159,5 °C, který odpovídá trans-basí I, jak to bylo prokázáno pomocí ^1H NMR spektra vzorku čisté olejovité base z této soli uvolněné.

Výchozí dibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitril (II) je látkou novou, která se připraví 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 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 %) 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.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy stereoisomerních 11-{3-dimethylaminopropyl}-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitrilů vzorce I,



(I)

u nichž konfigurace na uhlících 10 a 11 je cis nebo trans, a jejich solí s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami, s výhodou s kyselinou oxalovou, vyznačující se reakcí dibenzo(b,f)thiepin-10-karbonitrilu s 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridem v tetrahydrofuranu, následující hydrolysou primárně vzniklého 1,4-aduktu, chromatografií vzniklé směsi, neutralisací získané směsi basí farmaceuticky nezávadnými anorganickými kyselinami, s výhodou kyselinou oxalovou a separací stereoisomerních solí frakciovou krystalisací.