



URAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(22) Přihlášeno 12 06 85
(21) (PV 4243-85)

(40) Zveřejněno 13 02 86

(45) Vydáno 15 12 87

245900
(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 409/04

(75)

Autor vynálezu

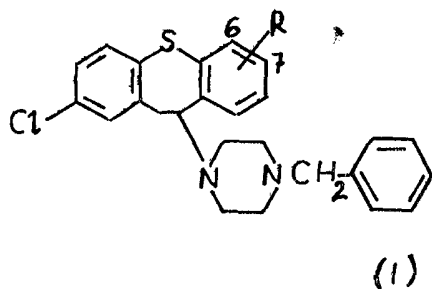
PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., ŠEDIVÝ ZDENĚK, PRAHA

(54) Způsob přípravy nových benzylpiperazinových derivátů dibenzo(b,f)thiepinové řady

1

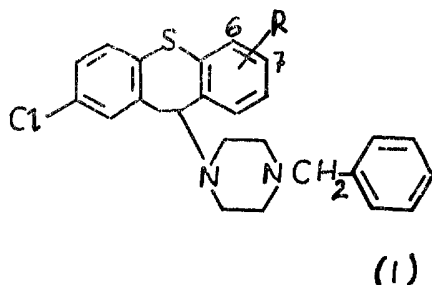
2

Řešení spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem je způsob přípravy nových benzylpiperazinových derivátů dibenzo(b,f)thiepinové řady obecného vzorce I,



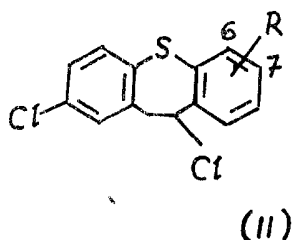
ve kterém R značí atom chloru v poloze 6 nebo 7 skeletu. Tento způsob přípravy spočívá v substituční reakci 2,6,10-trichlor- a 2,7,10-trichlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)-thiepinu s 1-benzylpiperazinem. Substituční reakce se provedou za použití 100- až 300% přebytku 1-benzylpiperazinu při teplotách 60 až 120 °C. Výsledné látky vzorce I jsou meziprodukty přípravy psychotropně účinných léčiv.

Vynález se týká způsobu přípravy nových benzylpiperazinových derivátů dibenzo(b,f)-thiepinové řady obecného vzorce I,



ve kterém R značí atom chloru v poloze 6 nebo 7 skeletu. Látky tohoto vzorce jsou meziprodukty přípravy psychotropně, zvláště neurolepticky účinných látek a jako takové jsou technicky hodnotné.

Způsob přípravy látek vzorce I podle tohoto vynálezu spočívá v substituční reakci chlorderivátů obecného vzorce II,



ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I, s přebytkem 1-benzylpiperazinem (Cymerman Craig J., Young R. J.: Org. Syn., Coll. Vol. 5, 88, 1973). K této substituční reakci se 1-benzylpiperazin použije ve 100–300% přebytku, reakce se provede za zvýšené teploty při 60 až 120 °C a pracuje se buď bez prostředí (v tomto případě slouží přebytkem 1-benzylpiperazin jako reakční médium), nebo za přítomnosti vhodných netečných rozpouštědel. Zvláště výhodné je pracovat v koncentrovaném vroucím roztoku v chloroformu. Zpracováním reakčních směsí se získají nehomogenní produkty obsahující jednak žádané báze vzorce I, jednak výchozí přebytkem 1-benzylpiperazin. V případě, že báze vzorce I dobře krystaluje, vyloučí se ze směsí krystalizací. V případě, že je báze vzorce I olejovitá, je nutné nejdříve ze směsi oddělit krystalizací 1-benzylpiperazin ve formě soli s kyselinou methansulfonovou. Z matečných louhů po této soli se potom izoluje methansulfonan žádané báze vzorce I.

Podrobnosti provedení způsobu přípravy látek vzorce I podle tohoto vynálezu jsou popsány v dále uvedených příkladech, jejichž účelem je pouze ilustrovat možnosti vynálezu, ale ne tyto možnosti popisovat vyčerpávajícím způsobem. Výchozí chlorderi-

váty vzorce II jsou nové látky a jejich příprava je rovněž popsána v příkladech. Tato příprava vychází z 2,5-dichloracetofenonu [Rajšner M. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 43, 1276, 1978], 2-chlorthiofenu (Godt H. C. Jr., Wann R. E., J. Org. Chem. 26, 4047, 1961) a 3-chlorthiofenu (Dacomo G., Jahresber. Fortschr. Chem. 1891, 1375) jako známých výchozích látek. Popisované konečné produkty, jakož i všechny meziprodukty jsou látky nové, které dosud nebyly v literatuře popsány. Jejich identita byla zajištěna obvyklými analýzami a všemi běžnými spektrálními metodami.

Příklad 1

10-[4-Benzylpiperazino]-2,6-dichlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R = 6-Cl)

K míchané směsi 31,7 g 2-chlorthiofenu a 37,8 g 2,5-dichloracetofenonu se přidá 1,0 g čerstvě vyredukované mědi a 55 g bezvodého uhlíčitanu draselného. Přídavek 10 mililitrů ethanolu umožní pokračovat v míchání a směs se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 6 h (teplota lázně 120 °C). K ještě teplé směsi se přidá 100 ml vody a 100 ml benzenu, směs se míchá a protřepe, potom se zfiltruje a vodná vrstva filtrátu se extrahuje benzenem. Benzenové roztoky se spojí, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují s aktivním uhlím a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek stáním zvolna krystaluje a překrystaluje se z 35 ml vroucího ethanolu. Získá se 41,2 g (69 %) téměř čistého 5-chlor-2-(2-chlorfenylthio)acetofenonu, který taje při 86 až 87 °C. Analyticky čistý vzorek se získá další krystalizací z ethanolu, t. t. 87 až 88,5 °C. Ve větších šaržích, při nichž se provádí zpracování matečných louhů, se produkt získá ve výtěžku až 78 %.

Směs 140 g předešlého produktu, 22,5 g síry (sírný květ) a 81 g morfolinu se míchá a zahřívá pod zpětným chladičem 4,5 h při teplotě lázně 145 až 150 °C. Po stání přes noc se směs zředí 500 ml chloroformu, důkladně se protřepe a zfiltruje se s aktivním uhlím. Filtrát se promyje vodou, dále 1:9 zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a znovu vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí za zahřátí ve 250 ml benzenu a roztok se ponechá krystalovat.

Získá se 111 g (60 %) surového [5-chlor-2-(2-chlorfenylthio)fenyl]acetothiomorfolidu, t. t. 134 až 137 °C. Analyticky čistý vzorek se získá další krystalizací z benzenem, t. t. 142 až 143 °C.

K roztoku 28 g hydroxidu draselného ve 100 ml ethanolu se přidá 40,0 g předešlého thiomorfolidu a směs se vaří 3 h pod zpětným chladičem. Ještě za tepla se zředí 1 l vody, roztok se zfiltruje s aktivním uhlím a filtrát se okyslí kyselinou chlorovodíkovou.

Vyloučený olejovitý produkt pomalu zkrystaluje. Zfiltruje se, promyje vodou a vysuší ve vakuu. Získá se 24,0 g (76 %) kyseliny [5-chlor-2-(2-chlorfenylthio)fenyl]octové tající při 135 až 138 °C. Analytický vzorek se získá rekrystalizací ze 70% vodného ethanolu, t. t. 139 až 141 °C.

Míchaná směs 50 g předešlé kyseliny a 500 g kyseliny polyfosforečné se zahřívá 4 hodiny na 150 °C a potom se nalije do 2,5 kilogramu směsi ledu a vody. Vyloučený pevný produkt se odsaje a olejovitá vrstva filtrátu se extrahuje dvakrát 500 ml benzenem. Odfiltrovaný pevný produkt se za přihřátí rozpustí v extraktu, roztok se zfiltruje a při 40 °C se promyje vodou, 5% roztokem hydroxidu sodného a znovu vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří.

Získá se 42,5 g (89 %) téměř čistého 2,6-dichlordibenzo(b,f)thiepin-10(11H)-onu, který taje při 159 až 162 °C. Analyticky čistý produkt se získá rekrystalizací z benzenem; t. t. 164 až 165 °C.

K míchané suspenzi 42,5 g předešlého ketonu v 900 ml ethanolu se při 65 až 70 °C během 15 min přidá roztok 27,2 g hydridu sodnoboritého ve 270 ml vody, obsahující 1 mililitr 20% roztoku hydroxidu sodného. Směs se vaří 6 h pod zpětným chladičem, ethanol se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí třepáním mezi 600 ml benzenem a 250 ml vody. Organická vrstva se promyje 250 ml 2% roztoku hydroxidu sodného a 250 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se s aktivním uhlím a odpaří. Krystalický zbytek se překrystaluje z 90 mililitrů benzenem. Získá se 33,6 g (79 %) 2,6-dichlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-olu, který taje při 132 až 134 °C. Analytický vzorek se získá krystalizací z ethanolu, t. t. 134 až 135 °C.

K roztoku 36,5 g předešlého alkoholu v 1 l benzenem se přidá 50 g práškovitého bezvodého chloridu vápenatého a míchaná suspenze se sytí 7,5 h při 20 °C plynným chlorovodíkem. Chlorid vápenatý se potom odstraní filtrací, promyje se 50 ml benzenem a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 38,6 g (100 %) téměř čistého 2,6,10-trichlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (II, R = 6-Cl), t. t. 115 až 116 °C. Analytický vzorek se získá rekrystalizací ze směsi benzenem a petroletherem, t. t. 115,5 až 116 stupňů Celsia.

Směs 11,3 g předešlého chlororderivátu, 30 mililitrů chloroformu a 18,9 g 1-benzylpiperazinu se míchá a vaří 8 h pod zpětným chladičem. Chloroform se odpaří, zbytek se zředí 60 ml benzenem a roztok se promyje třikrát 3% roztokem hydroxidu sodného. Báze se potom extrahuje do přebytkové 1,25M-H₂SO₄, získaný vodný roztok sulfátů se zalkalizuje vodným amoniakem a báze se extrahuje benzenem. Vysušením a odpařením extraktu se získá 21,2 g směsi bází (žádaný produkt a výchozí 1-benzylpiperazin). Část 1-benzylpiperazinu se odstraní

dvojnásobnou extrakcí vždy 30 ml vroucí vody. Nerozpuštěné báze se potom rozpustí ve 20 ml ethanolu, roztok se neutralizuje přidávkou 5,1 g kyseliny methansulfonové a přidávkou 30 ml etheru se navodí krystalizace. Vyloučený methansulfonát se odsaje a krystaluje z 50 ml ethanolu. Získá se 7,2 g čistého dimethansulfonátu 1-benzylpiperazinu (t. t. 204 až 206 °C). Spojené matečné louhy se odpaří, zbytek se rozpustí ve vodě, roztok se zfiltruje s aktivním uhlím, odpaří se za sníženého tlaku a zbytek se zalkalizuje vodným amoniakem. Extrakcí benzenem se izoluje 5,3 g olejovitého 2,6-dichlor-10-(4-benzylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (I, R = 6-Cl).

Rozpustí se ve 12 ml ethanolu, přidá se 2,24 g kyseliny methansulfonové a potom 20 mililitrů etheru. Sůl se vyloučí nejdříve jako olej, ale během 12 h stání zcela prokrystaluje. Je to 5,1 g (21 %) monohydrátu dimethansulfonátu uvedené báze I (R = 6-Cl), t. t. 148 až 151 °C.

Příklad 2

2,7-Dichlor-10-(4-benzylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R = 7-Cl)

K míchané směsi 31,7 g 3-chlorthiofenolu a 37,8 g 2,5-dichloracetofenonu se přidá 1,0 gramu mědi, 55 g bezvodého uhličitanu draselného a 10 ml ethanolu a směs se zahřívá pod zpětným chladičem 6 h (lázeň 120 stupňů Celsia). Podobným zpracováním jako v analogickém stupni v příkladu I se získá 38,0 g (64 %) 5-chlor-2-(3-chlorfenylthio)acetofenonu, který v čistém stavu taje při 57 až 58 °C (ethanol).

Směs 99 g předešlého ketonu, 16,0 g síry a 58 g morfolinu se zpracuje podobně jako v příslušném stupni v příkladu 1.

Získaný surový produkt se krystaluje ze směsi 150 ml benzenem a 200 ml petroletheru. Produktem je 75 g (56 %) [5-chlor-2-(3-chlorfenylthio)fenyl]acetoniomorfolidu, který v čistém stavu taje při 110 až 111 °C (benzen).

Hydrolýza 40 g předešlého thiomorfolidu pomocí 28 g hydroxidu draselného v 80 ml ethanolu se provede podobně jako v příslušném stupni v příkladu 1. Získá se 27 g (86 %) kyseliny [5-chlor-2-(3-chlorfenylthio)fenyl]octové, která v čistém stavu taje při 115 až 116 °C (70% ethanol).

Cyklisace 53 g předešlé kyseliny pomocí 530 g kyseliny polyfosforečné se provede podobně, jak je to popsáno v příslušném stupni v příkladu 1. Získá se 45,7 g (91 %) 2,7-dichlordibenzo(b,f)thiepin-10(11H)-onu, který v čistém stavu taje při 157 až 158 °C (benzen).

Redukce 45,7 g předešlého ketonu pomocí 29,1 g hydridu sodnoboritého ve směsi 1 l ethanolu a 290 ml vody se provede podobně, jak je to popsáno v příslušném stupni

ni v příkladu 1. Získá se 36,9 g (80 %) 2,7-dichlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-olu, který v čistém stavu taje při 125 až 126 °C (ethanol).

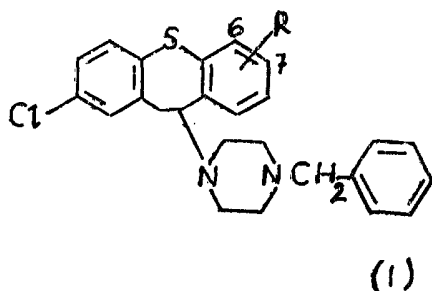
K roztoku 39,5 g předešlého alkoholu v 1,3 l benzenu se přidá 50 g bezvodého chloridu vápenatého a suspenze se sytí chlorovodíkem 16 h při teplotě místnosti. Zpracuje se podobně, jak je to popsáno v příslušném stupni v příkladu 1. Získaný surový produkt se překrystaluje ze 130 ml benzenu. Získá se 35,8 g (85 %) čistého 2,7,10-trichlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu, který taje při 157 až 158 °C.

Směs 12,0 g předešlého chlorderivátu, 30 mililitrů chloroformu a 20,1 g 1-benzylpiperazinu se vaří 8 h pod zpětným chladičem. Po stání přes noc se chloroform odpaří za sníženého tlaku a olejovitý odparek se roz-

pustí v 60 ml benzenu. Roztok se promyje třikrát 3% roztokem hydroxidu sodného a báze se potom vyextrahuje do přebytku 1,25M—H₂SO₄. Vodný roztok sulfátů se zalkalizuje vodným amoniakem a báze se izoluje extrakcí benzenem. Extrakt se vysuší síranem sodným, zfiltruje s aktivním uhlím a odpaří. Získá se 22,5 g olejovité směsi báze, ze které během 24 h stání vykryštovalo 14,5 g surového žádaného produktu. Krystaly byly izolovány po přidání trochy ledově chladného benzenu a filtrací. Takto se získá 11,7 g (67 %) žádaného 2,7-dichlor-10-(4-benzylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (I, R = 7-Cl), který taje při 134 až 136 °C (benzen). Neutralizací kyselinou methansulfonovou poskytuje krystalický dimethansulfonát tající při 158 až 159 °C (ethanol).

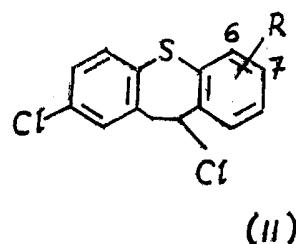
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy nových benzylpiperazinnových derivátů dibenzo(b,f)thiepinové řady obecného vzorce I,



ve kterém R značí atom chloru v poloze 6

nebo 7 skeletu, vyznačující se tím, že se chlorderiváty obecného vzorce II,



ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I, přivedou k substituční reakci s 1-benzylpiperazinem, použitým ve 100- až 300% přebytku, při teplotách 60 až 120 °C.