

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24.01.2001**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **25.01.2000**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/0000283**
(33) Země priority: **HU**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.10.2002**
(Věstník č. 10/2002)
(86) PCT číslo: **PCT/HU01/00010**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/55125**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 2463

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 281/16

C 07 D 295/14

(71) Přihlašovatel:

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT., Budapest, HU;

(72) Původce:

Bózsing Dániel, Budapest, HU;
Koványiné Lax Györgyi, Budapest, HU;
Simig Gyula, Budapest, HU;
Rákoczy Györgyné, Budapest, HU;
Tömpe Péter, Budapest, HU;
Krasznai György, Budapest, HU;
Vereczkeyné Donáth Györgyi, Budapest, HU;
Nagy Kálmán, Budapest, HU;

(74) Zástupce:

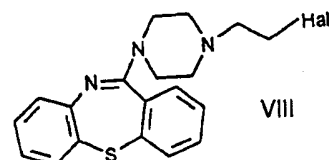
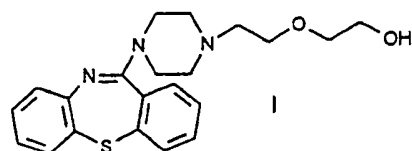
Guttmann Michal JUDr. Ing., Nad Štolou 12, Praha 7,
17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob přípravy chetiapinu a jeho meziproduktů

(57) Anotace:

Řešení se týká nového způsobu přípravy 11-[4-/2-(2-hydroxyethoxy)ethyl/-1-piperazinyl]dibenzo[b,f]-1,4-thiazepinu obecného vzorce (I) známého jako chetiapin, kdy derivát halogenethylpiperazinylthiazepinu obecného vzorce (VIII), ve kterém Hal znamená atom halogenu, je podroben reakci s ethylenglykolem.

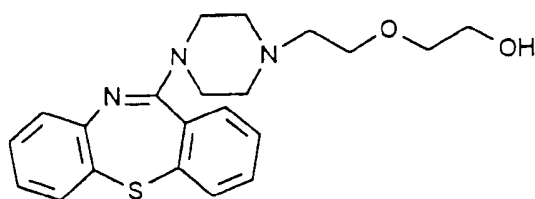


16.07.02

ZPŮSOB PŘÍPRAVY CHETIAPINU A JEHO MEZIPRODUKTŮ

Oblast techniky

Předložený vynález se týká nového způsobu přípravy 11-[4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-1-piperaziny]dibenzo[b,f]-1,4-thiazepinu obecného vzorce



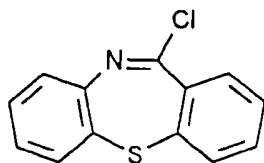
I

známého pod mezinárodním generickým jménem chetiapin. Sloučenina má antidopaminergní aktivitu a/nebo je antagonistou receptoru serotoninu a je používána v klinické praxi jako antipsychotikum nebo neuroleptikum.

Dále se předložený vynález týká nových meziproductů používaných v novém způsobu podle předloženého vynálezu.

Dosavadní stav techniky

Podle známého způsobu z EP č. 240 228 je sloučenina obecného vzorce (I) připravena reakcí iminokloridu obecného vzorce



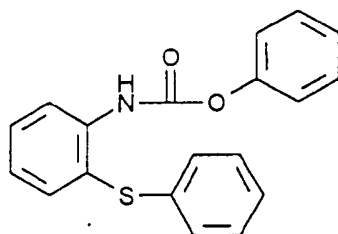
XI

a 1-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)piperazinu. Olejovitý surový produkt, který vzniká, se podrobí chromatografickému čištění na sloupci silikagelu, čímž se získá ve výtěžku 77,7%, což odpovídá asi 0,5 mol.

Iminoklorid obecného vzorce (XI) používaný jako výchozí látka se připraví cyklizací derivátu urethanu obecného vzorce

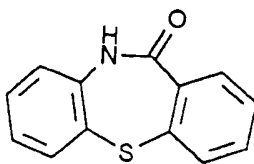
15.07.02

2



IV

a halogenizací vzniklého dibenzo[*b,f*]-1,4-thiazepin-11(10*H*)-onu obecného vzorce

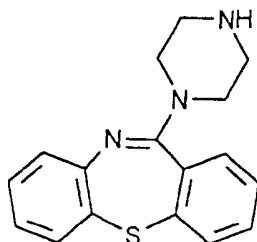


X

s oxychloridem fosforečným podle způsobu z EP č. 282 236. Výtěžek cyklizace je 87% a halogenizace 92,6%. To znamená, že v případě výše uvedeného známého způsobu je celkový výtěžek 62,6% vypočtený pro derivát urethanu obecného vzorce (IV).

V průmyslovém měřítku je používání známého způsobu velmi obtížné a extrémně neekonomické, respektive krystalický produkt přijatelné čistoty může být získán pouze čištěním na chromatografickém sloupci. Iminochlorid obecného vzorce (XI) je dosti nestabilní a hydrolizuje se vzdušnou vlhkostí. Při manipulaci ve velkých množstvích dochází k vedlejším reakcím, které snižují výtěžek, a produkt hydrolýzy kontaminuje konečný produkt. Další nevýhoda spočívá ve faktu, že také příprava 1-(2-hydroxyethoxy)ethylpiperazinu může být prováděna v několika krocích, díky čemuž je známý způsob méně ekonomickým.

Podle dalšího známého způsobu z EP č. 282 236 je derivát piperazinu obecného vzorce



XII

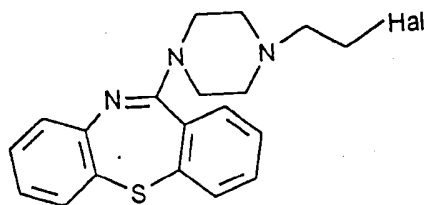
podroben reakci s 2-halogenethoxyethanolem a produkt obecného vzorce (I) se získá ve výtěžku 78%. Derivát piperazinu obecného vzorce (XII) se připraví reakcí iminokloridu obecného vzorce (XI) s piperazinem ve výtěžku 88%, a tudíž celkový výtěžek syntézy vypočtený pro derivát urethanu obecného vzorce (IV) činí pouze 55,3%.

Záměrem předloženého vynálezu je poskytnout ekonomický způsob přípravy chetiapinu.

Podstata vynálezu

Bylo zjištěno, že výše uvedený záměr je dosažen způsobem přípravy 11-[4-/2-(2-hydroxyethoxy)ethyl/-1-piperaziny]dibenzo[b,f]-1,4-thiazepinu obecného vzorce (I) nebo jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou, vyznačujícím se tím, že zahrnuje

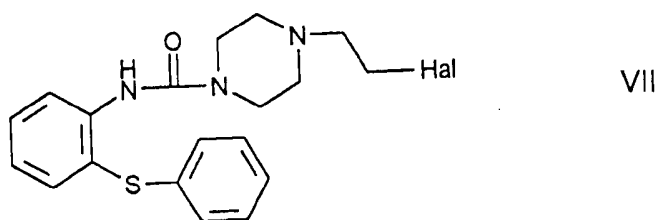
- a₁) reakci derivátu halogenethylpiperazinythiazepinu obecného vzorce



VIII

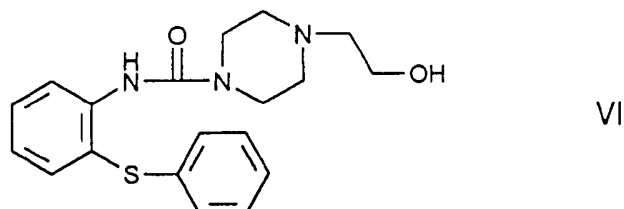
ve kterém Hal znamená atom halogenu, s ethylenglykolem; nebo

- a₂) cyklizaci derivátu halogenethylpiperazinu obecného vzorce



ve kterém Hal reprezentuje atom halogenu, v přítomnosti dehydratačního činidla a reakci získaného derivátu halogenethylpiperazinythiazepinu obecného vzorce (VIII), ve kterém Hal je definován výše, s ethylenglykolem; nebo

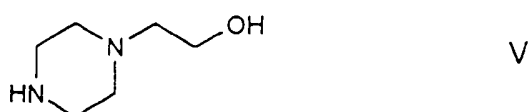
- a₃) reakci derivátu hydroxyethylpiperazinu obecného vzorce



s halogenačním činidlem, cyklizaci získaného derivátu halogenethylpiperazinu obecného vzorce (VII), ve kterém Hal znamená atom halogenu, v přítomnosti dehydratačního činidla a reakci získaného derivátu halogenethylpiperazinythiazepinu obecného vzorce (VIII), ve kterém Hal je definován výše, s ethylenglykolem; nebo

- a₄) reakci derivátu hydroxyethylpiperazinu obecného vzorce (VI) současně s halogenačním činidlem a dehydratačním činidlem a reakci získaného derivátu halogenethylpiperazinythiazepinu obecného vzorce (VIII), ve kterém Hal znamená atom halogenu, s ethylenglykolem; nebo

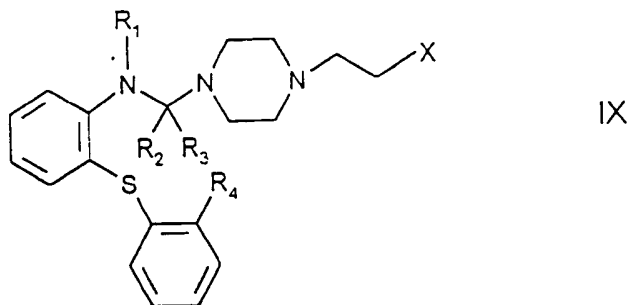
- a₅) reakci derivátu urethanu obecného vzorce (IV) s 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu obecného vzorce



a následně reakci vzniklého derivátu hydroxyethylpiperazinu obecného vzorce (VI) současně s halogenačním činidlem a dehydratačním činidlem a reakci získaného derivátu halogenethylpiperazinythiazepinu obecného vzorce (VIII), ve kterém Hal reprezentuje atom vodíku, s ethylenglykolem;

a, pokud je třeba, konvertování získaného produktu na adiční sůl s kyselinou pomocí farmaceuticky přijatelné anorganické nebo organické kyseliny.

Dále předložený vynález zahrnuje nové deriváty piperazinu obecného vzorce



ve kterém buď

substituent R_1 reprezentuje atom vodíku,

substituent R_2 vytváří se substituentem R_3 atom kyslíku, a

substituent R_4 znamená atom vodíku; anebo

substituent R_1 vytváří se substituentem R_2 valenční vazbu mezi sousedními atomy dusíku a uhlíku,

substituent R_3 vytváří se substituentem R_4 valenční vazbu mezi sousedními atomy uhlíku, a

X znamená hydroxy skupinu nebo atom halogenu,

a jeho adiční soli s kyselinou vytvořenou s anorganickými nebo organickými kyselinami.

Nové deriváty piperazinu jsou meziproducty v novém způsobu podle předloženého vynálezu.

Popis výhodných provedení

Ve způsobu a₁) podle předloženého vynálezu jsou používány obvyklé reakční podmínky Williamsonovy syntézy. Nejprve je ethylenglykol konvertován na alkoholát pomocí sodné soli kovu nebo jakýchkoliv dalších vhodných anorganických bází. Obecně je používána sodná sůl i ethylenglykol v přebytku vypočteném na 1 mol derivátu halogenethylpiperazinythiazepinu obecného vzorce (VIII), vhodně je používáno 1,5-1,7 mol sodného soli a 20-30 mol, výhodně 25-27 mol, ethylenglykolu. Reakční teplota je většinou 50-150°C, výhodně asi 100°C. Zpravidla reakce probíhá v 5-15 hodinách, obecně v asi 9 hodinách.

Ve způsobu a₂) podle předloženého vynálezu je výhodná výchozí látka derivát halogenethylpiperazinu obecného vzorce (VII), ve kterém Hal znamená atom chloru, a vhodné dehydratační činidlo je oxid fosforečný. Vhodně je také přidán do reakční směsi oxychlorid fosforečný a uzavření kruhu je provedeno výhodně při teplotě varu reakční směsi. Derivát halogenethylpiperazinythiazepinu obecného vzorce (VIII), který vzniká konvertováním na produkt obecného vzorce (I) podle způsobu popsaného ve způsobu a₁).

Ve způsobu a₃) podle předloženého vynálezu je výhodně jako halogenační činidlo používán thionylchlorid nebo oxychlorid fosforečný, výhodně oxychlorid fosforečný. Halogenační reakce je prováděna v inertním organickém rozpouštědle nebo může být také používán přebytek halogenačního činidla jako rozpouštědlo. Obecně je halogenace prováděna při teplotě varu reakční směsi. Derivát halogenethylpiperazinu obecného vzorce (VII), který vzniká, je konvertován na produkt obecného vzorce (I) podle způsobu popsaného ve způsobu a₂).

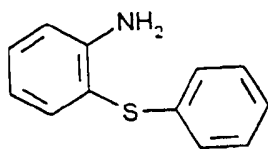
Ve způsobu a₄) podle předloženého vynálezu je halogenace derivátu hydroxyethylpiperazinu obecného vzorce (VI) a následné uzavření kruhu prováděno v jediném kroku bez separace derivátu halogenethylpiperazinu

obecného vzorce (VII), který vzniká během halogenace. Vhodné halogenační činidlo je oxychlorid fosforečný, výhodně je dehydratačním činidlem oxid fosforečný. Inertní organické rozpouštědlo může být přidáno do reakční směsi nebo může být používán přebytek halogenačního činidla jako rozpouštědlo. Výhodně je reakční teplotou teplota varu reakční směsi. Ve většině případů je reakční doba 6-10 hodin, výhodně 7-8 hodin. Po skončení reakce se reakční směs nalije do vody, zalkalizuje a extrahuje organickým rozpouštědlem nemísitelným vodou, např. dichlormethan. Pak se k připravení produktu obecného vzorce (I) postupuje podle způsobu popsaném v souvislosti se způsobem a₁) podle předloženého vynálezu.

Ve způsobu a₅) podle předloženého vynálezu je reakce derivátu urethanu obecného vzorce (IV) s 1-(2-hydroxyethyl)piperazinem prováděna v inertním organickém rozpouštědle, obecně nepolární organické rozpouštědlo, výhodně toluen. Zpravidla je reakční teplota vyšší než pokojová teplota, výhodně je používána teplota varu rozpouštědla. Reakční doba je relativně krátká, obvykle reakce je kompletní do 2 hodin. Nejprve je reakční směs promyta vodným roztokem zásady, pak vodou k odstranění vzniklého fenolu a organická fáze je pak sušena a odpařována. Zbytek se krystalizuje z organického rozpouštědla. Získaný derivát hydroxyethylpiperazinu obecného vzorce (VI) je konvertován na produkt obecného vzorce (I) způsobem popsaným v souvislosti se způsobem a₄) podle předloženého vynálezu.

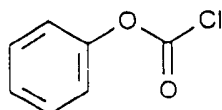
Produkt obecného vzorce (I) může být transformován na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou způsobem známým *per se*. Výhodně je připraven hemifumarát. Pokud je třeba může být báze obecného vzorce (I) uvolněna z její adiční soli s kyselinou způsobem známým *per se*.

Derivát urethanu obecného vzorce (IV) může být připraven podle způsobu z literatury reakcí 2-amino-difenylsulfidu obecného vzorce



II

s fenylchloroformiátem obecného vzorce



III

Sloučenina obecného vzorce (I) je připravena způsobem podle předloženého vynálezu v celkovém výtěžku 66-67% vypočteném pro derivát urethanu obecného vzorce (IV). Reakční kroky způsobu podle předloženého vynálezu mohou být provedeny snadno. Výchozí látky a činidla jsou snadno dostupná. Způsob podle předloženého nezahrnuje jakýkoliv způsob, který by způsoboval problémy nebo by měl nižší výtěžek. Vznikající chetia-pin obecného vzorce (I) má vysokou čistotu.

Derivát hydroxyethylpiperazinu obecného vzorce (VI), deriváty halogenethylpiperazinu obecného vzorce (VII) a derivátu halogenethylpiperazinythiazepinu obecného vzorce (VIII), všechny, které jsou meziprodukty ve způsobu podle předloženého vynálezu, jsou novými sloučeninami.

Nové meziprodukty uvedené výše jsou charakterizovány obecným vzorcem (IX). Tudiž výhodnými reprezentanty nových derivátů piperazinu obecného vzorce (IX) jsou následující sloučeniny:

- derivát hydroxyethylpiperazinu obecného vzorce (VI) a jeho adiční soli s kyselinou;
- derivát halogenethylpiperazinu obecného vzorce (VII), ve kterém Hal je definován výše, a jeho adiční soli s kyselinou; a
- derivát halogenethylpiperazinythiazepinu obecného vzorce (VIII), ve kterém Hal je definován výše, a jeho adiční soli s kyselinou.

Zvláště výhodným derivátem halogenethylpiperazinu obecného vzorce (VII) je *N*-[4-(2-chlorethyl)piperazin-1-karbonyl]-2-aminodifenylsulfid a jeho adiční soli s kyselinou.

Zvláště výhodným derivátem halogenethylpiperazinythiazepinu obecného vzorce (VIII) je 11-[4-(2-chlorethyl)piperazin-1-yl]-dibenzo[*b,f*]-1,4-thiazepin a jeho adiční soli s kyselinou.

Nové meziprodukty mohou být připraveny podle způsobu popsaného výše v souvislosti se způsobem podle předloženého vynálezu.

Předložený vynález je dále ilustrován pomocí následujících příkladů.

Příklady provedení vynálezu

Příprava výchozí sloučeniny obecného vzorce (IV)

Fenyl-2-fenylthiofenylkarbamát

20,13 g (0,1 mol) 2-aminodifenylsulfid se rozpustí ve 250 ml dichlormethanu a vzniklý roztok se ochladí na teplotu 5°C. Do míchaného roztoku 2-aminodifenylsulfidu se pomalu přidá polovina roztoku z 18,79 g (15,1 ml, 0,12 mol) fenylchloroformiátu ve 26 ml dichlormethanu, pak se přidá další polovina roztoku fenylchloroformiátu a dále současně roztok 3,0 g (0,075 mol) hydroxidu sodného a 9,2 g (0,0875 mol) uhličitanu sodného v 50 ml vody. Při této operaci by vnitřní teplota neměla přesáhnout 10°C. Po přidávání se reakční směs míchá při pokojové teplotě po dobu 3 hodin, organická fáze se separuje, promyje (3x) zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (celkově 250 ml), suší bezvodým síranem hořečnatým a odpařuje. Zbytek se krystalizuje z *n*-hexanu.

Tímto způsobem se získá 29 g (90,2%) požadované sloučeniny s teplotou tání

90-91°C.

Analýza pro $C_{19}H_{15}NO_2S$ (321,401)

Vypočteno: C 71,01 %, H 4,70 %, N 4,36 %, S 9,98 %;

Naměřeno: C 71,19 %, H 4,69 %, N 4,33 %, S 9,84 %.

Příklad 1

N-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-karbonyl]-2-aminodifenylsulfid –
sloučenina obecného vzorce (VI)

32,1 g (0,1 mol) fenyl-2-fenylthiofenylkarbamátu se rozpustí v 600 ml toluenu a do míchaného roztoku se přidá 13,0 g (0,1 mol) 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu. Reakční směs se míchá při teplotě varu po dobu 2 hodin, pak se nechá vychladnout na pokojovou teplotu a promyje 600 ml 1N roztoku hydroxidu sodného, pak dvakrát 200 ml vody. Organická fáze se suší bezvodým síranem hořečnatým a odpařuje. Zbytek se krystalizuje ze směsi *n*-hexanu a ethylacetátu (10:1), filtruje, promývá *n*-hexanem a suší.

Tímto způsobem se získá 33,9 g (94,8%) požadované sloučeniny ve formě bílých krystalů s teplotou tání 96-98°C.

Analýza pro $C_{19}H_{23}N_3O_2S$ (357,478)

Vypočteno: C 63,84 %, H 6,49 %, N 11,75 %, S 8,97 %;

Naměřeno C 63,57 %, H 6,52 %, N 11,71 %, S 9,02 %.

Příklad 2

N-[4-(2-Chlorethyl)piperazin-1-karbonyl]-2-aminodifenylsulfid – sloučenina obecného vzorce (VII)

18,8 g (0,05 mol) *N*-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-karbonyl]-2-aminodifenylsulfid se vaří v 65 ml thionylchloridu po dobu 15 minut, odpařuje a zbytek se krystalizuje z *n*-hexanu. Tímto způsobem se získá 18,5 g

(89,7%) produkt ve formě hydrochloridu požadované sloučeniny s teplotou tání 180-183°C.

Příprava báze:

Do suspenze 10,31 g (0,025 mol) hydrochloridu v 250 ml izopropanolu se přidá 2,78 g (0,0275 mol) triethylaminu a reakční směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny, nalije do vody, extrahuje dichlormethanem, suší bezvodým síranem hořečnatým a odpařuje. Tímto způsobem se získá 8,0 g (85,1%) požadované sloučeniny.

Příprava soli s benzensulfonovou kyselinou:

Do roztoku 7,5 g (0,02 mol) požadované báze v 15 ml ethanolu se přidá roztok 3,48 g (0,022 mol) benzensulfonové kyseliny v 10 ml ethanolu. Roztok se míchá při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny, ochladí ledovou vodou, filtruje a suší. Tímto způsobem se získá 6,6 g (60,8%) produkt ve formě benzensulfonátu požadované sloučeniny s teplotou tání 110-112°C.

Analýza pro $C_{25}H_{28}ClN_3O_4S_2$ (534,101)

Vypočteno: C 56,22%, H 5,28%, N 7,87%, Cl 6,64%, S 12,01%;

Naměřeno: C 55,96%, H 5,35%, N 7,73%, Cl 6,50%, S 12,05%.

Příklad 3

11-[4-(2-Chlorethyl)-1-piperaziny]-dibenzo[*b,f*]-1,4-thiazepin – sloučenina obecného vzorce (VIII)

Způsob A)

Směs 8,2 g (0,02 mol) hydrochloridu *N*-[4-(2-chlorethyl)-piperazin-1-karbonyl]-2-aminodifenylsulfidu, 84 ml oxychloridu fosforečného a 8,5 g (0,06 mol) oxidu fosforečného se nechá reagovat při teplotě varu po dobu 15 hodin. Roztok se nechá ochladit, zcela zahustí, zbytek se nalije do ledové vody, roztok se zalkalizuje přidáním vodného roztoku amoniaku a extrahuje dichlormethanem. Organická fáze se odpaří, zbytek se krystalizuje z diizopropyletheru, filtruje a suší.

Tímto způsobem se získá 5,4 g (75,4%) požadované sloučeniny s teplotou tání 113-115°C.

Způsob B)

Směs 35,7 g (0,1 mol) *N*-[4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-karbonyl]-2-aminodifenylsulfidu, 200 ml oxychloridu fosforečného a 31,2 g (0,22 mol) oxidu fosforečného se vaří po dobu 7 hodin. Roztok se nechá vychladnout, odpařuje, zbytek se podrobí reakci s ledovou vodou, zalkalizuje vodným roztokem amoniaku, extrahuje dichlormethanem, suší bezvodým síranem hořečnatým a znovu odpařuje. Zbytek se krystalizuje z diizopropyletheru, krystaly se filtrují a suší.

Tímto způsobem se získá 28,6 g (80%) požadované sloučeniny s teplotou tání 114-116°C.

Analýza pro $C_{19}H_{20}ClN_3S$ (357,908)

Vypočteno: C 63,76%, H 5,63%, N 11,74%, Cl 9,91%, S 8,96%;

Naměřeno: C 63,70%, H 5,67%, N 11,68%, Cl 9,89%, S 9,07%.

Příklad 4

Hemifumarát 11-[4-/2-(2-hydroxyethoxy)ethyl/-1-piperazinyl]dibenzo[*b,f*]-1,4-thiazepinu – sloučenina vzorce I

1,17 g kovového sodíku se rozpustí v 50 ml ethylenglykolu a do takto vytvořeného roztoku se přidá 10,7 g (0,03 mol) 11-[4-(2-chlorethyl)-1-piperazinyl]-dibenzo[*b,f*]-1,4-thiazepinu v 60 ml toluenu. Reakční směs se míchá při teplotě 100°C po dobu 9 hodin, pak po ochlazení se přidá 210 ml vody. Po separaci se toluenová fáze extrahuje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, roztok se zalkalizuje přidáním vodného roztoku amoniaku, extrahuje dichlormethanem, organický roztok se suší bezvodým síranem hořečnatým a odpařuje za sníženého tlaku.

Tímto způsobem se získá 11,27 g (98%) požadované báze.

Příprava soli:

10 g (0,026 mol) vytvořené báze se rozpustí v 130 ml ethanolu a do roztoku se přidá 3,13 g (0,027 mol) kyseliny fumarové. Směs se míchá při teplotě varu po dobu 25 minut, pak se nechá zchladnout na pokojovou teplotu. Směs se nechá v chladicím boxu přes noc, pak se vytvořené krystaly filtrují, promyjí studeným ethanolem a suší.

Tímto způsobem se získá 9,8 g (85,4%) žádané sloučeniny s teplotou tání 172-174 °C.

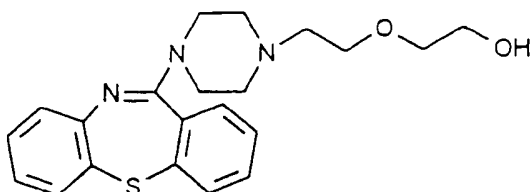
Analýza pro $C_{46}H_{54}N_6O_8S_2$ (883,107)

Vypočteno: C 62,56 %, H 6,16 %, N 9,52 %, S 7,26 %;

Naměřeno: C 62,19 %, H 6,19 %, N 9,57 %, S 7,24 %.

PATENTOVÉ NÁROKY

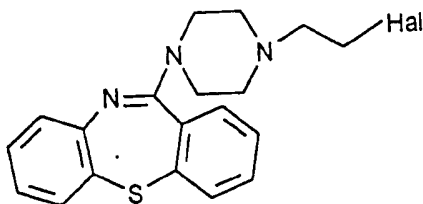
1. Způsob přípravy 11-[4-/2-(2-hydroxyethoxy)ethyl/-1-piperaziny]dibenzo[*b,f*]-1,4-thiazepinu obecného vzorce



I

nebo jeho farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou, vyznačující se tím, že zahrnuje

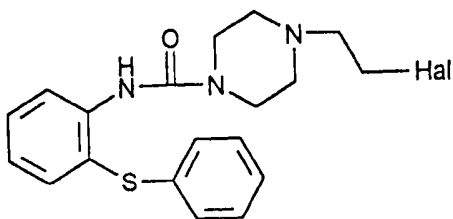
- a₁) reakci derivátu halogenethylpiperaziny]thiazepinu obecného vzorce



VIII

ve kterém Hal znamená atom halogenu, s ethylenglykolem; nebo

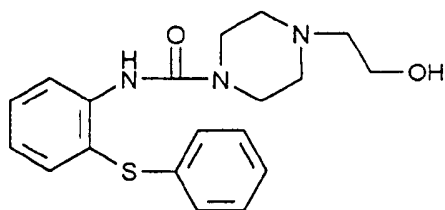
- a₂) cyklizaci derivátu halogenethylpiperazinu obecného vzorce



VII

ve kterém Hal reprezentuje atom halogenu, v přítomnosti dehydratačního činidla a reakci získaného derivátu halogenethylpiperaziny]thiazepinu obecného vzorce (VIII), ve kterém Hal je definován výše, s ethylenglykolem; nebo

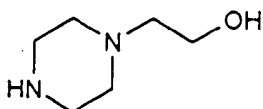
- a₃) reakci derivátu hydroxyethylpiperazinu obecného vzorce



VI

s halogenačním činidlem, cyklizaci získaného derivátu halogenethylpiperazinu obecného vzorce (VII), ve kterém Hal znamená atom halogenu, v přítomnosti dehydratačního činidla a reakci získaného derivátu halogenethylpiperazinythiazepinu obecného vzorce (VIII), ve kterém Hal je definován výše, s ethylenglykolem; nebo

- a₄) reakci derivátu hydroxyethylpiperazinu obecného vzorce (VI) současně s halogenačním činidlem a dehydratačním činidlem a reakci získaného derivátu halogenethylpiperazinythiazepinu obecného vzorce (VIII), ve kterém Hal znamená atom halogenu, s ethylenglykolem; nebo
- a₅) reakci derivátu urethanu obecného vzorce (IV) s 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu obecného vzorce



V

a následně reakci vzniklého derivátu hydroxyethylpiperazinu obecného vzorce (VI) současně s halogenačním činidlem a dehydratačním činidlem a reakci získaného derivátu halogenethylpiperazinythiazepinu obecného vzorce (VIII), ve kterém Hal reprezentuje atom halogenu, s ethylenglykolem;

a, pokud je třeba, konvertování získaného produktu na adiční sůl s kyselinou pomocí farmaceuticky přijatelné anorganické nebo organické kyseliny.

2. Způsob podle nároku 1 a₁), **vyznačující se tím, že reakce se provádí v přítomnosti anorganické báze.**

-
- The chemical structure shows a benzothiazine derivative. A benzene ring is fused to a six-membered ring containing a sulfur atom (S) and a nitrogen atom (N). The nitrogen atom is substituted with an R₁ group and a piperazine ring. The piperazine ring is further substituted with an ethyl chain ending in a variable group X. The sulfur atom is substituted with an R₂ group. The benzothiazine core is substituted with R₃ and R₄ groups.

1X

7. Derivát halogenethylpiperazinu obecného vzorce (VII), ve kterém Hal znamená atom halogenu, podle nároku 5 a jeho adiční soli s kyselinou.

8. Derivát halogenethylpiperazinythiazepinu, ve kterém Hal znamená atom halogenu, podle nároku 5 a jeho adiční soli s kyselinou.
9. *N*-[4-(2-Chlorethyl)piperazin-1-karbonyl]-2-aminodifenylsulfid podle nároku 7 a jeho adiční soli s kyselinou.
10. 11-[4-(2-Chlorethyl)-1-piperaziny]-dibenzo[*b,f*]-1,4-thiazepin podle nároku 8 a jeho adiční soli s kyselinou.