



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

247593

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 337/12

(22) Přihlášeno 18 09 85

(21) PV 6641-85

(40) Zveřejněno 12 06 86

(45) Vydáno 16 05 88

(75)

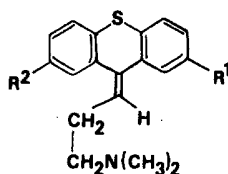
Autor vynálezu

ŠINDELÁŘ KAREL ing. CSc., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy čistých (E)-isomerů 2-kyan- a 9-kyanderivátu
11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu
a jejich solí

Řešení spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem je způsob přípravy čistých (E)-isomerů 2-kyan- a 9-kyanderivátu 11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu a jejich solí s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami. Látky podle vynálezu mají vlastnost selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu v některých mozkových strukturách a jsou použitelné v terapii duševních depresí. Podstatou postupu podle vynálezu jsou reakce čistých (E)-isomerů 2-bromderivátu 11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu s kyanidem mědným v hexametylfosfortriamidu při 150 °C.

Vynález se týká způsobu přípravy čistých (E)-isomerů 2-kyan- a 9-kyanderivátu 11-(3-dimethylaminopropyliden)-6, 11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu obecného vzorce I



(I)

ve kterém jeden ze substituentů R^1 a R^2 značí kyanoskupinu a druhý značí atom vodíku, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Zprávy o 3-kyanderivátu antidepressiva imipraminu (kyanopramin, Ro 11-2465), jako o selektivním inhibitoru zpětného vychytávání serotoninu v některých mozkových strukturách (Haefely W. et al., 11. CINF kongres, Vídeň, červenec 1987, souhrny str. 96; Burkard W.P., Eur.J.Pharmacol. 61, 409, 1980) a v krevních destičkách (Lenahan T. et al., Arch.Int. Pharmacodyn. Ther. 249, 147, 1981) a zvláště první klinické zprávy o jeho terapeutickém efektu u duševních depresí (Omer L.M.O. et al., 13. CINF kongres, Jerusalema, červen 1982, souhrny str. 545; Hormazabal L. et al., Psychopharmacology 86, 205, 1985) vyvolaly zájem o analogické kyanderiváty jiných tricyklických antidepressiv, v první řadě prothiadenu. Prothiaden, označený v literatuře též jako "dosulepin" nebo "dothiepin" je chemicky (E)-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin, v praxi používaný ve formě hydrochloridu (Čs.pat. 105 590 Rajšner M. et al., Collet.Czech.Chem.Comm. 34, 1963, 1969; Vencovský E., Peterová E., Česk.Psychiat. 58, 327, 1962).

Zatím co molekula imipraminu je symetrická, je molekula prothiadenu díky atomu síry v prostředním kruhu - asymetrická a tak kyanopraminu odpovídají dva kyanoderiváty prothiadenu, vyjádřené obecným vzorcem I, tj. 2-kyanderivát Ia (I, $R^1 = \text{CN}$, $R^2 = \text{H}$) a 9-kyanderivát Ib (I, $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CN}$). Extracyklická dvojná vazba v molekule prothiadenu situaci ještě komplikuje, protože podmiňuje možnost existence látek Ia a Ib ve dvou geometrických isomerech: (E) (= trans) a (Z) (= cis). Jako kritérium pro označování geometrických isomerů (E) a (Z) je brána v úvahu výhradně vzájemná poloha atomu síry a základního substituentu (pobočného řetězce) na olefinickém uhlíku; je tedy úmyslně zcela opomíjena poloha substituentu, tj. kyanoskupiny na jádře.

Zájem o kyanderiváty prothiadenu Ia a Ib je dokumentován Evr.pat.přihl. 101 234, kde je popsána příprava obou látek Ia a Ib a pro oba je potvrzena předpokládaná vlastnost selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu v kůře krysího mozku a tudíž vlastnost potenciálních antidepressiv nového typu. Popisovaný způsob přípravy spočívá v reakci 2- nebo 9-bromderivátů prothiadenu obecného vzorce I (jeden ze substituentů R^1 a R^2 značí atom bromu a druhý atom vodíku) s kyanidem měďným ve vroucím dimethylformamidu. Získané surové produkty se chromatografují na kyslíčnicku hlinitém a eluované surové a necharakterizované base se převádějí na krystalické hydrobromidy.

Citovaná Evr.pat.přihl. 101 234 představuje nedokonalé a neúplné řešení problému syntesy 2- a 9-kyanderivátů prothiadenu (Ia a Ib) zejména ve dvou směrech: (1). V popise se sice uvádí, že vynález zahrnuje oba geometrické isomery (E) i (Z) látky Ia, avšak ve skutečnosti tato otázka není vůbec řešena, produkty jsou patrně směsí obou těchto isomerů a problém jejich separace zřejmě nebyl vyřešen. Pokud jde o látku Ib, tato není zahrnuta do předmětu citovaného vynálezu a o jejích geometrických isomerech není ani zmínka v obecné části (2). Pro reakce obou isomerních 2- a 9-bromderivátů prothiadenu s kyanidem měďným ve vroucím dimethylformamidu není uvedena výtěžnost. Při reprodukci popsaného postupu bylo zjištěno, že tato výtěžnost je velmi nízká a pohybuje se mezi 10 a 15 %.

Postup podle citované přihlášky je tedy preparativně velmi nevýhodný a pro práci ve větším měřítku vysloveně nevhodný.

Nyní předkládaný vynález řeší oba nedostatky citované Evr.pat.přihl. 101 234.

(1) Příprava čistých (E)-isomerů 2-kyan- a 9-kyanderivátů prothiadenu (Ia a Ib) vychází z čistých (E)-isomerů 2-brom- a 9-bromderivátů prothiadenu. Separace geometrických isomerů byla tedy posunuta do stadia bezprostředních precursorů konečných látek a byla provedena krystalizací solí. V případě obou konečných produktů (Ia a Ib) byly v krystalickém stavu přípravy též base, což umožnilo jejich spektrální charakterisaci; k přisouzení E-konfigurace došlo na základě ^1H NMR spekter - zčásti za použití posuvného činidla $\text{Eu}(\text{FOD})_3\text{-d}_{27}$ tris(1,1,1,2,2,3,3,3-heptafluor-7,7-dimetyloktan-4,6-dionato)europia- d_{27} . (E)-Isomery tvoří převážně složku směsí, které resultují kysele katalysovanou dehydrací 2- a 9-brom-11-(3-dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-olu. (E)-Isomery konečných produktů Ia a Ib korespondují svou konfigurací na dvojné vazbě terapeuticky osvědčenému a komerčně uváděnému prothiadenu (tj. dothiepinu).

(2) Problém nízké výtěžnosti konverse bromderivátů na kyanderiváty reakcí s kyanidem mědným, který je základním nedostatkem postupu podle Evr.pat.přihl. 101 234, byl vyřešen použitím hexametylfosfortriamidu jako reakčního media místo dimetylformamidu. Výtěžky konverse se zvýšily na 80 až 95 % a postup se tím stal technicky reálný. Reakční teplota je přitom 150 °C.

Podrobnosti postupu přípravy čistých (E)-isomerů 2-kyan a 9-kyanderivátu 11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu a jejich solí jsou dále demonstrovány v příkladech provedení, jejichž účelem je naznačit možnosti provedení postupu podle vynálezu, avšak ne tyto možnosti vyčerpávajícím způsobem popisovat.

P ř í k l a d 1

(E)-2-Kyan-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin (Ia)

Postupem podle literatury (Protiva M.et al., *Experientia* 18, 326, 1962; Rajšner M.et.al., *Česk.Farm.* 11, 451 1962) se získá reakcí 91,6 g 2-bromdibenzo(b,e)thiepin-11(6H)-onu s přebytečným 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridem v tetrahydrofuranu 103 g (88 %) surového 2-brom-11-(3-dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-olu. Ten se dehydratuje rovněž podle uvedené literatury 40 min varem s 1 litrem 20% kyseliny sírové a zpracováním směsí se získá olejovitá směs (E)- a (Z)-2-brom-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu. Tato směs (91,3 g) se rozpustí v etanolu a roztokem chlorovodíku v etheru se vyloučí surový hydrochlorid (72,5 g), který je rovněž směsí (E)- a (Z)-isomeru.

Krystalizací ze směsi etanolu a etheru a postupným odpařováním matečných louhů a krystalizací 2. a 3. produktu ze směsi etanolu a etheru se získá celkem 55,5 g (62 %) prakticky čistého hydrochloridu (E)-isomeru 2-brom-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu, který taje při 260 až 261 °C. Odpařením matečného louhu po 3. produktu a krystalizací odparku z etanolu se získá 1,84 g (2,5 %) hydrochloridu (Z)-isomeru 2-brom-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu, který taje při 215 až 222 °C. Rozkladem čistého hydrochloridu (E)-isomeru vodným amoniakem a extrakcí etherem se získá čistá krystalická base (E)-2-brom-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu, která krystaluje ze směsi cyklohexanu a petroletheru a taje při 64 až 68 °C. Podobně se rozkladem hydrochloridu (Z)-2-brom-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu získá příslušná (Z)-base, která však je olejovitá. Srovnání ^1H NMR spekter prokázalo (E)-konfiguraci pro minoritní isomer.

Z 10,1 g hydrochloridu (E)-2-brom-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)-thiepinu se uvolní vodným amoniakem base a izoluje se extrakcí benzenem. Po odpaření benzenu se (E)-base rozpustí ve 20 ml hexametylfosfortiamidu, přidá se 5,0 g kyanidu měďného a směs se za míchání v dusíkové atmosféře zahřívá 14 h na 150 °C. Rozdělí se třepáním mezi 15% vodným amoniak a směs benzenu a etheru 1:1, zfiltruje se, organická fáze se promyje vodou, vysuší uhlíčitane draselným a odpaří. Zbylá surová base se rozpustí v etheru a etherickým roztokem chlorovodíku se převede na hydrochlorid. Získá se 8,3 g (95 %) hydrochloridu (E)-2-kyan-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu (Ia), který je po jediné krystalizaci z etanolu čistý a taje při 256 až 258,5 °C. Rozkladem 20% roztokem hydroxidu sodného a extrakcí etherem se získá čistá, krystalická (E)-base Ia tající při 87,5 až 88,5 °C (cyklohexan-petrol-ether). Tato base poskytuje další soli: hydrochlorid-hemihydrát, t. t. 250 až 255 °C za rozkladu; hydrobromid, t. t. 255 až 256 °C (citovaná Evr.pat.přihl. 101 234 uvádí pro hydrobromid t. t. 213 až 215 °C za rozkladu; jde tedy zřejmě o směs geometrických isomerů); hydrogenoxalát modifikace I, t. t. 210 až 213 °C (etanol-ether); hydrogenoxalát modifikace II, t. t. 229,5 až 230,5 °C (vodný etanol).

P ř í k l a d 2

(E)-9-Kyan-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzol(b,e)thiepin (Ib)

Reakcí 3,4 g hořčíku se 17,1 g 3-dimethylaminopropylchloridu v 45 ml vroucího tetrahydrofuranu se připraví roztok Grignardova činidla (reakce se nastartuje zrnkem jodu a 0,3 ml 1,2-dibrometanu a příprava činidla se končí vařením směsi 3 h pod zpětným chladičem, během kterého vejde veškerý hořčík do roztoku). Po ochlazení roztoku činidla na 10 °C se za míchání během 30 min přikape roztok 28,3 g 9-bromdibenzo(b,e)thiepin-11(6H)-onu ve 125 ml tetrahydrofuranu; teplota se udržuje při 10 až 15 °C a po přikapání se míchá ještě 30 min při teplotě místnosti. Potom se znovu ochladí a za míchání se rozloží roztokem 29 g chloridu amonného ve 110 ml vody. Organická vrstva se oddělí, vodná se extrahuje třikrát 150 ml etheru a organické podíly se spojí a odpaří. Ke zbytku se přidá 250 ml 20% kyseliny sírové, ze suspenze se neutrální podíl odstraní extrakcí etherem a vodná fáze s vyloučeným sulfátem se za míchání vaří 40 min pod zpětným chladičem. Po ochlazení se zalkalísuje 40% roztokem hydroxidu sodného a surová base se izoluje extrakcí chloroformem. Extrakt se vysuší uhlíčitane draselným a odpaří. Zbytek (23,8 g) je olejovitá směs (E)- a (Z)-base 9-brom-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu, která se rozpustí ve 140 ml etheru a působením přebytku roztoku chlorovodíku v etheru se připraví neostře tající hydrochlorid (28,6 g t. t. 132 až 174 °C), který je opět směsí (E)- a (Z)-isomeru. Dvojnásobnou krystalizací ze směsi etanolu a etheru se získá 6,5 g hydrochloridu čistého (E)-isomeru 9-brom-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu, t. t. 182,5 až 185,5 °C. Spojené matečné louhy se ve vakuu odpaří do sucha, vodným amoniakem se uvolní base a izoluje extrakcí chloroformem. Odpařením se získá 18,1 g směsi basí, která se rozpustí v 50 ml acetonu a roztok se neutralisuje přidávkou roztoku 6,1 g dihydrátu kyseliny oxalové v 25 ml acetonu.

Stáním se vyloučí 20,5 g oxalátu (t. t. 198 až 203 °C), který je opět směsí (E)- a (Z)-isomeru. Dvojnásobnou krystalizací ze směsi 80% vodného etanolu se získá 13,2 g homogenního hydrogenoxalátu (E)-9-brom-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu, t. t. 109 až 211,5 °C. Spojené matečné louhy se opět odpaří ve vakuu do sucha, vodným amoniakem se uvolní směs basí a izoluje extrakcí etherem. Vysušený a zahuštěný extrakt se neutralizuje roztokem kyseliny maleinové v etheru. Vyloučený maleinát je zprvu olejovitý; etherická fáze se odstraní dekantací a zbylý olej krystalizuje po přidání acetonu. Vyloučí se 2,8 g prakticky homogenního hydrogenmaleinátu (E)-9-brom-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu, který po rekrystalizaci z etanolu je zcela čistý a taje při 186 až 189 °C. Odpařením acetonového matečného louhu se získá 2,3 g sklovitého hydrogenmaleinátu, který krystalizací z etanolu poskytne 0,62 g homogenního hydrogenmaleinátu (Z)-9-brom-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu. Který taje při 152,5 až 154 °C. Z obou čistých isomerních hydrogenmaleinátů uvolněné base jsou olejovité, avšak jejich ¹H NMR spektra potvrzují homogenitu a pro převažující produkt (E)-konfiguraci a pro monoritní (Z)-konfiguraci.

Celkový výtěžek na (E)-isomeru činí 52 % a na (Z)-isomeru 1,5 %.

Směs 5,65 g čisté (E)-base 9-brom-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)-thiepinu, 3,3 kyanidu mědného a 15 ml hexametylfosfortriamidu se zahřívá za míchání 14 h v dusíkové atmosféře na teplotu 150 °C (teplota lázně). Po ochlazení se směs zředí 200 ml směsí 1:1 benzenu a etheru a protřepe se se 100 ml zředěného vodného amoniaku. Po filtraci směsi se organická fáze promyje vodou, vysuší uhličitánem draselným a odpaří. Zbytek (3,9 g tj. 81 %, prakticky čisté olejovité (E)-base) se rozpustí v etheru a přidavkem roztoku 1,7 g dihydrátu kyseliny oxalové v acetonu se vyloučí 4,95 g homogenního hydrogenoxalátu (E)-9-kyan-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu, který krystaluje ze směsi vodného etanolu a etheru jako monohydrát a taje při 99,5 až 101,5 °C.

Rozkladem vodným amoniakem a extrakcí etherem se získá krystalická base (E)-9-kyan-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu (Ib), která krystaluje z cyklohexanu a taje při 117,5 až 119 °C. Její ¹H NMR spektrum potvrzuje (E)-konfiguraci.

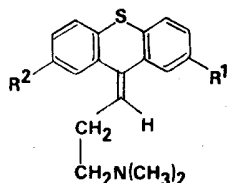
Použitý výchozí 0-bromdibenzo(b,e)thiepin-11(6H)-on byl sice popsán v citované Evr.pat. přihl. 101 234, avšak autoři tohoto vynálezu použili poněkud jiných podmínek a pro meziprodukty našli poněkud odlišné vlastnosti a proto je příprava uvedeného ketonu ze známého 6-bromftalidu (Teppema T., Rec.Trav.Chim.Pays-Bas 42, 47, 1923; 46, 665, 1927) dále popsána:

Rozpouštěním 3,45 g kovového sodíku v 50 ml etanolu se připraví roztok ethoxidu sodného, ochladí se na 40 °C a za míchání se přikape 16,5 g thiofenolu (během 5 min). Potom se přidá 31,9 g 6-bromftalidu a směs se vaří 4 h pod zpětným chladičem. Po stání přes noc se přidá 100 ml vody, čímž se rozpustí vyloučená sodná sůl produktu, roztok se ochladí a za míchání se zvolna okyselí přikapáním 14 ml kyseliny chlorovodíkové. Po 2 h stání se dosahuje, promyje vodou a překrystaluje ze směsi 75 ml etanolu a 10 ml vody. Získá se 38,2 g (79 %) prakticky čisté kyseliny 5-brom-2-(fenylthiometyl)benzoové, t. t. 141 až 146 °C. Jedinou krystalisací vzorku z vodného etanolu se získá zcela čistá substance tající při 145 až 148 °C.

Ze 115 g oxidu fosforečného a 75 ml kyseliny fosforečné se připraví kyselina polyfosforečná (4 h zahřívání na 120 °C), přidává se 37,4 g předešlé kyseliny a směs se míchá 2 h při 120 °C. Po částečném ochlazení se rozloží nalitím do 650 g směsi ledu a vody a produkt se extrahuje dvakrát 250 ml benzenu. Extrakt se promyje 5% roztokem hydroxidu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek, který zvolna krystalicky tuhne se překrystaluje z etanolu. Tímto způsobem a zpracováním matečného louhu se získá celkem 28,6 g (81 %) čistého 9-brom-dibenzo(b,e)thiepin-11(6H)-onu, který taje při 97 až 99 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy čistých (E)-isomerů 2-kyan- a 9-kyanderivátu 11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu obecného vzorce I



2-brom- a 9-bromderivátu 11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu s kyanidem mědným nyznačující se tím, že se jako výchozích látek použije čistých (E)-isomerů 2-brom- a 9- bromderivátu 11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu a reakce se provedou v hexametylfosfortriamidu při 150 °C, načež se získané čisté (E)-base vzorce I převedou neutralisací kyselinami na soli.