



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

217882

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 18 03 81
(21) (PV 1976-81)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 327/02

(40) Zveřejněno 28 05 82

(45) Vydáno 15 11 84

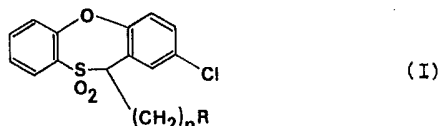
(75)
Autor vynálezu

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

(54) Způsob přípravy 11-(aminoalkyl)derivátů 2-chlor-11H-dibenz(b,f)-
-1,4-oxathiepin-10,10-dioxidu

Vynález se týká způsobu přípravy nových 11-(aminoalkyl)derivátů 2-chlor-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepin-10,10-dioxidu, a jejich solí. Tyto látky jsou jednak mezi produkty přípravy neurotropně účinných léčiv, jednak samy o sobě mají mírnou trankvilizační a antidepresivní účinnost. Způsob přípravy podle vynálezu spočívá v metalaci 2-chlor-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepin-10,10-dioxidu hydridem sodným v dimethylformamidu a v následující alkylaci aminoalkylchloridy, konkrétně 2-dimethylaminoethylchloridem a 3-piperidinopropylchloridem.

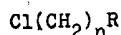
Tento vynález se týká způsobu přípravy nových 11-(aminoalkyl)derivátů 2-chlor-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepin-10,10-dioxidu obecného vzorce I,



ve kterém R je dimethylamino- nebo piperidinogrupina a n je 2 nebo 3, a jejich soli.

Látky vzorce I jsou meziprodukty přípravy neurotropně účinných léčiv a samy o sobě mají mírnou trankvilizační a antidepresivní účinnost. Tak např. 2-chlor-11-(2-dimethylaminoethyl)-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepin-10,10-dioxid (I, R = dimethylaminogrupina, n = 2) ve formě hydrochloridu vykazuje mírnou inkoordinační účinnost v testu rotující tyčky u myši: orální dávka 100 mg/kg vyvolává ataxii u 60 % myši v intervalu 2 h po podání. Také 2-chlor-11-(3-piperidinopropyl)-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepin-10,10-dioxid (I, R = piperidinogrupina, n = 3) ve formě hydrochloridu prokázal inkoordinační působení v téže testu; střední účinná dávka vyvolávající ataxii $ED_{50} = 75$ mg/kg p.o. V orální dávce 100 mg/kg vykazuje tato látka mírný antagonismus vůči reserpinové ptose u myši, což je efekt typický pro antidepresiva.

Způsob přípravy látek vzorce I ve smyslu tohoto vynálezu spočívá v reakci 2-chlor-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepin-10,10-dioxidu s hydridem sodným v dimethylformamidu a v následujícím působením aminoalkylchloridů obecného vzorce II,



kde R a n značí totéž jako ve vzorci I. Získané olejovité báze I se popřípadě převádějí neutralizací kyselinami na soli, z nichž zvláště hydrochloridy jsou výhodné. Výchozí 2-chlor-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepin-10,10-dioxid je látka nová a její způsob přípravy je popsán v příkladech provedení, které obsahují ještě další podrobnosti o přípravě látek vzorce I. Identita všech uváděných produktů i meziproduktů byla zajištěna analýzami a spektry (UF, IČ, NMR, MS).

Příklad 1

2-Chlor-11-(2-dimethylaminoethyl)-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepin-10,10-dioxid

K roztoku 4,0 g 2-chlor-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepin-10,10-dioxidu ve 40 ml dimethylformamidu se přidá 0,63 g hydridu sodného a směs se míchá 30 min při 70 °C. Potom se přidá 11 ml 2-dimethylaminoethylchloridu a směs se míchá další 3,5 h při 70 °C. Potom se přikapou 4 ml ethanolu, přidá se 500 ml vody a extrahuje se benzenem. Z benzenového roztoku se báze extrahuje 100 ml 3M kyseliny chlorovodíkové, kyselý roztok se oddělí a alkalizuje vodným amoniakem. Uvolněná báze se extrahuje chloroformem, extrakt se vysuší uhlíčenem draselným a odpaří. Získá se 2,65 g olejovité báze. Neutralizací etherickým chlorovodíkem se získá hydrochlorid, který krystaluje z ethanolu a v čistém stavu taje při 235 až 237 °C.

Výchozí 2-chlor-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepin-10,10-dioxid je látkou novou, která se připraví tímto způsobem:

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 sodnoboritého. Směs se míchá při uvedené teplotě 30 min a pak se přikape roztok 80,3 g (71,4 ml) bistrifluoridetherátu ve 40 ml tetrahydrofuranu. Míchá se ještě 3 h a za chlazení ledovou vodou se rozloží při teplotě maximálně 8 °C přikapáním 50 mililitrů 5% kyseliny chlorovodíkové. Zředí se vodou a extrahuje benzenem. Extrakt se promyje 5% roztokem hydroxidu sodného a vodou, vysuší sírenem hořečnatým a odpaří. Získá se

110 g (96 %) 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 s 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 benzenu, 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 chlorovodíkové, 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 g uhlíčitanu 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 uhlíčitanu 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 uhlíčitanem 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.

K roztoku 10,0 g 2-chlor-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepinu ve 100 ml kyseliny octové se za míchání přikape 12 ml 30% peroxidu vodíku a směs se vaří pod zpětným chladičem 30 min. Po ochlazení se nalije do 500 ml vody a vyextrahuje se chloroformem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Získá se 11,1 g (98 %) surového 2-chlor-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepin-10,10-dioxidu tajícího při 159 až 166 °C. Krystalizací z ethanolu se získá čistá látka s t. t. 166,5 až 167,5 °C.

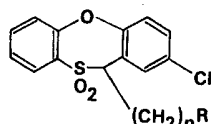
Příklad 2

2-Chlor-11-(3-piperidinopropyl)-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepin-10,10-dioxid

K roztoku 4,18 g 2-chlor-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepin-10,10-dioxidu (viz příklad 1) ve 40 ml dimethylformamidu se přidá 0,65 g hydridu sodného a směs se míchá 4,5 h při 70 °C. Potom se přidá 10 ml 3-piperidinopropylchloridu a míchá se další 3,5 h při 70 °C. Potom se rozloží přikapáním 4 ml ethanolu, zředí se 700 ml vody a extrahuje se benzenem. Z benzenového roztoku se báze extrahuje 100 ml 3M-kyseliny chlorovodíkové. Oddělený kyselý vodný roztok se zalkalizuje vodným amoniakem a báze se extrahuje chloroformem. Extrakt se vysuší uhlíčitanem draselným a odpaří. Zbytek se chromatografuje na sloupci 400 g neutrálního kysličníku hlinitého (aktivita II). Benzenem se eluují méně polární znečištěniny a chloroformem se vymyje 4,37 g homogenní olejovité báze, která neutralizací chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru poskytuje hydrochlorid. Krystalizací ze směsi ethanolu a etheru se získá čistá látka s t. t. 177 až 179 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 11-(aminoalkyl)derivátů 2-chlor-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepin-10,10-dioxidu obecného vzorce I



(I)

ve kterém R je dimethylamino- nebo piperidinoskupina a n je 2 nebo 3, jakož i jejich soli, vyznačující se tím, že se 2-chlor-11H-dibenz(b,f)-1,4-oxathiepin-10,10-dioxid podrobí

reakci s hydridem sodným v dimethylformamidu a následujícímu působení aminosalkylchloridů obecného vzorce II,



ve kterém R a n značí totéž jako ve vzorci I, načež se získaná olejovitá báze popřípadě převede neutralizací s anorganickými nebo organickými kyselinami na sůl.