



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

224 925

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 21 05 82
(21) PV 3775 - 82

(51) Int. Cl. C 07 D 337/12

(40) Zveřejněno 27 05 83
(45) Vydáno 01 11 84

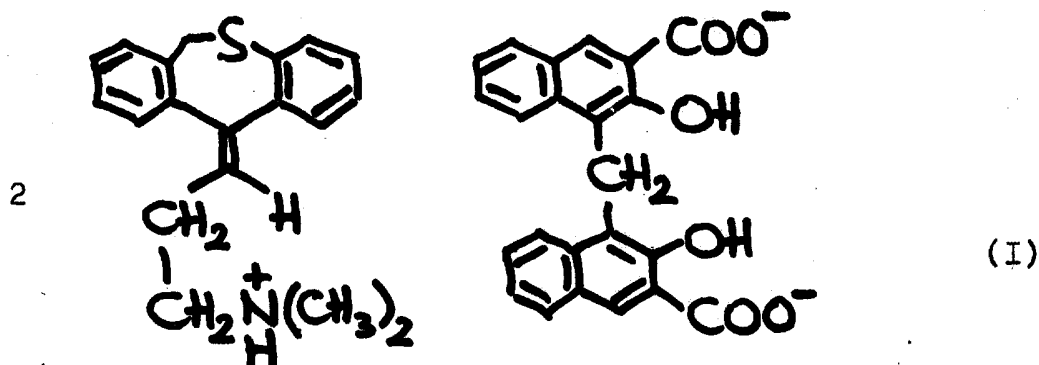
(75)
Autor vynálezu

RAJŠNER MIROSLAV ing., CSc.,
PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

(54)

E-11-(3-Dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydro-
DIBENZO [b,e] thiepin [4,4'-metylenbis(3-hydroxy-
2-naftoát)]

Vynález se týká E-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin[4,4'-metylenbis(3-hydroxy-2-naftoátu)] vzorce I



Látka vzorce I je novou solí base E-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepinu, známého pod generickými názvy prothiaden, dothiepin, resp. dosulepin. Soli této base se vyznačují vynikající antidepresivní účinností, při čemž hydrochlorid je v široké míře používán v terapeutické praxi (Metyšová J., Metyš J., Votava Z.: *Arzneim.-Forsch.* 13, 1039, 1963; Rees J.A., Marsh B.D.: 9th Congr. CIMP, Paříž, červenec 1974; *J. Pharmacol. Paris* 5, Suppl. 2, 84, 1974; *Int. Pharmacopsychiat.* 10, 54, 1975). Jistou nevýhodou ve vodě výborně rozpustného hydrochloridu je jeho ^{chut}hořkáva lokálně anestetické působení při styku s ústní sliznicí.

Nyní bylo zjištěno, že tyto nepříznivé vlastnosti nemá sůl jmenované base s kyselinou 4,4'-metylenbis(3-hydroxy-2-naftoovou), která je známa též jako kyselina pamoová nebo embonová (viz *The Merck Index*, 9. vyd., str. 908, 1976). Tato sůl, která je tvoře-

na dvěma molekulami base a jednou molekulou kyseliny je ve vodě minimálně rozpustná, je prakticky bez chuti a nepůsobí místní znecitlivění. Při tom je výborně resorbována ze zažívacího traktu a tudíž vhodná k přípravě lékových forem prothiadenu pro orální použití.

Sůl vzorce I lze v principu připravit neutralizací base kyselinou. Vzhledem k tomu, že však jsou obě tyto látky nerozpustné ve vodě a produkt, tj. výsledná sůl, je rovněž nerozpustná, představuje přímá neutralisace určitý technický problém. Z toho důvodu je lépe použít podvojně reakce předem připraveného roztoku sodné soli kyseliny 4,4'-methylenbis(3-hydroxy-2-naftoové) s vodným roztokem hydrochloridu E-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepinu. Žádaná sůl vzorce I se vyloučí jako mikrokrytalická sraženina, která se odsaje, promyje vodou a vysuší. Podle analýsy má uvedené složení.

Příprava látky vzorce I se tedy provede takto: Mícháním roztoku 1,6 g hydroxidu sodného ve 120 ml se 7,8 g kyseliny 4,4'-methylenbis(3-hydroxy-2-naftoové) se připraví roztok sodné soli. Zfiltruje se a filtrát se za prudkého míchání zvolna přidá k roztoku 13,2 g hydrochloridu E-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepinu (Rajšner M., Protiva M.: Česk.Farm. 11, 404, 1962; Rajšner M., Svátek E., Metyšová J., Protiva M.: Collect.Czech.Chem.Comm. 34, 1963, 1969). Vyloučená sůl vzorce I se po 30 min stání odsaje, promyje se vodou a vysuší ve vakuu. Získá se 15,0 g (76 %) monohydrátu soli I obsahující na 1 molekulu kyseliny 2 molekuly base. Produkt taje při 170 °C, při čemž počíná jihnout od 128 °C.

E-11-(3-Dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]-thiepin [4,4'-methylenbis(3-hydroxy-2-naftoát)] vzorce I

2

