



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

235174
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 409/04

(22) Přihlášeno 24 10 83
(21) (PV 7815-83)

(40) Zveřejněno 17 09 84

(45) Vydáno 15 02 87

(75)

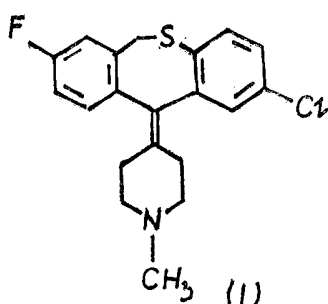
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., BÄRTL VÁCLAV ing. CSc.,
PRAHA

(54) Způsob přípravy derivátu 2-chlor-8-fluor-6,11-dihydrodibenzo(b,e)-thiepinu

1

Vynález se týká způsobu přípravy derivátu 2-chlor-8-fluor-6,11-dihydrodibenzo(b,e)-thiepinu vzorce I,

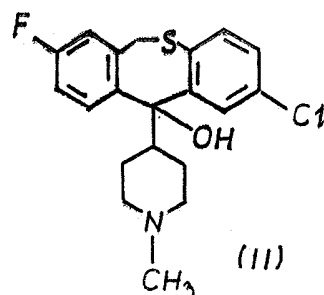


tj. 2-chlor-8-fluor-11-(1-methyl-4-piperidyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu, jakož i jeho soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látka vzorce I je meziproduktem přípravy farmakodynamicky účinných látek a sama o sobě vykazuje rovněž určité účinky. Byla testována ve formě hydrogenmaleinátu. Při orálním podání vyvolává u myši ataxii (diskoordinace účinek) v testu rotující tyčky; ED₅₀ = 15,9 mg/kg (účinek doznívá do 24 hodin po podání). V koncentraci 25 µg/ml působí inhibičně vůči růstu těchto

2

mikroorganismů: Streptococcus β-haemolyticus, Streptococcus faecalis, Staphylococcus pyogenes aureus a Escherichia coli. Způsob přípravy látky vzorce I podle tohoto vynálezu spočívá v kyselé katalyzované dehydrataci terciárního alkoholu vzorce II



která se s výhodou provede varem ze směsí kyseliny octové a acetylchloridu. Látka vzorce II je látka nová a její příprava je popsána v příkladu. Látka vzorce I rezultuje jako olejovitá báze, která se neutralizací převede na krystalický maleinát a v této formě se vyčistí krystalizací. Rozkladem této čisté soli alkalizací lze získat homogenní olejovitou bázi I. Identita konečného produktu vzorce I i všech nových meziproduktů byla zajištěna analýzami a pomocí spekter. Po-

drobnosti provedení přípravy látky vzorce I podle tohoto vynálezu jsou uvedeny v příkladu, jehož účelem je ilustrovat možnosti vynálezu, ale ne všechny tyto možnosti vyčerpávajícím způsobem popisovat.

Směs 8,5 g surové báze 2-chlor-8-fluor-11-(1-methyl-4-piperidyl)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-olu, 85 ml kyseliny octové a 25 ml acetylchloridu se míchá a zahřívá 3 hodiny pod zpětným chladičem na 100 °C. Po stání přes noc se zředí vodou, zalkalizuje se vodným amoniakem a extrahuje dichlormethanem. Extrakt se vysuší uhličitánem draselným a odpaří. Tmavý zbytek se rozpustí v benzenu a chromatografuje se na sloupci 250 g neutrálního oxidu hlinitého (aktivita II). Benzenem se eluuje 3,4 gramu (42 %) homogenní olejovitá báze 2-chlor-8-fluor-11-(1-methyl-4-piperidyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu vzorce I, která se neutralizuje pomocí 1,2 g kyseliny maleinové v ethanolu. Krystalizací se získá 4,0 hydrogenmaleinátu tajícího při 172 až 175 °C (ethanol-ether). Rozkladem maleinátu mírným přebytkem vodného amoniaku a extrakcí etherem se získá homogenní olejovitá báze vzorce I, která je vhodná pro další zpracování a pro měření spektra.

Výchozí 2-chlor-8-fluor-11-(1-methyl-4-piperidyl)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-ol je látkou novou, která se získá ze známých výchozích látek například tímto způsobem:

Ve 150 ml 1-butanolu se rozpustí 7,5 g kovového sodíku, k roztoku butoxidu se přidá 47 g 4-chlorthiofenolu a směs se míchá 10 minut. Potom se přidá 50 g 5-fluoritalidu (M. Rajšer a M. Protiva, Collect. Czech. Chem. Commun. **32**, 2021, 1967) a směs se míchá a vaří 4 hodiny pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí ve vodě, roztok se zfiltruje s karborafinem a filtrát se okyselí kyselinou chlorovodíkovou. Po stání přes noc se vyloučená kyselina 2-(4-chlorfenylthiomethyl)-4-fluorbenzoová odsaje, promyje se vodou a vysuší ve vakuu. Získá se ve

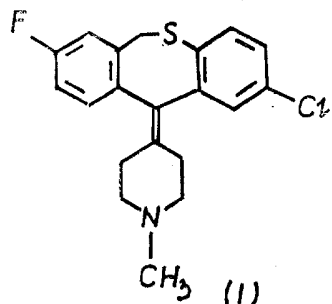
výtěžku 83 g (96 %) a po krystalizaci z cyklohexanu taje při 144 až 146 °C.

Směs 21,9 g předešlé kyseliny a 250 g kyseliny polyfosforečné se míchá 8 hodin a zahřívá na 150 až 155 °C. Po ochlazení se rozloží vodou a ledem a produkt se extrahuje benzenem. Extrakt se promyje 5% roztokem hydroxidu sodného a vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se krystalizuje z ethanolu. Ve výtěžku 14,5 g (71 procent) se získá 2-chlor-8-fluordibenzo(b,e)thiepin-11(6H)-on tající v čistém stavu při 172 až 174 °C (aceton).

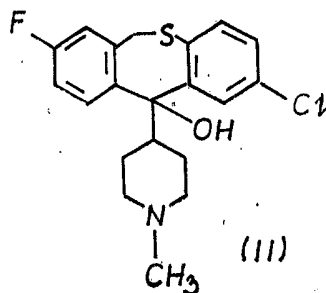
Znáмым způsobem (E. Adlerová a spol., Česk. Farm. **12**, 122, 1963) se připraví Grignardovo činidlo z 5,0 g 4-chlor-1-methylpiperidinu a 0,9 g hořčíku ve 20 ml tetrahydrofuranu (iniciace zrnkem jodu a několika kapkami 1,2-dibromethanu) a za míchání při teplotě místnosti se přidá roztok 7,0 g předešlého ketonu v 50 ml benzenu (po kapkách). Směs se vaří 2,5 hodiny pod zpětným chladičem a ponechá se při teplotě místnosti přes noc v klidu. Potom se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozloží roztokem chloridu amonného a extrahuje se benzenem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se uhličitánem draselným a zfiltruje přes 3 cm vrstvu oxidu hlinitého. Odpařením filtrátu za sníženého tlaku se získá 8,5 g (90 %) téměř homogenního olejovitého 2-chlor-8-fluor-11-(1-methyl-4-piperidyl)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-olu (II), kterého se v tomto stavu použije k závěrečné dehydratační reakci. K vyčištění vzorku lze použít chromatografie na sloupci neutrálního oxidu hlinitého (aktivita II). Benzenový eluát krystaluje jako modifikace A ze směsi benzenu a petroletheru a taje při 199 až 200 °C. Odpařením matečného louhu a krystalizací zbytku ze směsi benzenu a petroletheru se získá modifikace B tající při 176 až 178 °C. Obě modifikace poskytují analytická data v soulase se sumárním složením $C_{20}H_{21}ClFNOS$, jejich 1H NMR spektra v deuteriochloroformu jsou totožná, avšak jejich infračervená spektra v Nujolu vykazují zřetelné rozdíly.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy derivátu 2-chlor-8-fluor-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu vzorce I



tj. 2-chlor-8-fluor-11-(1-methyl-4-piperidyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu, jakož i jeho soli s anorganickými nebo organickými kyselinami, vyznačující se tím, že se terciární alkohol vzorce II



podrobí kyselé katalyzované dehydrataci, načež se získaná báze vzorce I převede neutralizací anorganickými nebo organickými kyselinami na příslušné soli.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se kyselé katalyzovaná dehydratace provádí varem se směsí kyseliny octové a acetylchloridu pod zpětným chladičem.