



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

217880

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 18 03 81
(21) (PV 1974-81)

(40) Zveřejněno 28 05 82

(45) Vydáno 15 11 84

(51) Int. Cl.³

C 07 D 411/02
C 07 D 337/02
C 07 D 211/06

(75)

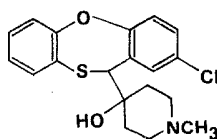
Autor vynálezu

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

(54) Způsob přípravy nového aminoalkoholu odvozeného od 2-chlor-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepinu

Vynález se týká způsobu přípravy nového 2-chlor-11-(1-methyl-4-hydroxy-4-piperidyl)-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepinu a jeho soli. Jmenovaná látka a její soli jsou jednak meziprodukty přípravy neurotropně účinných léčiv, jednak samy vykazují mírnou trankvilizační účinnost. Způsob přípravy podle vynálezu spočívá v reakci 2-chlor-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepinu s butyllithiem v etheru a v následujícím působení 1-methyl-4-piperidonu.

Tento vynález se týká způsobu přípravy nového aminoalkoholu odvozeného od 2-chlor-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepinu vzorce I,

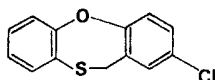


(I)

tj. 2-chlor-11-(1-methyl-4-hydroxy-4-piperidyl)-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepinu a jeho solí.

Látka vzorce I je meziproduktem přípravy neurotropně účinných léčiv a sama o sobě má mírnou trankvilizační účinnost. Testována na myších ve formě hydrogenmaleinátu vykazuje na rotující tyčce inkoordinační účinek; při orálním podání je střední účinná dávka $ED_{50} = 56 \text{ mg/kg}$.

Způsob přípravy látky I ve smyslu tohoto vynálezu spočívá v reakci 2-chlor-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepinu vzorce II



(II)

s butyllithiem v etheru a v následujícím působení 1-methyl-4-piperidonu. Získaná olejovitá báze I se popřípadě převádí neutralizací na krystalické soli, z nichž zvláště hydrogenmaleinát je výhodný. Výchozí látka vzorce II je nová a její způsob přípravy je popsán v příkladu provedení, který obsahuje ještě další podrobnosti o přípravě látky I.

Příklady

K roztoku 9,9 g 2-chlor-11H-dibenz(b,f)-oxathiepinu ve 130 ml etheru se za míchání v dusíkové atmosféře přikape během 10 min při 10 °C 30 ml 15% roztoku n-butyllithia v hexanu. Směs se míchá 1 h a potom se k ní přikape roztok 7,2 g 1-methyl-4-piperidonu ve 20 ml etheru během 10 min. Směs se míchá 5 h při teplotě místnosti, ponechá se přes noc v klidu, promyje se vodou, vysuší uhlíčitánem draselným a odpaří. Zbylá surová olejovitá báze se rozpustí v etheru a roztok se neutralizuje pomocí 4,5 g kyseliny maleinové v ethanolu. Získá se 10,8 g krystalického hydrogenmaleinátu 2-chlor-11-(1-methyl-4-hydroxy-4-piperidyl)-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepinu, který v čistém stavu taje při 195,5 až 197 °C (etanol).

Použitý výchozí 2-chlor-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepin je látkou novou; připraví se např. tímto postupem:

K roztoku 120 g kyseliny 5-chlor-2-jodbenzoové (K. Pelz a spol.; Collect. Czech. Chem. Commun. 33, 1 852, 1968) ve 145 ml tetrahydrofuranu se za míchání během 45 min přidá při 10 až 20 °C 16,1 g hydridu sodnaboritého. Směs se míchá při uvedené teplotě 30 min a pak se přikape roztok 80,3 g (71,4 ml) bortri-fluoridetherátu ve 40 ml tetrahydrofuranu. Míchá se ještě 3 h a za ochlazení ledovou vodou se rozloží při teplotě maximálně 8 °C přikapáním 50 ml 5% kyseliny solné. Zředí se vodou a extrahuje se benzenem. Extrakt se promyje 5% roztokem hydroxidu sodného a vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Získá se 110 g (96 procent) surového 5-chlor-2-jodbenzylalkoholu s t. t. 115 až 117 °C. Analyticky čistá látka se získá krystalizací z ethanolu, t. t. 116 až 117 °C.

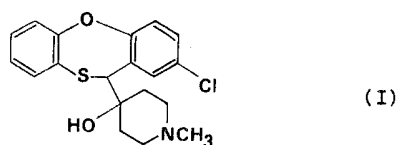
Za chlazení se připraví směs 41,6 g bromidu fosforitého, 25 ml benzenu a 8,2 ml pyridinu, za míchání se při teplotě maximálně 10 °C přikape během 1,5 h 108,3 g 5-chlor-2-jodbenzylalkoholu, zředí se 40 ml benzenem, míchá se 4 h při teplotě místnosti a 1 h při 50 °C. Po ochlazení se zředí 120 ml chloroformu, směs se promyje 25 ml 5% kyseliny solné, 5% roztokem hydroxidu sodného a vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Získá se 126 g (95 %)

surového 5-chlor-2-jodbenzylbromidu, který taje při 75 až 79 °C. Čistý produkt se získá krystalizací ze směsi benzenu a petroletheru, t. t. 77 až 79 °C.

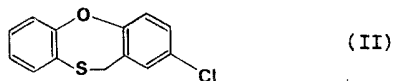
Ke směsi 640 ml dimethylformamidu, 52,4 uhličitenu draselného a 47,8 g 2-hydroxythiofenolu (R. Leuckart, J. Prakt. Chem. (2) 41, 192, 1890) se přidá roztok 125,6 g 5-chlor-2-jodbenzylbromidu v 500 ml dimethylformamidu, směs se míchá 1 h při teplotě místnosti, potom se přidá 57 g uhličitenu draselného a 4,5 g mědi a vaří se 6 h pod zpětným chladičem. Dimethylformamid se oddestiluje za sníženého tlaku, zbytek se zředí vodou a protřepe s benzenem. Po odsátí se benzenová vrstva oddělí, promyje se vodou, vysuší uhličenem draselným a odpaří. Destilací zbytku se získá 42,5 g (45 %) 2-chlor-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepinu s t. v. 148 až 168 °C/65 Pa a t. t. 66 až 76 °C. Čistý produkt se získá krystalizací z methanolu a taje při 78 až 79 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy nového aminoalkoholu odvozeného od 2-chlor-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepinu vzorce I,



tj. 2-chlor-11-(1-methyl-4-hydroxy-4-piperidyl)-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepinu, jakož i jeho soli, vyznačující se tím, že se 2-chlor-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepin vzorce II



podrobí reakci s butyllithiem v etheru a vzniklý organokovový meziprodukt se ponechá reagovat s 1-methyl-4-piperidonem, načež se získaná olejovitá báze I popřípadě neutralizací s anorganickými nebo organickými kyselinami na soli.