



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

265750

(11) (B1)

(13)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>

C 07 D 409/14

(22) Přihlášeno 25 07 88

(21) PV 5294-88.G

(40) Zveřejněno 10 02 89

(45) Vydáno 13 04 90

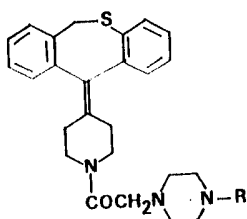
(75)  
Autor vynálezu

HULINSKÁ HANA RNDr., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy  
11-(1-(2-(1-piperaziny)-acetyl)-4-piperidyliden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/  
thiepinů a jejich maleinátů

(57) Řešení spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem je způsob přípravy 11-(1-(2-(1-piperaziny)-acetyl)-4-piperidyliden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinů (I) a jejich maleinátů. Látky I jsou jednak meziprodukty, jednak samy o sobě vykazují jisté lokálně anestetické a antiarytmické a protivředové účinky. Způsob jejich přípravy spočívá ve dvoustupňovém procesu, ve kterém se předně 11-(4-piperidyliden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin podrobí působení chloracetylchloridu, s výhodou ve vroucím benzenu za přítomnosti N,N-dimethylacetamidu, vzniklý 11-(1-(2-chloracetyl)-4-piperidyliden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin se zpracuje substitučními reakcemi s 1-methylpiperazinem, 2-(1-piperaziny)-ethanolem a 3-(1-piperaziny)propanolem, provedenými s výhodou za použití 100 až 110% přebytku těchto aminů ve vroucím chloroformu a získané base I se neutralizuje kyselinou maleinovou v ethanolu.

Vynález se týká způsobu přípravy 11-(1-(2-(1-piperaziny)l)acetyl)-4-piperidylden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinů obecného vzorce I



(I),

ve kterém R značí methyl, 2-hydroxyethyl nebo 3-hydroxypropyl, jakož i jejich maleinátů.

Látky obecného vzorce I podle vynálezu jsou jednak meziprodukty syntézy léčiv, jednak samy o sobě mají lokálně anestetickou, antiarytmickou a protivředovou účinnost.

Způsob přípravy látek obecného vzorce I podle vynálezu spočívá ve dvoustupňovém procesu, při kterém se vychází z 11-(4-piperidylden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu, který se v prvním stupni podrobí působení chloracetylchloridu, s výhodou ve vroucím benzenu za přítomnosti N,N-dimethylacetamidu. Získá se krystalický 11-(1-(2-chloracetyl)-4-piperidylden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin, který se ve druhém stupni zpracuje substitučními reakcemi s 1-methylpiperazinem, 2-(1-piperaziny)ethanolem a 2-(1-piperaziny)propanolem (T. Zawisza a spol., Acta Pol. Pharm. 22, 477, 1965). Tyto substituční reakce lze provést za různých podmínek; s výhodou se provedou za použití 100 až 110% přebytku jmenovaných piperazinyových derivátů ve vroucím chloroformu. Resultující váže obecného vzorce I jsou většinou olejovité a lze je přečistit krystalizací solí, s výhodou solí s kyselinou maleinovou, získaný neutralizací surových bází touto kyselinou v ethanolu. Příprava těchto solí, které jsou výhodnější než báze pro provádění farmakologických testů i pro přípravu lékových forem je rovněž součástí tohoto vynálezu. Výchozí 11-(4-piperidylden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin zatím nebyl v literatuře popsán. Jeho syntéza ze známého 11-(1-methyl-4-piperidylden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu je popsána v příkladu 1. Další podrobnosti provedení způsobu přípravy látek obecného vzorce I podle tohoto vynálezu jsou uvedeny v příkladech, které jsou však jen ilustrací možností vynálezu. Popisované látky obecného vzorce I i meziprodukty jsou nové; jejich identita byla zajištěna analytickými i spektrálními metodami.

#### P ř í k l a d 1

11-(1-(2-(4-methyl-1-piperaziny)l)acetyl)-4-piperidylden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin (I, R = CH<sub>3</sub>)

K roztoku 1,50 g 11-(4-piperidylden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu a 0,62 g N,N-dimethylacetamidu ve 20 ml benzenu se za míchání přidá roztok 0,81 g chloracetylchloridu ve 20 ml benzenu a směs se vaří 1,5 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se zředí 60 ml chloroformu, promyje se důkladně vodou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Olejovitý odparek (1,9 g) zvolna krystalizuje z benzenu. Takto se získá 1,51 g (80 %) 11-(1-(2-chloracetyl)-4-piperidylden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)/thiepinu, t.t. 145 až 147 °C.

K roztoku 2,50 g předešlého chloracetylderivátu ve 40 ml chloroformu se přidá 1,5 g 1-methylpiperazinu a směs se za míchání vaří pod zpětným chladičem 2,5 h. Zředí se 60 ml chloroformu, promyje se vodou, vysuší se bezvodým uhličitánem draselným a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek krystalizuje z benzenu a poskytne 2,42 g žádané báze, t.t. 152 až 155 °C. Neutralizací kyselinou maleinovou v ethanolu se získá krystalický bis(hydrogenmaleinát), který krystalizuje z vodného ethanolu a taje při 161 až 164 °C.

Použitý výchozí 11-(4-piperidylden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin, který je látkou

novou, se připraví dvoustupňovým pochodem ze známého 11-(1-methyl-4-piperidyliden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu (Adlerová E. a spol., Česk. Farm. 12, 122, 1963) jak je dále uvedeno:

K roztoku 5,00 g 11-(1-methyl-4-piperidyliden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu (lit. citována) v 25 ml benzenu se za míchání přidá roztok 1,63 g chlormravenčanu ethylnatého v 35 ml benzenu a směs se vaří 2,5 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a vodou, vysuší se bezvodým uhličitánem draselným a odpaří se za sníženého tlaku. Získá se 6,04 g surového olejovitého produktu, který se rozpustí v 25 ml benzenu a roztok se zfiltruje přes kolonu 15 g silikagelu. Kolona se promyje 400 ml benzenu a filtrát se odpaří. Získá se 5,05 g (85 %) téměř homogenního, olejovitého 11-(1-ethoxy-karbonyl-4-piperidyliden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu, jehož analytická a spektrální charakterizace potvrzuje jeho identitu.

Směs 4,47 g předešlého ethoxykarbonylderivátu, 3,43 g hydroxidu draselného a 30 ml ethanolu se míchá a vaří 2 h pod zpětným chladičem. Po částečném ochlazení se směs zředí 50 ml vody a extrahuje se benzenem. Zpracováním extraktu se získá 2,58 g (72 %) 11-(4-piperidyliden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu, který krystalizuje ze směsi benzenu a etheru a taje při 91 až 94 °C.

#### P ř í k l a d 2

11-(1-(2-(4-(2-hydroxyethyl)-1-piperaziny)acetyl)-4-piperidyliden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin (I, R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)

Podobně jako v příkladu 1 se provede reakce 2,50 g 11-(1-(2-chloracetyl)-4-piperidyliden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu (viz příklad 1) s 1,94 g 2-(1-piperaziny)ethanolu ve 40 ml chloroformu za varu pod zpětným chladičem (3 h). Obdobným zpracováním se získá 3,10 g surové, olejovité báze, která se neutralizací kyselinou maleinovou v ethanolu převede na krystalický bis(hydrogenmaleinát) (4,20 g, 89 %), t.t. 151 až 154 °C. Rozkladem vzorku této soli vodným amoniakem, extrakcí etherem a odpařením extraktu se získá homogenní, olejovitá báze, kterou lze charakterizovat analytickými i spektrálními metodami.

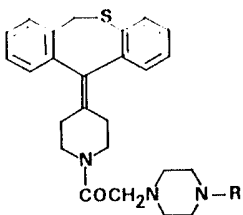
#### P ř í k l a d 3

11-(1-(2-(4-(3-hydroxypropyl)-1-piperaziny)acetyl)-4-piperidyliden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin (I, R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)

Podobně jako v příkladu 1 se provede reakce 2,40 g 11-(1-(2-chloracetyl)-4-piperidyliden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu (viz příklad 1) s 2,06 g 3-(1-piperaziny)propanolu (lit. citována) ve 40 ml vroucího chloroformu. Podobné zpracování poskytne 3,1 g surové, olejovité báze, která se převede neutralizací kyselinou maleinovou v ethanolu na krystalický bis(hydrogenmaleinát), t.t. 110 až 113 °C (ethanol). Jako v předešlých případech se z této soli uvolní homogenní, olejovitá báze, vhodná k charakterizaci analytickými i spektrálními metodami.

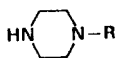
## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 11-(1-(2-(1-piperazinyl)acetyl)-4-piperidyliden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/-thiepinů obecného vzorce I



(I),

ve kterém R značí methyl, 2-hydroxyethyl nebo 3-hydroxypropyl, a jejich maleinátů, vyznačující se tím, že se 11-(4-piperidyliden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/-thiepin podrobí působení chlor-acetylchloridu, s výhodou ve vroucím benzenu za přítomnosti N,N-dimethylacetamidu, vzniklý 11-(1-(2-chloracetyl)-4-piperidyliden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/-thiepin se zpracuje substitučními reakcemi s piperazinovými deriváty obecného vzorce II.



(II),

ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I, provedenými s výhodou za použití 100 až 110 % přebytku aminu obecného vzorce II ve vroucím chloroformu, načež se získané báze obecného vzorce I neutralizují kyselinou maleinovou v ethanolu na příslušné soli, vesměs bis(hydrogenmaleináty).