

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

268 629

(21) PV 6938-88.D
(22) Přihlášeno 20 10 88

(40) Zveřejněno 14 08 89
(45) Vydáno 31 07 90

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl. ⁴
C 07 D 337/14

(75)
Autor vynálezu

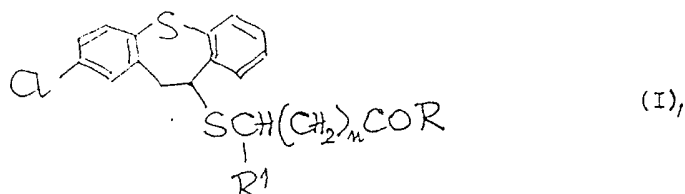
VALENTA VLADIMÍR ing. CSc.,
PROTIVA MIROSLAV ing. dr. DrSc.,
GRIMOVÁ JAROSLAVA MUDr. CSc., PRAHA

(54)

Způsob přípravy /2-chlor-10,11-dihydro-
dibenzo[b,f]thiepin-10-ylthio/alkanových
kyselin a jejich amidů

(57) Řešení spadá do oboru syntesy
léčiv. Jeho předmětem je způsob pří-
pravy /2-chlor-10,11-dihydrodibenzo-
[b,f]thiepin-10-ylthio/alkanových ky-
selin se 2 nebo 4 uhlíky v kyselinovém
řetězci a jejich amidů. Jmenované ky-
seliny mají mírnou protizánětlivou a
analgetickou účinnost, amidy jsou po-
tenciálními antiepileptiky. Způsob
přípravy látek podle řešení spočívá
v reakci 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo-
[b,f]thiepin-10-thiolu s ethylestery
chloralkanových kyselin se 2 nebo 4
uhlíkovými atomy v řetězci, v následu-
jící alkalické hydrolyse ethylesterů
na kyseliny podle řešení a případně
v následující reakci těchto kyselin
s thionylchloridem a v reakci surových
chloridů kyselin s amoniakem za vzniku
příslušných amidů.

Vynález se týká způsobu přípravy 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin-10-ylthio/alkanových kyselin a jejich amidů obecného vzorce I



ve kterém R značí OH nebo NH_2 , R^1 je atom vodíku nebo methyl a n značí 0 nebo 2.

Kyseliny vzorce I /R = OH/ mají mírnou protizánětlivou účinnost na dvou modelech zánětů u krys a mírnou analgetickou účinnost u myši při použití stimulace pomocí intra-peritoneální injekce 0,7% kyseliny octové. Amidy vzorce I /R = NH_2 / jsou potenciální protikřečové a antiepileptické látky.

Kyseliny obecného vzorce I, jejichž biologická aktivita je uvedena jako příklad, jsou pro jednoduchost označeny takto:

/A/, I, R = OH, R^1 = H, n = 0

/B/, I, R = OH, R^1 = CH_3 , n = 0

/C/, I, R = OH, R^1 = H, n = 2

Při testování byly kyseliny /A/, /B/ a /C/ podány v orálních dávkách 100 mg/kg a účinnost byla hodnocena na dvou typech zánětu a je vyjádřena v % inhibice zánětu /znaménko + znamená statistickou významnost/; analgetická účinnost byla hodnocena v uvedeném testu a je vyjádřena v % inhibice bolesti:

Karrageenanový zánět: /A/ 23⁺, /B/ 11, /C/ 23⁺

Kaolinový zánět: /B/ 7, /C/ 21

Analgetický účinek: /A/ 16 po 200 mg/kg, /B/ 30, /C/ 26.

Látky obecného vzorce I podle vynálezu se připravují řetězovou syntesou, jejímž prvním stupněm je reakce sodné soli 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin-10-thiolu s ethylestery chloralkanových kyselin obecného vzorce II



Resultující estery lze izolovat v čistém stavu, avšak lze je též v surovém stavu zpracovat hydrolysou alkalickými hydroxidy ve vroucím vodném ethanolu na kyseliny vzorce I, kde R = OH. Tyto kyseliny se dále převádějí působením vroucího thionylchloridu na surové chloridy, které reakcí s amoniakem, s výhodou v chloroformu, poskytnou žádané amidy vzorce I, kde R = NH_2 . Výchozí 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin-10-thiol je látkou novou, jejíž příprava je popsána v 1. příkladu. Všechny látky ve vynálezu popsané jsou nové a jejich identita byla zajištěna analytickými a spektrálními metodami. Další podrobnosti provedení způsobu přípravy látek obecného vzorce I podle vynálezu vyplývají z příkladů, které jsou ovšem jen ilustrací možností vynálezu.

Příklad 1

2-/2-Chlor-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin-10-ylthio/octová kyselina

K roztoku ethoxidu sodného /připraven z 1,25 g sodíku a 50 ml ethanolu/ se přidá 14,0 g 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin-10-thiolu a po 10 min míchání se přidá roztok 9,5 g chloroctanu ethylnatého v 10 ml ethanolu a směs se za míchání vaří 6 h

pod zpětným chladičem. Ethanol se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se zředí vodou a extrahuje se benzenem. Zpracováním extraktu poskytne 18,2 g /99 %/ surového ethylesteru žádané kyseliny. Větší část produktu /17,8 g/ se rozpustí v 50 ml ethanolu, přidá se roztok 7,0 g hydroxidu sodného v 30 ml vody a směs se míchá a vaří 2 h pod zpětným chladičem. Po odpaření ethanolu se zbytek rozpustí ve 175 ml vody, roztok se zfiltruje s uhlím a filtrát se při 50 °C okyslí kyselinou chlorovodíkovou na pH 1. Produkt se izoluje extrakcí chloroformem. Zpracováním extraktu se získá 10,7 g /64 %/ žádané kyseliny s t.t. 120 až 125 °C. Krystalisací ze směsi benzenu a hexanu se získá čistá látka tající při 128 až 129 °C.

Výchozí 2-chlor-10,11-dihydrodibenzolb,fithiepin-10-thiol, který zatím nebyl v literatuře popsán, se připraví ze známého 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzolb,fithiepinu /Pelz K. et al., Collect.Czech.Chem.Comm. 33, 1852 [1968] dále popsaným způsobem:

Směs 4,2 g 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzolb,fithiepinu, 1,3 g thiomocoviny a 10 ml dimethylformamidu se míchá 3,5 h při 80 °C a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek krystalisuje ze směsi ethanolu a acetonu a vyčistí se krystalisací z 2-propanolu. Ve výtěžku 5,0 g /94 %/ se získá forma A S-/2-chlor-10,11-dihydrodibenzolb,fithiepin-10-yl/isothiuroniumchloridu tající při 137 až 140 °C. Krystalisací ze směsi ethanolu a etheru se získá forma B tající při 183,5 až 184 °C.

Směs 4,4 g předešlé látky /formy A nebo B/ a 6 ml 5M-NaOH se míchá a vaří pod zpětným chladičem 2 h v dusíkové atmosféře. Směs se zředí 15 ml vody, okyslí se 5M-H₂SO₄ na pH 2 a produkt se izoluje extrakcí benzenem. Zpracováním extraktu se získá 3,3 g /99 %/ surového thiolu tajícího při 90 až 110 °C. Krystalisací z cyklohexanu se získá čistá látka s t.t. 100 až 102 °C.

Příklad 2

2-/2-Chlor-10,11-dihydrodibenzolb,fithiepin-10-ylthio/propionová kyselina

Podobně jako v předešlém příkladu se 14,0 g 2-chlor-10,11-dihydrodibenzolb,fithiepin-10-thiolu převede na roztok sodné soli rozpouštěním v roztoku ethoxidu sodného /1,25 g sodíku v 50 ml ethanolu/ a podrobí se působení 8,2 g 2-chlorpropionanu ethylnatého v 10 ml ethanolu /var 4 h/. Obdobným zpracováním se získá 18,7 g /99 %/ surového, olejovitého ethylesteru žádané kyseliny. Část tohoto esteru /3,5 g/ se hydrolysuje 2 h varem s 1,4 g hydroxidu sodného ve směsi 10 ml ethanolu a 5 ml vody. Získá se 3,2 g /teoretický výtěžek/ olejovité směsi dvou racemických, jmenovaných kyselin. Jednou krystalisací ze směsi 2 ml benzenu a 10 ml hexanu se získá 2,6 g /81 %/ krystalické směsi tající neostře při 128 až 165 °C. Trojnásobnou krystalisací ze směsi 1 : 1 benzenu a hexanu se získá homogenní, minoritní racemát A, t.t. 162 až 165 °C. Zpracováním matečných louhů se získá převládající racemát B, t.t. 128 až 130 °C /benzen-petrolether/.

Příklad 3

4-/2-Chlor-10,11-dihydrodibenzolb,fithiepin-10-ylthio/máslaná kyselina

2-Chlor-10,11-dihydrodibenzolb,fithiepin-10-thiol /14,0 g/ se přidá k roztoku ethoxidu sodného /1,25 g sodíku a 50 ml ethanolu/, po chvíli míchání se přidá roztok 9,04 g 4-chlormáslanau ethylnatého v 10 ml ethanolu a směs se vaří 6 h pod zpětným chladičem. Ethanol se odpaří, zbytek se zředí vodou a extrahuje se benzenem. Zpracováním extraktu se získá 19,5 g /99 %/ surového ethylesteru žádané kyseliny, který se předestiluje; t.v. 230 až 235 °C/47 Pa. Část tohoto esteru /7,1 g/ se rozpustí v 10 ml ethanolu, přidá se roztok 3,0 g hydroxidu sodného v 10 ml vody a směs se vaří 2 h pod zpětným chladičem. Ethanol se odpaří, zbytek se zředí vodou, roztok se okyslí 25 ml 2,5M-HCl a produkt se extrahuje chloroformem. Zpracováním extraktu poskytne 6,6 g olejovitého produktu, který krystalisuje po tritraci s 2 ml petroletheru, 5,9 g /90 %/, t.t. 107 až 108,5 °C.

Příklad 4

2-/2-Chlor-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin-10-ylthio/acetamid

Směs 4,1 g kyseliny 2-/2-chlor-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin-10-ylthio/octové, 10 ml benzenu a 5,0 g thionylchloridu se míchá a vaří 5 h pod zpětným chladičem. Odpaření ve vakuu poskytne 4,5 g surového chloridu kyseliny. Rozpustí se v 50 ml chloroformu a roztok se za míchání nasatí při teplotě místnosti amoniakem během 5 h. Potom se zředí 50 ml chloroformu, promyje se 10% roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří; 2,8 g /70 %/ surového amidu, t.t. 98 až 110 °C. Krystalisací ze směsi benzenu a hexanu se získá čistý amid, t.t. 110 až 112 °C.

Příklad 5

2-/2-Chlor-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin-10-ylthio/propionamid

Podobně jako v předešlém příkladu se provede reakce 1,7 g racemické směsi 2-/2-chlor-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin-10-ylthio/propionových kyselin s 2,0 g thionylchloridu v 5 ml benzenu. Získaný surový chlorid kyseliny /1,9 g/ se rozpustí ve 45 ml chloroformu a roztok se nasatí amoniakem. Zpracováním reakční směsi se získá 1,6 g /91 %/ směsi dvou racemických amidů. Opakovaná krystalisace ze směsi benzenu a ethanolu poskytne 0,6 g /35 %/ homogenního racemátu 1, t.t. 203 až 204 °C. Zpracování matečného louhu poskytne 1,0 g /56 %/ surového racemátu B /t.t. 130 až 135 °C/, který se přečistí trojnásobnou krystalisací z benzenu, t.t. 135 až 136,5 °C.

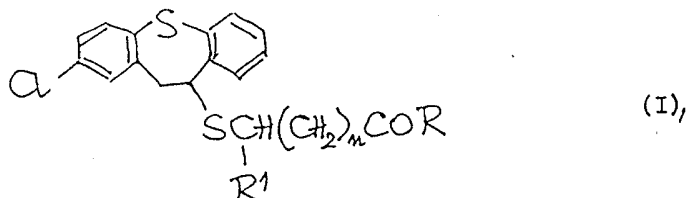
Příklad 6

4-/2-Chlor-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin-10-ylthio/butyramid

Podobně jako v předešlých příkladech se převede kyselina 4-/2-chlor-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin-10-ylthio/máselná na surový chlorid kyseliny, který se zpracuje amonolysou v chloroformu. Takto se v 85% výtěžku získá žádaný amid, který krystalisuje z toluenu a v čistém stavu taje při 118 až 119,5 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy /2-chlor-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin-10-ylthio/alkanových kyselin a jejich amidů obecného vzorce I



ve kterém R značí OH nebo NH₂, R¹ je atom vodíku nebo methyl a n značí 0 nebo 2, vyznačující se tím, že se 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin-10-thiol ve formě sodné soli podrobí reakci s ethylestery chloralkanových kyselin vzorce II



ve kterém R¹ a n značí totéž, jako ve vzorci I, získané ethylestery se hydrolysuji na ky-

seliny vzorce I, kde $R = OH$, vroucím vodně-ethanolickým roztokem hydroxidu sodného, kyseliny se případně převádějí na chloridy působením thionylchloridu a tyto chloridy se převádějí na amidy vzorce I, kde $R = NH_2$, reakcí s amoniakem.