



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

219002
(11) (B1)

(22) Přihlášeno 18 03 81
(21) (PV 1970-81)

(40) Zveřejněno 30 07 82

(45) Vydáno 15 06 85

(51) Int. Cl.³
C 07 D 327/08
C 07 D 321/08

(75)
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., ŠINDELÁŘ KAREL ing. CSc., DLABAČ
ANTONÍN MUDr. CSc., PRAHA

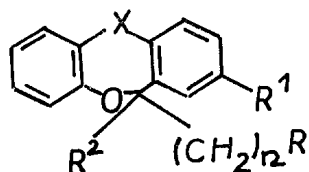
(54) Aminoalkylderiváty dibenzo(b,e)-1,4-dioxepinů a dibenz(b,e)-1,4-oxathiepinů, jejich soli a způsob přípravy

1

2

Vynález se týká 11-(aminoalkyl)derivátů 11H-dibenzo(b,e)-1,4-dioxepinů, 6-(aminoalkyl)derivátů 6H-dibenz(b,e)-1,4-oxathiepinů a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami, jakož i způsobu jejich přípravy. Uvedené látky a jejich soli mají terapeuticky použitelnou trankvilizační a antidepresivní aktivitu při přijatelné až velmi mírné toxicitě. Způsob přípravy spočívá v intramolekulární substituční reakci α -(aminoalkyl)-2-(2-fluor-fenoxy)- nebo -2-(2-fluorfenylthio)benzylalkoholů působením hydridu sodného v dimethylformamidu při teplotách 50–100 °C v inertní atmosféře.

Tento vynález se týká nových aminoalkylderivatů dibenzo(b,e)-1,4-dioxepinů a dibenz(b,e)-1,4-oxathiepinů obecného vzorce I,



(I)

ve kterém

R značí dimethylaminoskupinu, 1-piperidyl (=piperidinoskupinu) nebo 1-methyl-3-piperidyl,

R¹ značí atom vodíku nebo chloru,

R² značí atom vodíku nebo methyl,

X značí atom kyslíku nebo atom síry a

n je celé číslo od 1 do 3, jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami a způsobu jejich přípravy.

Látky podle vynálezu se vyznačují terapeuticky použitelnou trankvilizační a antidepresivní aktivitou při přijatelné až velmi mírné toxicitě. Jako doklad jejich farmakologických účinků jsou konkrétně popsány vlastnosti několika typických látek. Pokud není uvedeno jinak, byly látky podávány orálně a uváděné dávky jsou přepočty na base. Při hodnocení bylo použito zejména dále uvedených farmakologických metod, které byly vesměs v literatuře popsány:

Akutní toxicita byla stanovena u myší, samic, ve skupinách po deseti. Uhynutí bylo sledováno do 7 dnů po orálním podání. Výsledky jsou uvedeny jako střední smrtelné dávky LD₅₀ v mg/kg.

Inkoordinační účinek jako kritérium centrálně tlumivého působení byl sledován u myší v testu rotující tyčky (J. Metyšová a spol., *Arzneim.-Forsch.* **13**, 1039, 1963). Byly stanoveny střední účinné dávky vyvolávající ataxii (ED₅₀) v době optimálního účinku zkoušených látek.

Inhibiční účinek na lokomotorickou aktivitu myší — rovněž jako kritérium centrálně tlumivého působení — byl zjišťován paprskovou metodou (P. B. Dews, *Brit. J. Pharmacol.* **8**, 46, 1953). Byla určována dávka snižující průměrnou kontrolní hodnotu spontánní lokomotorické aktivity o 50 % (D₅₀).

Inhibiční účinek na pohyblivost myší byl dále sledován v observačním testu podle Thera (L. Ther, *Deut. Apoth. Ztg.* **93**, 292, 1953). Jsou uvedeny dávky (D₅₀) vyvolávající účinek odpovídající 50 % průměrné kontrolní hodnoty.

Potenciace hypnotického účinku thiopentalu u myší byla dalším nespécifickým kritériem centrálně tlumivého působení látek (J. Metyšová a J. Metyš, *Int. J. Neuropharmacol.* **4**, 111, 1965). Jsou uvedeny dávky, které

prodlužují trvání spánku po standardní dávce thiopentalu na dvojnásobek.

Antagonismus ptosu u myší vyvolávané reserpinem je ukazatelem možného antidepresivního účinku (J. Metyšová a J. Metyš, *Int. J. Neuropharmacol.* **4**, 111, 1965). Jsou uvedeny dávky, které statisticky signifikantně antagonisují reserpinovou ptosu.

Antagonisace hypothermického účinku reserpinu u myší je dalším indikátorem antidepresivní účinnosti (J. Metyšová a J. Metyš, citováno). Jsou uváděny dávky látek a počet stupňů C, o kolik ze zvýší tělesná teplota ve srovnání s kontrolní reserpinovou skupinou.

Antagonisace ulcerogenního efektu reserpinu u krys byla rovněž použita k identifikaci možného antidepresivního působení (J. Metyšová a J. Metyš, citováno). Jsou uváděny dávky, které signifikantním způsobem antagonisují ulcerogenní účinky reserpinu.

Některé další uváděné účinky (například hypotenzivní, adrenolytický, spasmolytický, antihistaminový) byly stanoveny za použití obecně známých metod.

Aby bylo umožněno srovnání, jsou uvedeny nejdříve výsledky dosažené v nejdůležitějších testech s několika standardy:

Akutní toxicita, hodnoty LD₅₀ v mg/kg: chlorpromazin, 198; imipramin, 370; amitriptylin, 225; dosulepin, 320.

Inkoordinační účinek (ataxie), hodnoty ED₅₀ v mg/kg: chlorpromazin, 8,2.

Inhibice lokomotorické aktivity podle Dewse, hodnoty D₅₀ v mg/kg: chlorpromazin, 4,8.

Inhibice pohyblivosti podle Thera, hodnota D₅₀: chlorpromazin, 4,8 mg/kg.

Potenciace hypnotického účinku thiopentalu; prahová dávka, která má statisticky signifikantní účinek: chlorpromazin, 2,5 mg/kg.

Antagonismus hypotermického účinku reserpinu: orální dávka 10 mg/kg imipraminu zvyšuje tělesnou teplotu o 2,97 °C ve srovnání s kontrolní reserpinovou skupinou; dávka 10 mg/kg amitriptylinu zvyšuje tělesnou teplotu o 2,51 °C.

Antagonisace ulcerogenního efektu reserpinu, dávky ED v mg/kg, které mají signifikantní efekt: imipramin, 25; dosulepin, 50.

Nyní farmakologická data pro jednotlivé látky podle vynálezu:

11-(3-Dimethylaminopropyl)-11H-dibenzo(b,e)-1,4-dioxepin (testován jako hydro-genmaleinát), látka 14062: Toxicita, LD₅₀ = 500 mg/kg; inkoordinační účinek, ED₅₀ = 21 mg/kg. Látka je mírný trankvilizér.

6-(3-Dimethylaminopropyl)-6H-dibenzo(b,e)-1,4-oxathiepin (testován jako hydro-genmaleinát, látka 14017): Toxicita, LD₅₀ mezi 200 a 500 mg/kg (dávka 200 mg je netoxická, dávka 500 mg/kg vyvolává úhyn 80 % zvířat). Při intravenosním podání je LD₅₀ 40 miligramů/kg. Inkoordinační účinek, ED₅₀ = 46,8 mg/kg. Inhibice pohyblivosti, D₅₀ = 4 mg/kg. Antireserpinový účinek vůči hy-

potermii, dávka 10 mg/kg zvyšuje teplotu vůči reserpinové kontrolní skupině o 2,42 °C, což je účinek podobného stupně jako u amitriptylinu. Potenciace thiopentalu, dávka 5 miligramů/kg i.v. prodlužuje trvání spánku o 100 % ve srovnání s kontrolní skupinou. Hypotenzivní efekt u normotenzních kryš, dávka 0,5 mg/kg i.v. snižuje krátkodobě krevní tlak o 10 %. α -Adrenolytický účinek, dávka 2 mg/kg i.v. snižuje adrenalinovou presorickou reakci u kryš o 50 %. Spasmolytický (parasympholytický) účinek in vitro v koncentraci 5 μ g/ml látka tlumí acetylcholinem vyvolávané kontrakce izolovaného kryšního duodena o 50 %. Spasmolytický (muskulotropní) účinek in vitro, v koncentraci 5 μ g/ml látka tlumí baryumchloridové kontrakce izolovaného kryšního duodenu o 50 %. Antihistaminový účinek, dávky 0,5–1,0 mg/kg s.c. chrání 50 % morčat před letálním efektem dávky 5 mg/kg histaminu podaného intrajugulárně. Látka je antidepresivem s mírnou tlumivou účinností a řadou obvyklých neurovegetativních efektů v mírném rozsahu.

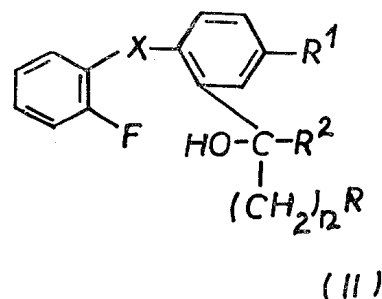
6-(3-Piperidinopropyl)-6H-dibenz(b,e)-1,4-oxathiepin testován jako hydrogenmaleinát, látka 14061): Toxicita, LD₅₀=320 mg/kg. Při i.v. podání je LD₅₀ 22,5 mg/kg. Inkoordinační účinek, ED₅₀=25 mg/kg. Inhibice lokomotorické aktivity (Dews), D₅₀=10–30 mg/kg. Antireserpinový účinek — ptosa, ED=100 miligramů/kg. Látka je mírným trankvilizérem s náznakem možnosti antidepresivního efektu.

6-(1-Methyl-3-piperidylmethyl)-6H-dibenz(b,e)-1,4-oxathiepin (testován jako hydrogenoxalát, látka 14060): Toxicita, LD₅₀ je vyšší než 500 mg/kg (tato dávka vyvolává úhyn 30 % myší). Inkoordinační účinek, ED₅₀=32 mg/kg. V dávce 100 mg/kg vykazuje látka náznak inhibičního účinku vůči ulcerogennímu efektu reserpinu. Látka je mírným trankvilizérem s náznakem možnosti antidepresivního efektu.

8-Chlor-6-methyl-6-(3-dimethylaminopropyl)-6H-dibenz(b,e)-1,4-oxathiepin (testován jako hydrogenoxalát, látka 14059): Toxicita, LD₅₀=556 mg/kg. Inkoordinační účinek, ED₅₀=39 mg/kg. Inhibice lokomotorické aktivity (Dews), D₅₀=100 mg/kg. Látka je mírným trankvilizérem.

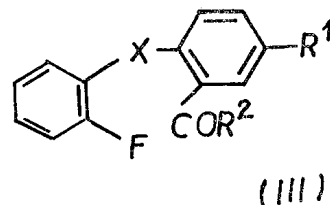
Jak již bylo uvedeno, do předmětu tohoto vynálezu náleží též soli látek vzorce I s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami. Zvláště se uplatňují kyselé soli s dikarboxylovými alifatickými kyselinami (oxalová, maleinová, fumarová), které jsou mírně rozpustné ve vodě a vhodné k přípravě lékových forem pro orální použití. Jsou též vhodnější než volné base k provádění farmakologických testů.

Součástí tohoto vynálezu je dále způsob přípravy látek vzorce I, který spočívá v intramolekulární substituční reakci fluorovaných aminoalkoholů vzorce II,



ve kterém

X, R, R¹, R² a n značí totéž jako ve vzorci I, přičemž tato reakce se provede působením hydridu sodného ve vhodném inertním rozpouštědle, s výhodou v dimethylformamidu, při teplotách 50–100 °C, s výhodou při 70 °C, v inertní atmosféře, s výhodou dusíkové. Výchází aminoalkoholy vzorce II se připraví reakcí karbonylových sloučenin (aldehydů nebo ketonů) obecného vzorce III,



ve kterém

X, R¹ a R² značí opět totéž jako ve vzorci I, s Grignardovými činidly obecného vzorce IV,



kde

Z je atom chloru nebo bromu a

R a n značí totéž jako ve vzorci I. Tyto Grignardovy reakce se provedou s výhodou v absolutním vroucím tetrahydrofuranu. Výchází karbonylové sloučeniny vzorce III jsou nové a způsoby jejich přípravy jsou popsány v příkladech provedení. Způsob přípravy solí látek vzorce I, které jsou rovněž předmětem vynálezu, spočívá v neutralisaci basí vzorce I příslušnými anorganickými nebo organickými kyselinami ve vhodných roztočích, zejména v ethanolu nebo ve směsi ethanolu a etheru. Získané soli jsou krystalické a hodí se též k charakterisaci basí vzorce I. Identita všech kritických látek ve vynálezu popsaných, tj. konečných produktů vzorce I i meziproduktů, byla zajištěna jednak analysami, jednak obvyklými spektry (hmotová, ultrafialová, infračervená a ¹H-NMR spektra).

Příklad 1

11-(3-Dimethylaminopropyl)-11H-dibenzo(b,e)-1,4-dioxepin

K míchané směsi 3,4 g hydridu sodného a 100 ml dimethylformamidu se přidá během 6 hodin při 70 °C a v inertní dusíkové atmosféře 15,1 g 1-/2-(2-fluorfenoxy)fenyl/-4-dimethylaminobutanolu, směs se zahřívá ještě 6 hodin na 70 °C a po stání přes noc se vlije do 2,5 l ledové vody. Produkt se vyextrahuje etherem, extrakt se vysuší uhličitánem draselným a odpaří. Zbylý olej (14,3 g) se chromatografuje na sloupci 500 g neutrálního kysličníku hlinitého aktivity II. Elucí benzenem se získá 3,28 g homogenního olejovitého produktu, který neutralisací kyselinou maleinovou ve směsi ethanolu a etheru poskytuje 3,22 g čistého hydrogenmaleinátu, který krystaluje ze směsi acetonu a etheru a taje při 82—84 °C.

Výchozí 1-/2-(2-fluorfenoxy)fenyl/-4-dimethylaminobutanol je látkou novou a připraví se tímto postupem:

K roztoku 44,2 g kyseliny 2-(2-fluorfenoxy)benzoové (F. L. Allen a spol., Tetrahedron 6, 315, 1959) v 65 ml tetrahydrofuranu se při 10—25 °C zvolna za míchání přidá 7,22 gramů borohydridu sodného a po 30 min míchání se přikape roztok 36 g bortrifluoridetherátu v 17 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá 3 hodiny při 15—20 °C, po stání přes noc se při 8 °C rozloží přikapáním 20 ml 5% kyseliny solné, zředí se ještě 200 ml vody a extrahuje se benzenem. Extrakt se promyje 5% roztokem hydroxidu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Destilací zbytku se získá 31,7 g (76 %) 2-(2-fluorfenoxy)benzylalkoholu vroucího při 127—129 °C/30 Pa.

K roztoku 31,5 g předešlého alkoholu ve 30 ml kyseliny octové se během 30 min za míchání přikape roztok 160 g dusičnanu ceričitoamonného v 600 ml 50% kyseliny octové, směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a potom zahřívá 2 hodiny na vroucí vodní lázni. Po ochlazení se vytřepe benzenem, extrakt se promyje 5% roztokem uhličitánu sodného, vysuší se uhličitánem draselným a odpaří. Destilací zbytku se získá 27,6 g čistého 2-(2-fluorfenoxy)benzaldehydu vroucího při 120—123 °C/105 Pa.

Vařením směsi 1,7 g hořčíku, 8,5 g 3-dimethylaminopropylchloridu a 30 ml tetrahydrofuranu (iniciace reakce kapkou ethylendibromidu a zrnkem jodu) po dobu 2 hodin se připraví roztok Grignardova činidla. K tomu se zvolna přidá roztok 10,8 g předešlého aldehydu ve 20 ml tetrahydrofuranu a směs se vaří 4 hodiny pod zpětným chladičem. Po ochlazení se rozloží 20% roztokem chloridu amonného a produkt se izoluje extrakcí etherem. Odpařením extraktu se získá 15,1 g surového 1-/2-(2-fluorfenoxy)fenyl/-4-dimethylaminobutanolu, který se použije v tomto stavu do další práce. Za účelem charakterisace se připraví neutralisací vzorku kyselinou 2,4,6-trinitrobenzoovou krystalický 2,4,6-trinitrobenzoát, který krystaluje ze směsi ethanolu a etheru a taje za rozkladu při 96—98 °C.

Příklad 2

6-(3-Dimethylaminopropyl)-6H-dibenz(b,e)-1,4-oxathiepin

K suspensi 2,0 g hydridu sodného ve 120 mililitrech dimethylformamidu se přikape za míchání při 70 °C v dusíkové atmosféře roztok 15,75 g surového 1-/2-(2-fluorfenylthio)fenyl/-4-dimethylaminobutanolu v 80 ml dimethylformamidu během 6 hodin. V zahřívání na 70 °C se pokračuje ještě 8 hodin, směs se potom nalije do 2,5 l vody, vyloučená polopevná látka se rozpustí v etheru, roztok se vysuší uhličitánem draselným a odpaří. Zbylý olej (15,1 g) se chromatografuje na sloupci 500 g neutrálního kysličníku hlinitého (akt. II). Benzenem se eluuje 7,94 gramů žádané látky, která neutralisací kyselinou maleinovou v acetonu poskytuje 9,5 gramů hydrogenmaleinátu, který krystaluje ze směsi acetonu a etheru a taje při 117—118 °C.

Výchozí 1-/2-(2-fluorfenylthio)fenyl/-4-dimethylaminobutanol je novou látkou a připraví se tímto způsobem:

K roztoku 43,8 g 2-fluorthiofenolu (I. Červená a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. 44, 2139, 1979) v 85 ml hexamethylfosforamidu se v dusíkové atmosféře přidá nejdříve roztok 13,6 g hydroxidu sodného ve 26 ml vody a potom 45,0 g 2-chlorbenzaldehydu a směs se zahřívá 3,5 hodiny na 100 °C. Potom se nalije do 500 ml vody a produkt se extrahuje benzenem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek krystaluje po smísení se 120 ml petroletheru. Získá se 57,1 g (77 %) 2-(2-fluorfenylthio)benzaldehydu, který krystaluje z benzenu a v čistém stavu taje při 56—57 °C.

Vařením směsi 1,7 g hořčíku, 8,5 g 3-dimethylaminopropylchloridu a 30 ml tetrahydrofuranu po dobu 3 hodin se připraví roztok Grignardova činidla. K tomu se za míchání přikape roztok 11,6 g předešlého aldehydu ve 20 ml tetrahydrofuranu během 30 min, směs se vaří 3 h pod zpětným chladičem a po stání přes noc se rozloží 20% roztokem chloridu amonného. Produkt se izoluje extrakcí etherem, extrakt se vysuší uhličitánem draselným a odpaří. V teoretickém množství (16,0 g) se získá surový 1-/2-(2-fluorfenylthio)fenyl/-4-dimethylaminobutanol, který se k další práci použije v tomto stavu. Neutralisací vzorku kyselinou 2,4,6-trinitrobenzoovou se získá krystalický 2,4,6-trinitrobenzoát, který krystaluje ze směsi ethanolu a etheru a taje při 103—103,5 °C za rozkladu.

Příklad 3

6-(3-Piperidinopropyl)-6H-dibenz(b,e)-1,4-oxathiepin

K míchané suspensi 3,0 g hydridu sodného ve 100 ml dimethylformamidu se v du-

síkové atmosféře při 70 °C přikape během 4,5 hodiny roztok 14,0 g 1-/2-(2-fluorfenylthio)fenyl-/4-piperidinobutanolu v 80 ml dimethylformamidu. Směs se míchá ještě 7 hodin při 70 °C, rozloží se nalitím do vody a produkt se extrahuje etherem. Extrakt se vysuší uhlíčením draselným a odpaří. Homogenní olejovitý produkt se získá ve výťažku 12,25 g (93 %). Neutralisací kyselinou maleinovou poskytuje hydrogenmaleinát, který krystaluje ze směsi ethanolu a etheru a taje při 145–147 °C.

Výchozí 1-/2-(2-fluorfenylthio)fenyl-/4-piperidinobutanol, který je látkou novou, se připraví takto:

Vařením směsi 1,46 g hořčíku, 9,7 g 3-piperidinopropylchloridu (P. Ofner a E. Walton, J. Chem. Soc. 1950, 2158) a 25 ml tetrahydrofuranu (iniciace zrnkem jodu) se připraví roztok Grignardova činidla; směs se vaří 3 hodiny pod zpětným chladičem. Potom se přikape roztok 9,3 g 2-(2-chlorfenylthio)benzaldehydu (viz příklad 2) v 15 ml tetrahydrofuranu a směs se vaří 3 hodiny pod zpětným chladičem. Po stání přes noc se zředí 15 ml etheru, zvolna se rozloží přidáním 20 % roztoku chloridu amonného a vyextrahuje se etherem. Extrakt se vysuší uhlíčením draselným a odpaří. V teoretickém výťažku 14,3 g se získá surový 1-/2-(2-fluorfenylthio)fenyl-/4-piperidinobutanol, který stáním zvolna krystaluje. Čistá látka se získá rekrytalizací z cyklohexanu; taje při 93 až 94 °C.

Příklad 4

6-(1-Methyl-3-piperidylmethyl)-6H-dibenz(b,e)-1,4-oxathiepin

Roztok 13,8 g 1-/2-(2-fluorfenylthio)fenyl-/2-(1-methyl-3-piperidyl)ethanolu v 80 mililitrech dimethylformamidu se přikape během 7 hodin k míchané suspensi 3,0 g hydridu sodného ve 100 ml dimethylformamidu při 70 °C v dusíkové atmosféře. Směs se míchá ještě 8 hodin při 70 °C a rozloží nalitím do vody. Produkt se extrahuje etherem, extrakt se vysuší uhlíčením draselným a odpaří. Zbylý olej se chromatografuje na sloupci 500 g neutrálního kysličníku hlinitého (akt. II). Benzenem a potom chloroformem se eluuje 10,84 g stereoisomerních basí, z nichž převažující (base A) krystaluje ze směsi cyklohexanu a petroletheru a taje při 102–103,5 °C. Větší část směsi basí se převede neutralisací kyselinou oxalovou na hydrogenoxalát, který krystaluje z ethanolu a v čistém stavu taje při 192–193 °C. To je oxalát převažující base A. Z matečných luhů krystaluje odlišný hydrogenoxalát v jehlicích, které se přečistí krystalisací ze směsi acetonu a ethanolu a potom ze samotného ethanolu: hydrogenoxalát minoritní base B, který v čistém stavu taje při 174–175,5 °C.

Výchozí 1-/2-(2-fluorfenylthio)fenyl-/2-(1-methyl-3-piperidyl)ethanol je novou látkou a připraví se tímto postupem:

Reakcí 1,46 g hořčíku s 8,86 g 1-methyl-3-(chlormethyl)piperidinu (L. Novák a spol., Česk. Farm. 6, 365, 1957) v 25 ml tetrahydrofuranu (iniciace zrnkem jodu) se připraví roztok Grignardova činidla (3 hodiny varu pod zpětným chladičem). K tomu se přikape roztok 9,30 g 2-(2-fluorfenylthio)benzaldehydu (viz příklad 2) v 15 ml tetrahydrofuranu a směs se vaří 3 hodiny pod zpětným chladičem. Po ochlazení se zředí 50 mililitry etheru, rozloží se 50 ml 20 % roztoku chloridu amonného a vyextrahuje se etherem. Extrakt se vysuší uhlíčením draselným a odpaří. V teoretickém výťažku (13,8 g) se získá olejovitý produkt, který se bez charakterisace použije do další práce.

Příklad 5

8-Chlor-6-methyl-6-(3-dimethylaminopropyl)-6H-dibenz(b,e)-1,4-oxathiepin

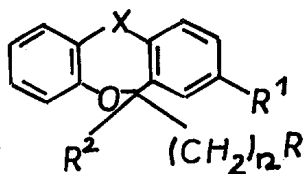
K suspensi 3,0 g hydridu sodného ve 100 mililitrech dimethylformamidu se v dusíkové atmosféře přidá během 7 hodin při 70 °C po kapkách roztok 13,4 g 2-/2-(2-fluorfenylthio)-5-chlorfenyl-/5-dimethylaminopentan-2-olu v 80 ml dimethylformamidu a směs se míchá dalších 7 hodin při téže teplotě. Po ochlazení se rozloží nalitím do vody, produkt se vyextrahuje etherem, extrakt se vysuší uhlíčením draselným a ether se odpaří. Zbytek se chromatografuje na sloupci 450 g neutrálního kysličníku hlinitého (akt. II). Elucí benzenem se nejprve odstraní méně polární znečištění a potom se eluuje 2,03 g homogenní olejovité base, která neutralisací kyselinou oxalovou poskytuje krystalický hydrogenoxalát, t. t. 78–80 °C (aceton-ether).

Výchozí látky 2-/2-(2-fluorfenylthio)-5-chlorfenyl-/5-dimethylaminopentan-2-ol je látkou novou, která se připraví tímto způsobem:

Reakcí 1,46 g hořčíku se 7,3 g 3-dimethylaminopropylchloridu v 25 ml tetrahydrofuranu se připraví roztok Grignardova činidla, ke kterému se přidá roztok 11,2 g 2-(2-fluorfenylthio)-5-chloracetofenonu (I. Červená a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. 44, 2139, 1979) ve 20 ml tetrahydrofuranu. Směs se vaří 4 h pod zpětným chladičem, po ochlazení se rozloží přidavkem 50 ml 20 % roztoku chloridu amonného a extrahuje se etherem. Extrakt se suší uhlíčením draselným a odpaří. Získá se 13,2 g (90 %) olejovitého 2-/2-(2-fluorfenylthio)-5-chlorfenyl-/5-dimethylaminopentan-2-olu. K jeho charakterisaci je vhodný neutralisací kyselinou oxalovou vzniklý hydrogenoxalát s t. t. 127 až 131 °C (aceton-ether).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Aminoalkylderiváty dibenzo(b,e)-1,4-dioxepinů a dibenz(b,e)-1,4-oxathiepinů obecného vzorce I



(I)

ve kterém

R značí dimethylaminoskupinu, 1-piperidyl nebo 1-methyl-3-piperidyl,

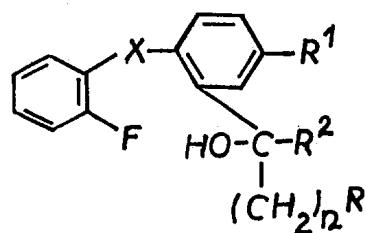
R¹ značí atom vodíku nebo chloru,

R² značí atom vodíku nebo methyl,

X značí atom kyslíku nebo atom síry a

n je celé číslo od 1 do 3, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

2. Způsob přípravy látek vzorce I podle bodu 1 vyznačující se tím, že se fluorované aminoalkoholy vzorce II,



(II)

ve kterém

X, R¹, R², R a n značí totéž jako ve vzorci I, cyklisují intramolekulární substituční reakcí působením hydridu sodného v dimethylformamidu při teplotách 50—100 °C v inertní atmosféře a poté se získané produkty popřípadě nechají reagovat s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.