



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU 202332

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)
(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 06 10 78
(21) (PV 6508-78)

(11) (B₁)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 337/12
A 61 K 31/38

(40) Zveřejněno 30 04 80
(45) Vydáno 30 04 82

(75)
Autor vynálezu RAJŠNER MIROSLAV ing. CSc.
a PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy obou geometrických izomerů
nového 2-hydroxy-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydro-
dibenzo(b,e)thiepinu

Tento vynález se týká způsobu přípravy obou geometrických izomerů nového 2-hydroxy-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu vzorce I



jakož i jejich soli.

Látky vzorce I jsou výhodnými meziprodukty přípravy farmakodynamicky účinných sloučenin, zvláště látek s antidepresivní účinností.

Způsob přípravy látek vzorce I podle tohoto vynálezu spočívá v demetylací známého 2-methoxy-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu vzorce II.



Tato výchozí látka, která byla popsána Gadiem a spol. (Helv. Chim. Acta 45, 1860, 1962) ve formě oxalátu s t. t. 187 až 189 °C,

je zřejmě směsí geometrických izomerů (cis a trans), ve které — podobně jako v analogických případech (M. Rajšner a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. 34, 1015, 1963, 1969) — silně převládá trans-forma.

Podle způsobu demetylace látky lze získat směsí geometrických izomerů látky vzorce I různého složení, z nichž lze potom krystalizací získat buď čistý trans- nebo cis-isomer vzorce I. Tak při velmi šetrné demetylaci bromidem boritým v chloroformu při teplotě místnosti zůstává konfigurace na dvojné vazbě zcela zachována a získaná báze vzorce I má na dvojné vazbě konfiguraci trans, což lze prokázat průběhem infračerveného spektra v oblasti mimorovinných vibrací C-H vazeb aromatických jader (pás soliterního Ar-H při 883 cm⁻¹ při měření v sirouhlíkovém roztoku). Při demetylaci kyselinou bromovodíkovou v kyselině octové dochází zřejmě alespoň zčásti přechodně k protonaci výchozí látky a po deprotonaci po zředění vodou dochází k vzniku směsi geometrických izomerů látky vzorce I s jiným vzájemným poměrem izomerů než jaký byl v látce vzorce II. Resultuje obtížně dělitelná směs, ze které se však nicméně daří krystalizací izolovat opět čistý trans-isomer, identický s látkou získanou demetylací bromidem boritým. Nejdrastičtější způsobem demetylace je zahřívání látky vzorce II se samotnou 48 % kyselinou bromovodíkovou k varu. V silné míře

se uplatňuje přechodná protonace, jejímž důsledkem je porušení konfigurace na dvojně vazbě. Po zředění vodou dochází k regeneraci dvojně vazby, avšak získaná směs geometrických izomerů má již zcela odlišné složení a její krystalizací se daří izolace cis-izomeru látky vzorce I. Konfiguraci lze opět odvodit z infračerveného spektra (v sirouhlíku), a to z polohy pásu, který koresponduje soliternímu Ar-H. Vlivem interakce s pobočným řetězcem je tento pás při 899 cm^{-1} , tj. ve srovnání s trans-izomerem je silně posunut k vyšší frekvenci.

Vynález zahrnuje všechny tyto způsoby demethylace a představuje tedy způsob přípravy obou geometrických izomerů látky vzorce I. Báze trans-izomeru krystaluje z etanolu a taje při 198 až 200 °C. Poskytuje hydrochlorid, který krystaluje z vodného etanolu a taje při 243 až 245 °C. Báze cis-izomeru krystaluje rovněž z etanolu a taje při 162 až 164 °C.

Další podrobnosti provedení způsobu příprav obou geometrických izomerů látky I podle tohoto vynálezu jsou patrné z dále uvedených příkladů provedení, které jsou však jen ilustrací možností vynálezu a není jejich účelem všechny tyto možnosti vyčerpávajícím způsobem popisovat.

Příklady

1. K roztoku 4,8 g krystalické báze trans-2-metoxy-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu ve 30 ml absolutního chloroformu se během 10 minut přikape při 10 °C roztok 7,4 g bromidu boritého v 10 ml chloroformu a směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Potom se rozloží přikapáním směsi 70 ml vody a 15 ml konc. vodného amoniaku. Míchá se až do rozpuštění vyloučené látky. Potom se chloroformový roztok oddělí a protřepe s přebytečnou 3 % kyselinou solnou. Vodná fáze spolu s vyloučeným olejovitým hydrochloridem se oddělí, zalkalizuje se amoniakem a vyloučená fenolická báze se znovu extrahuje chloroformem. Extrakt se vysuší uhlíčitánem draselným, zfiltruje se uhlím a odpaří ve vakuu. Získá se 2,8 g surového produktu, který stáním rychle kry-

staluje. Krystalizací z etanolu se získá čistá trans-báze I, která taje konstantně při 198 až 200 °C. Její charakterizace infračerveným spektrem je popsána v popisné části. Neutralizací chlorovodíkem ve směsi etanolu a eteru poskytuje krystalický hydrochlorid s t. t. 243 až 245 °C (vodný etanol).

Výchozí krystalická báze vzorce II nebyla v literatuře popsána. Lze ji získat alkalizací známého oxalátu (literatura citována) a izolací extrakcí chloroformem. Krystaluje z petroleteru a taje při 53 až 55 °C.

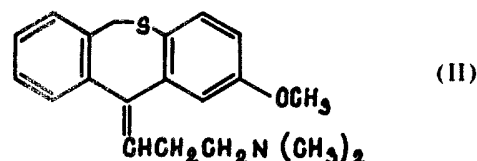
- Směs 2,3 g surové báze 2-metoxy-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu vzorce II, 5 ml kyseliny octové, 3 ml 48 % kyseliny bromovodíkové a 0,05 g fosforanu sodného se vaří 4 hodiny pod zpětným chladičem. Po stání přes noc se zředí vodou, zalkalizuje vodným amoniakem a báze se izoluje extrakcí chloroformem. Extrakt se vysuší síranem sodným a chloroform se odpaří. Ve výtěžku 2,2 g (teoret. výtěžek) se získá olejovitá směs obou geometrických izomerů látky vzorce I. Tato směs se chromatografuje na sloupci 100 g neutrálního kysličníku hlinitého při eluci chloroformem. Po vymytí 0,8 g méně polárních podílů, které obsahují cis-izomer látky vzorce I, se vymyje 1,2 g báze, která krystaluje z etanolu a taje při 195 až 197 °C. Je to trans-báze vzorce I, identická s produktem připraveným podle příkladu 1.
- Směs 4,5 g oxalátu trans-2-metoxy-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu a 15 ml 48 % kyseliny bromovodíkové se zahřívá 3 hodiny pod zpětným chladičem na lázni o teplotě 120 °C. Po ochlazení se zředí vodou, zalkalizuje hydroxidem amonným a extrahuje chloroformem. Extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří. Získá se 2,5 g amorfni báze, ve které převládá méně polární látka než trans-báze vzorce I. Látka krystaluje z etanolu a po rekrystalizaci taje konstantně při 162 až 164 °C. Je to cis-báze látky vzorce I, jejíž charakterizace infračerveným spektrem je uvedena v popisné části.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy obou geometrických izomerů nového 2-hydroxy-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu vzorce I



jakož i jejich soli, vyznačující se tím, že se 2-metoxy-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin vzorce II



demetyluje a získané báze vzorce I se popřípadě převedou neutralizací anorganickými nebo organickými kyselinami na soli.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se trans-báze vzorce II demetyluje bromidem boritým v chloroformu při teplotě místnosti a krystalizací produktu se získá čistá trans-báze vzorce I.
3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že

se surová báze vzorce II demetyluje varem se směsí 48 % kyseliny bromovodíkové a kyseliny octové a chromatografií a krystalizací produktu se získá čistá trans-báze vzorce I.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se oxalát trans-báze vzorce II demetyluje zahříváním s 48 % kyselinou bromovodíkovou na 120 °C a krystalizací produktu se získá čistá cis-báze vzorce I.