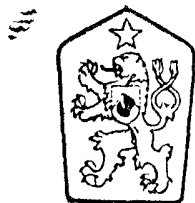


ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

243588
(11) (B1)

(22) Přihlášeno 24 01 85
(21) (PV 514-85)

(40) Zveřejněno 17 09 85

(45) Vydáno 15 11 87

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 295/18

(75)

Autor vynálezu

ČERVENÁ IRENA ing. CSc.; JÍLEK JIŘÍ RNDr. DrSc.;
PROTIVA MIROSLAV ing. dr. DrSc.; POMYKÁČEK JOSEF, PRAHA

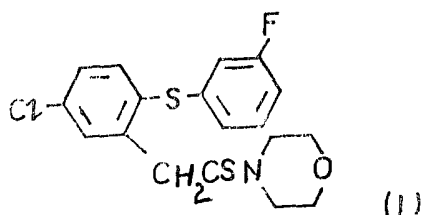
(54) Způsob přípravy nového thiomorfolidu kyseliny
[2-(3-fluorfenylthio)-5-chlorfenyl]octové

1

2

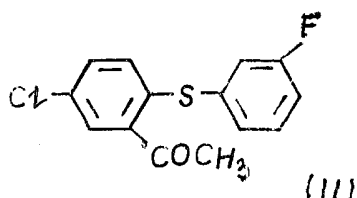
Řešení spadá do oboru syntesy léčiv. Jeho předmětem je způsob přípravy nového thiomorfolidu kyseliny [2-(3-fluor-fenyl-thio)-5-chlorfenyl]octové (I), který je meziproduktem výroby psychotropních a neurotropních léčiv. Způsob přípravy spočívá v reakci 2-(3-fluorfenylthio)-5-chloracetonu (II) se sírou a vroucím morfolinem, použitým ve 200 až 300 % přebytku.

Vynález se týká způsobu přípravy nového thiomorfolidu kyseliny [2-(3-fluorfenylthio)-5-chlorfenyl]octové vzorce I



Látka vzorce I je meziproduktem výroby psychotropně a neurotropně účinných léčiv a proto je technicky významná. V literatuře zatím nebyla popsána.

Způsob přípravy látky I podle tohoto vynálezu spočívá v aplikaci Willgerodtovy reakce v Kindlerově modifikaci [Kindler K., Justus Liebigs Ann. Chem. **431**, 193, 222, 1923] na 2-(3-fluorfenylthio)-5-chloracetofenon vzorce II



V praxi se tedy příprava látky vzorce I provede reakcí látky vzorce II se sírou a přebytečným morfolinem při teplotě varu reakční směsi. Morfolin se použije ve 200 až 300% přebytku a pracuje se při teplotě lázně 150 °C. Po skončené reakci se reakční směs rozpouští ve větším množství organického rozpouštědla, nerozpustné podíly se odstraní filtrací, roztok se promyje vodou a zředěnou kyselinou solnou za účelem odstranění přebytečného morfolinu, odpaří se a zbytek se krystaluje z ethanolu. Jako organického rozpouštědla se použije ethanolu a po jeho odpaření etheru, nebo přímo benzenu či chloroformu. Výťažnost postupu podle použité modifikace činí 58 až 75 %. Produkt je krystalická látka tající v čistém stavu při 111 až 112 °C. Jeho identita byla zajištěna analýzou a spektry. Výchozí látka vzorce II zatím nebyla v literatuře popsána a její příprava je proto uvedena v 1. příkladu provedení. Dále uvedené příklady mají za účel popsat podrobnosti způsobu přípravy látky vzorce I podle tohoto vynálezu a ilustrovat možnosti vynálezu. Není jejich účelem limitovat možnosti vynálezu na případy uvedené ani vyčerpávajícím způsobem všechny možnosti popsat.

Příklad 1

Směs 40,9 g 2-(3-fluorfenylthio)-5-chloracetofenonu, 9,4 g síry a 43 g morfolinu se za míchání zahřívá nejprve 1 h v lázni o teplotě 120 až 140 °C a potom se vaří 10 h

pod zpětným chladičem při teplotě lázně 140 až 160 °C. Po ochlazení se směs rozpustí v 250 ml ethanolu, zfiltruje se s aktivním uhlím a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek (68,2 g) se rozpustí v 1 100 ml etheru a roztok se postupně vždy několikrát promyje 2% roztokem hydroxidu sodného, vodou, zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a znovu vodou. Vysuší se síranem sodným, zfiltruje se přes vrstvu silikagelu a aktivního uhlí a žlutý filtrát se odpaří. Zbytek (43,2 g) se krystaluje ze 60 ml vroucího ethanolu; získá se 32,4 g (58 %) produktu I tajícího při 99 až 108 °C, který je dostatečně čistý pro další zpracování. Další krystalizací z ethanolu lze připravit zcela čistou látku tající při 111 až 112 °C.

Použitý výchozí 2-(3-fluorfenylthio)-5-chloracetofenon (II) je látkou, která ještě v literatuře nebyla popsána. Lze jej získat z popsanych výchozích látek tímto postupem:

Ke směsi 32,5 g 2-fluorothiofenolu [Rajšner M., Protiva M., Collect. Czech. Chem. Commun. **32**, 2021, 1967] a 45 g 2,5-dichloracetofenonu [Rajšner M. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. **43**, 1276, 1978] se přidá 1,1 g práškovité mědi a 56 g uhlíkatu draselného. Směs se za míchání zahřívá v lázni o teplotě 140 až 160 °C po dobu 3,5 h. Po ochladnutí na 50 °C se směs extrahuje 100 ml benzenem, nerozpuštěné podíly se odsají a promyjí benzenem. Odpařením benzenového extraktu se získá 68,1 g odparku, který se rozpustí ve 300 ml horkého ethanolu. Roztok se zfiltruje s aktivním uhlím, filtrát se zahustí za sníženého tlaku na celkový objem 120 ml a ponechá se krystalovat stáním při teplotě místnosti po dobu 12 h. Získá se 38,1 g (54 %) látky II tající při 48,5 až 52 °C a dostatečně čistě pro další zpracování. Rekrystalizací z ethanolu se získá analytický produkt s t. t. 53 až 54 °C.

Příklad 2

Směs 64,5 g 2-(3-fluorfenylthio)-5-chloracetofenonu (II), 14,8 g síry a 68 g morfolinu se za míchání zahřívá pod zpětným chladičem 1 h v lázni o teplotě 120 °C a potom 9 h v lázni o teplotě 150 °C. Po částečném ochlazení se reakční směs zředí 500 ml benzenem a postupně se promývá 400 ml vody, 400 ml 1,5 M HCl a znovu vodou. Suší se uhlíkatem draselným a filtruje se s 5 g aktivního uhlí přes vrstvu 50 g silikagelu. Promyje se etherem. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku, zbytek (77 g) se rozpustí v 95 mililitrech horkého ethanolu a ponechá krystalovat; 63 g (74 %), t. t. 102 až 106 °C.

Příklad 3

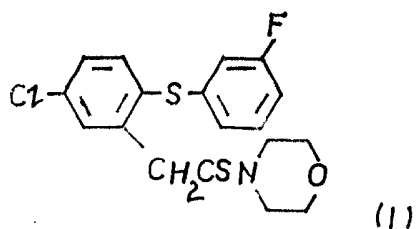
Směs 175 g 2-(3-fluorfenylthio)-5-chloracetofenonu (II), 40,2 g síry a 185 g morfolinu se zahřívá pod zpětným chladičem 1 h v lázni na 120 °C a potom 10 h za mí-

chání v lázni o teplotě 150 až 155 °C. Po částečném ochlazení se zředí 1,5 l chloroformu a postupně se promývá 1 000 ml vody, dvakrát 750 ml 1,5 M HCl a znovu 1 000 ml vody. Suší se 85 g uhličitanu draselného a

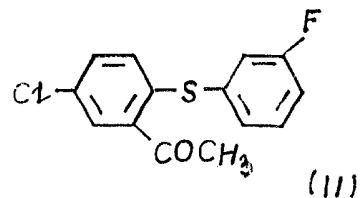
po přidání 15 g aktivního uhlí se filtruje přes vrstvu 135 g silikagelu. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a zbytek (235 g) se krystaluje z 275 ml ethanolu; 177 g (74 %) látky I, t. t. 100 až 105 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy nového thiomorfolidu kyseliny [2-(3-fluorfenylthio)-5-chlorfenyl]-octové vzorce I



vyznačující se tím, že se 2-(3-fluorfenylthio)-5-chloracetofenon vzorce II



přivede k reakci se sírou a vroucím morfolinem, použitým ve 200 až 300% přebytku.