



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

200 277

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 27 02 79
(21) PV 1317 - 79

(51) Int. Cl.³

G 07 D 409/04

(40) Zveřejněno 30 11 79
(45) Vydáno 01 12 82

(75)

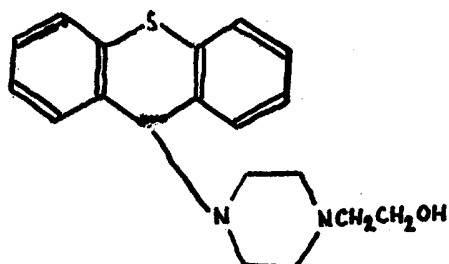
Autor vynálezu PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA
VALENTA VLADIMÍR ing. CSc., PRAHA

(54)

způsob přípravy nekatalitického neuroleptika 2-chlor-10-/4-(2-hydroxyethyl)
piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f) thiepinu

1

Vynález se týká nového způsobu přípravy nekataleptického neuroleptika 2-chlor-10-
-/4-(2-hydroxyethyl)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo (b,f) thiepinu vzorce I

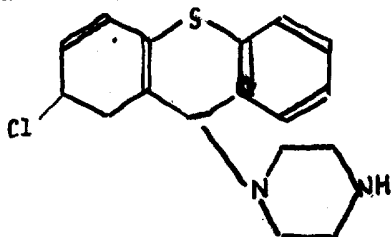


(I).

Látka vzorce I a její soli, zejména sukcinát, vykazují vlastnosti neuroleptika téměř
prostého kataléptického účinku (A. Dlabáč a spol., *Activ. Nerv. Super.* **17**, 217, 1975; Z. Votava
a spol., tamtéž, str. 216; M. Valchář a A. Dlabáč, *Česk. Fysiol.* **25**, 277, 1976; L. G. Humber a
spol., *J. Med. Chem.* **21**, 1225, 1978), z čehož je vyvozováno, že jde o potenciální antipsycho-
tikum se silně omezenými extrapyramidovými vedlejšími účinky.

Příprava látky vzorce I byla popsána substituční reakcí 2,10-dichlor-10,11-dihydro-
dibenzo (b,f)thiepinu (K. Pelz a spol. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **33**, 1852, 1968) s 1-
-(2-hydroxyethyl)piperazinem (viz J. O. Jílek a spol., tamtéž **40**, 2887, 1975). Nevýhodou této
metody je, že poskytuje jen 65 % výtěžek na žádané látce vzorce I; jako významná vedlejší
reakce se uplatňuje eliminace, jejímž produktem je nežádoucí 2-chlordibenzo(b,f)thiepin.

Nyní bylo zjištěno, že látku vzorce I lze připravit hydroxyethylací 2-chlor-10-
-piperazino-10,11-dihydrodibenzo (b,f) thiepinu vzorce II



(II).

Tento nový způsob přípravy látky vzorce I je předmětem vynálezu. K hydroxyethylaci lze použít buď působení ethylenoxidu nebo 2-chlorethanolu; obě tyto modifikace hydroxyethylační reakce jsou zahrnuty v předmětu tohoto vynálezu. Reakci báze vzorce II s ethylenoxidem lze provést při teplotách 0 až 50 °C v různých rozpouštědlech. S výhodou lze použít nižších alkoholů, zejména methanolu nebo ethanolu. Do míchaného roztoku báze vzorce II v uvedeném rozpouštědle se zvolna uvede při vhodné teplotě (optimum při 35 až 40 °C) nejméně 100% přebytek plynného ethylenoxidu. Adice ethylenoxidu na sekundární aminovou skupinu báze vzorce II probíhá rychle a vzniklý produkt vzorce I se snadno izoluje na základě bazického charakteru. Při použití uvedeného přebytku ethylenoxidu nezůstává v reakční směsi žádná nezreagovaná výchozí látka vzorce II, což izolaci produktu vzorce I v čistém stavu usnadňuje.

Druhý způsob hydroxyethylační reakce spočívá v alkylaci báze vzorce II 2-chlorethanolem. Také tuto reakci lze provést v různých rozpouštědlech, přičemž zvláště výhodné jsou ethanol nebo aceton. Reakce probíhá hladce při teplotách 50 až 100 °C a za přítomnosti bezvodého alkalického uhličitanu jako kondenzačního činidla. Při práci v ethanolu se pracuje s výhodou při 70 °C. Také v tomto případě se báze vzorce I izoluje na základě svého zásaditého charakteru.

Výchozí látka vzorce II nebyla zatím v literatuře popsána a proto je její způsob přípravy zahrnut do příkladu provedení. Lze ji získat nejlépe dvoustupňovým pochodem, při kterém se nejříve provede substituční reakce 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo (b,f) thiepinu s 1-(ethoxykarbonyl)piperazinem. Tato substituční reakce probíhá s vysokým výtěžkem a eliminace se při ní uplatňuje maximálně z 10 %. Resultuje 2-chlor-10-(4-ethoxykarbonylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin, který se v druhém stupni alkalicky hydrolizuje. Také tento stupeň poskytuje vysoký, téměř teoretický výtěžek, což činí celý postup technicky výhodným.

Konečný produkt podle vynálezu, tj. báze vzorce I, je krystalickou látkou, která výborně krystaluje z acetonu a v čistém stavu taje při 102 až 103 °C. Neutralisací kyselinou jantarovou poskytuje krystalický suksinát, který krystaluje z ethanolu a v čistém stavu taje při 166 až 168 °C.

Příklady provedení

1. Do míchaného roztoku 19 g 2-chlor-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu ve 200 ml methanolu se při teplotě 36 až 40 °C během 3 hodin uvede 8,8 g plynného ethylenoxidu. Směs se ponechá v klidu přes noc, methanol se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí ve 100 ml chloroformu a produkt se z tohoto roztoku extrahuje třepáním do nejméně

50% přebytku $2M-H_2SO_4$. Kyselý vodný roztok se oddělí, zfiltruje se s aktivním uhlím a filtrát se zalkalizuje hydroxidem amonným. Uvolněná báze se extrahuje chloroformem, extrakt se suší uhličitánem draselným a odpaří. Získá se 14,0 g (75 %) olejovitého 2-chlor-10-/4-(2-hydroxyethyl)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)-thiepinu (I), který stáním zvolna krystaluje a jehož vzorek po rekrytalizaci z acetonu taje při 102 až 103 °C. Neutralizací kyselinou jantarovou v ethanolu poskytuje krystalický sukcinát, jehož vzorek po rekrytalizaci z ethanolu taje při 166 až 168 °C.

Výchozí 2-chlor-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f) thiepin (II), jehož příprava zatím nebyla v literatuře popsána, se získá nejlépe dále uvedeným postupem ze známého 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (K. Pelz a spol., literatura citována):

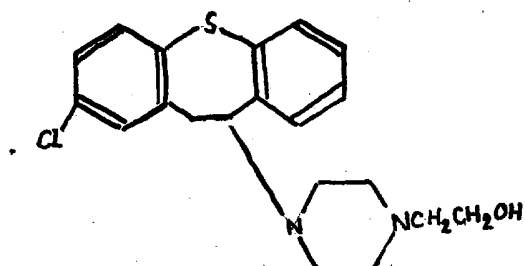
Směs 13,3 g 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu, 24 g 1-(ethoxykarbonyl)piperazinu a 24 ml chloroformu se míchá a vaří 5 hodin pod zpětným chladičem. Potom se zředí 150 ml benzenem, promyje se vodou a bazický produkt se extrahuje třepáním s přebytkem $2M-H_2SO_4$. Oddělený kyselý vodný roztok, ze kterého se vylučuje pevný sulfát, se zalkalizuje hydroxidem amonným a uvolněná báze se extrahuje benzenem. Extrakt se vysuší uhličitánem draselným a odpaří za sníženého tlaku. Získá se 17,1 g (90 %) surového olejovitého 2-chlor-10-(4-ethoxykarbonylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu. K jeho charakterizaci se hodí neutralizace kyselinou maleinovou v ethanolu; přidavkem etheru k vzniklému roztoku soli se vyloučí krystalický hydrogenmaleinát, jehož vzorek po krystalizaci z ethanolu taje při 142 až 144 °C.

Směs 17,0 g předešlé olejovité báze, 25 g hydroxidu draselného a 30 ml ethanolu se míchá a vaří 3 hodiny pod zpětným chladičem. Potom se zředí 150 ml vody a extrahuje se chloroformem. Vysušením a odpařením extraktu se získá 13,1 g (93 %) surové báze 2-chlor-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f) thiepinu s t.t. 120 až 126 °C. Jedinou krystalizací z cyklohexanu se získá čistá látka s t.t. 126 až 128 °C. K charakterizaci je vhodný dimethansulfonát, který se získá neutralizací báze kyselinou methasulfonovou a který krystaluje z vodného ethanolu jako hemihydrát, t.t. 209 až 210 °C.

2. K míchané směsi 19,3 g 2-chlor-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo (b,f) thiepinu, 100 ml ethanolu a 16,8 g bezvodého uhličitánu draselného se při 70 °C přikape během 30 minut roztok 8,1 g 2-chlor-ethanolu v 10 ml ethanolu. Směs se míchá 5 hodin při 70 °C, potom se ochladí, zfiltruje a filtrát se za sníženého tlaku odpaří. Zbytek se rozpustí ve 100 ml chloroformu, roztok se promyje vodou a bazický produkt se extrahuje třepáním do přebytku $2M-H_2SO_4$. Získaný kyselý vodný roztok se oddělí, zfiltruje se s aktivním uhlím a filtrát se alkalizuje hydroxidem draselným. Báze se opět extrahuje chloroformem, extrakt se vysuší uhličitánem draselným a odpaří. Získá se 15,0 g (80 %) olejovitého 2-chlor-10-/4-(2-hydroxyethyl)piperazino/-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (I), který stáním zvolna krystaluje. Vzorek po rekrytalizaci z acetonu taje při 102 až 103 °C. Neutralizací kyselinou jantarovou v ethanolu poskytuje krystalický sukcinát, jehož vzorek po rekrytalizaci z ethanolu taje při 166 až 168 °C.

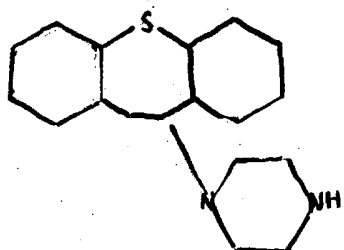
PŘEDMĚT VYVÝSKUMU

1. Způsob přípravy nekataleptického neuroleptika 2-chlor-10-/4-(2-hydroxyethyl)piperazino-/10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu vzorce I



(I),

vyznačující se tím, že 2-chlor-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzeno(b,f)thiepin vzorce II



(II)

se zpracuje hydroxyethylační reakcí.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že hydroxyethylace báze vzorce II se provede působením nejméně 100% přebytku ethylenoxidu při teplotách 0 až 50 °C ve vhodných rozpouštědlech, s výhodou v nižších alkoholech.
3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že hydroxyethylace báze vzorce II se provede působením 2-chlorethanolu při teplotách 50 až 100 °C za přítomnosti bezvodých alkalických uhličitů jako kondenzačních činidel v netečných rozpouštědlech, s výhodou v ethanolu

O P R A V A

popisu vynálezu k autorskému osvědčení č.200 277
/Int.Cl. C 07 D 409/04

V popisu vynálezu k autorskému osvědčení č.200 277 je chyba
v názvu.

Správně: Způsob přípravy nekataleptického neuroleptika
2-chlor-10-/4-(2-hydroxyethyl)piperazino-/10,11-
dihydrodibenzo(b,f)thiepinu

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY .