



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

245899

(11) (B1)

[51] Int. Cl.⁴
C 07 D 409/04

(22) Přihlášeno 12 06 85

(21) [PV 4242-85]

(40) Zveřejněno 13 02 86

(45) Vydáno 15 12 87

[75]

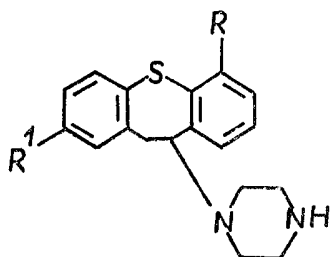
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.; ČERVENÁ IRENA ing. CSc.;
VALCHÁŘ MARTIN RNDr. CSc.; DLABAČ ANTONÍN MUDr. CSc.;
METYŠOVÁ JIŘINA RNDr. PhMr. CSc., PRAHA,
WILDT STANISLAV RNDr., PARDUBICE

[54] 6-Substituované a 2-chlor-6-substituované 10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepiny a jejich methansulfonáty

1

Vynález se týká 6-substituovaných a 2-chlor-6-substituovaných 10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinů obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R značí methyl, ethyl nebo methoxyl a R' je atom vodíku nebo atom chloru, a jejich methansulfonátů.

Látky vzorce I, zvláště ve formě svých methansulfonátů, jsou psychotropně účinné substance, jejichž zajímavost spočívá v tom, že jejich účinnost zahrnuje rysy neuroleptik i antidepresiv, přičemž u některých látek podle vynálezu převažuje ta nebo ona komponenta. Ve všech případech jsou to lát-

2

ky nekataleptické, což naznačuje, že u pacientů budou prosté extrapyramidových vedlejších účinků. Přesto, že mají ještě celou řadu centrálních i vegetativních neurotropních efektů a zčásti též některé účinky na kardiovaskulární systém, jsou látky vzorce I prakticky použitelnými mírnými antipsychotiky s neuroleptickou a/nebo antidepresivní komponentou účinku. Jejich hlavními indikacemi jsou tedy schizofrenie a depresivní psychosy.

Následující konkrétní údaje o účincích jednotlivých látek podle vynálezu byly získány buď v testech in vitro, nebo v testech in vivo na pokusných zvířatech. K testování byly použity vesměs dimethansulfonáty a uváděné dávky jsou přepočty na báze.

6-Methyl-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R = CH₃, R' = H). Inkoordinační působení v testu rotující tyčky u myši; Orální dávka 25 mg/kg vyvolává ataxii u 40 % zvířat. Významně potence toxicitu yohimbinu u myši, což je typické pro antidepresiva; ED₅₀ = 4,6 mg/kg p. o. (dávka, která vede k úhynu 50 % myši, kterým byla za 1 h po podání zkoušené látky aplikována netoxická dávka 20 mg/kg s. c. yohimbinu). Látka vede k uvolnění (³H)imipraminu z jeho vazebných míst v krysím hypothalamu, což je opět typické

pro antidepresiva; $IC_{50} = 335,8$ nM (srovnatelné s efektem desipraminu). Ovlivnění lokomotorické aktivity myši v paprskovém testu podle Dewse; dávka 30 mg/kg snižuje nejdříve aktivitu na 41 % kontrolní hodnoty, tento pokles aktivity je však následován vzestupem na 200 až 400 % kontrolní hodnoty (efekt velmi podobný jako u antidepresiva amitriptylinu). Periferní antiadrenergní účinek, $PD_{50} = 10,5$ mg/kg p. o. (dávka, která chrání 50 % myši před letálním efektem adrenalinu). Celkově u látky převládá zcela charakter antidepresiva.

6-Ethyl-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R = C_2H_5 , $R^1 = H$). Akutní toxicita u myši, $LD_{50} = 50$ mg/kg i. v. Má jen velmi mírný inkoordinační účinek u myši; dávka 200 mg/kg p. o. vyvolává ataxii u 40 % zvířat. Potencuje toxicitu yohimbinu u myši asi desetkrát slaběji než předešlá látka; $ED_{50} = 36,1$ mg/kg p. o.

Hypotermický účinek u krys; dávka 5 až 10 mg/kg i. p. snižuje rektální teplotu o 1 stupeň Celsia. Spasmolytický účinek in vitro na izolovaném krysím duodenu; koncentrace 1 až 10 μ g/ml vedou k snížení acetylcholinových i baryumchloridových kontrakcí o 50 % (efekt papaverinového typu).

V i. v. dávce 5 mg/kg vyvolává krátkodobé a hluboké poklesy krevního tlaku u normotensních krys. Látka vykazuje celkově náznak charakteru antidepresiva s vegetativními vedlejšími efekty.

6-Methoxy-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R = OCH_3 , $R^1 = H$). Inkoordinační působení u myši, $ED_{50} = 20,3$ mg/kg p. o. Relativně silně potencuje toxicitu yohimbinu u myši, $ED_{50} = 7,8$ mg/kg p. o. Projevuje relativně slabou afinitu k vazebným místům (3H)imipraminu v krysím hypothalamu; $IC_{50} = 1520$ nM (srovnatelné s efektem antidepresiva nomifensinu). Vliv na lokomotorickou aktivitu myši: dávka 30 mg/kg p. o. nejdříve snižuje aktivitu na 30 % kontrolní hodnoty, avšak tento pokles je následován hypermotilitou (200 až 400 %). Periferní antiadrenergní působení je slabé; dávky 10 a 25 mg/kg p. o. chrání jen 20 % myši před letálním efektem adrenalinu. Vliv na obrát a metabolismus dopaminu ve striatu krysího mozku; dávka 25 mg/kg p. o. signifikantně zvyšuje hladinu kyseliny homovanilové, což je typické pro neuroleptika. Antagonismus vůči vertikalizaci (šplhání) myši vyvolávané dávkou 2 mg/kg s. c. apomorfínu; $PD_{50} = 30$ mg/kg p. o. (dávka blokuje uvedenou reakci u 50 % zvířat); typické pro neuroleptika. U této látky tedy převažuje charakter neuroleptika, zatímco thymoleptické účinky jsou pouze naznačeny.

2-Chlor-6-methyl-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R = CH_3 , $R^1 = Cl$). Akutní toxicita u myši, $LD_{50} = 30$ mg/kg i. v. Má vysoké inkoordinační působení u myši, $ED_{50} = 3,6$ mg/kg p. o. Význačným způsobem potencuje toxicitu yohimbi-

nu u myši; $ED_{50} = 3,8$ mg/kg p. o. (podobně účinná jako nortriptylin). Projevuje význačný antagonismus vůči apomorfínové vertikalizaci u myši; $PD_{50} = 9,7$ mg/kg p. o. (srovnatelné s efektem thioridazinu). Má intenzivní periferní antiadrenergní efekty: v testu ochrany před letálním efektem adrenalinu u myši, $PD_{50} = 3,8$ mg/kg p. o.; v intravenosní dávce 0,05 až 0,1 mg/kg snižuje adrenalinovou presorickou reakci na 50 %. Je vysoce účinný v testu ovlivnění dopaminového obrátu a metabolismu ve striatu krysího mozku; již orální dávka 0,5 mg/kg signifikantně zvyšuje hladinu kyseliny homovanilové ve striatu. Má hypotermickou účinnost u krys; $ED = 1$ mg/kg i. p. Význačně potencuje thiopentalový spánek u myši; intravenózní dávky 0,5 až 1,0 mg/kg prodlužují trvání thiopentalového spánku na 200 % kontrolní hodnoty.

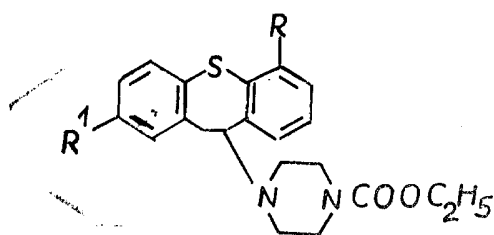
Vykazuje význačný antiamfetaminový efekt u myši; v intravenosní dávce 2,5 mg/kg chrání 100 % zvířat před letálním účinkem amfetaminu. V posledních třech testech je látka rovnocenná chlorpromazinu. Má antihistaminový účinek u morčat, $ED = 0,5$ až 1,0 mg/kg s. c. (dávka, která chrání 50 % zvířat před letálním efektem intrajugulárně aplikované dávky 5 mg/kg histaminu). V koncentracích 1 až 10 μ g/ml má spasmolytický účinek na izolovaném krysím duodenu vůči acetylcholinu i baryumchloridu (snížení kontrakcí o 50 %). V intravenosní dávce 6 mg/kg vyvolává krátkodobé a hluboké poklesy krevního tlaku u normotensních krys. Tato látka představuje smíšený typ neuroleptika a antidepresiva, přičemž neuroleptická komponenta je velmi výrazná.

2-Chlor-6-methoxy-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R = OCH_3 , $R^1 = Cl$). Akutní toxicita u myši, $LD_{50} = 60$ mg/kg i. v. Inkoordinační účinek u myši, $ED_{50} = 8,8$ mg/kg p. o. Vykazuje značný účinek v testu antagonisace apomorfínové vertikalisace u myši; v dávce 10 mg/kg p. o. blokuje reakci u 80 % zvířat. Potencuje thiopental u myši, $ED = 2,5$ mg/kg i. v. Má antihistaminový účinek u morčat, $ED = 1$ mg/kg s. c. Spasmolytický účinek vůči acetylcholinovým i baryumchloridovým kontrakcím je podobný jako u předešlých látek (koncentrace 1 až 10 μ g/ml inhibuje kontrakce o 50 %). Má antitussický účinek u krys; orální dávka 60 mg/kg snižuje kašlací aktivitu na 39 % kontrolní skupiny.

V intravenosní dávce 12 mg/kg vyvolává poklesy tlaku u normotensních krys a v dávce 0,1 až 0,5 mg/kg i. v. inhibuje adrenalinovou presorickou reakci na 50 %. Konečně má antiarytmickou aktivitu u krys vůči akonitinu; v intravenosní dávce 5 až 12 mg/kg signifikantně prodlužuje latenci ventrikulárních extrasystol vyvolávaných akonitinem. Ve třech testech se projevuje jasně

jako neuroleptikum; má řadu vedlejších neurotropních a kardiovaskulárních efektů.

Látky vzorce I podle vynálezu jsou přístupné hydrolýzou karbamátů obecného vzorce II



(II)

ve kterém R a R' značí totéž jako ve vzorci I. Hydrolýza se provádí s výhodou koncentrovaným vřoucím roztokem hydroxidu draselného v ethanolu. Karbamáty vzorce II jsou vesměs látky nové a jejich příprava je proto popsána v dále uvedených příkladech. Původ použitých výchozích látek pro syntézu těchto karbamátů je rovněž v příkladech citován. Hydrolýzou karbamátů vzorce II získané báze vzorce I jsou zčásti krystalické, zčásti olejovité.

V obou případech byly báze převedeny neutralizací kyselinou methansulfonovou na dimethansulfonáty, které dobře krystalují, jsou výborně rozpustné ve vodě a vhodnější než báze k provedení farmakologických testů a k výrobě lékových forem. Dále uvedené příklady, popisující přípravu látek I podle vynálezu, mají za účel ilustrovat některé možnosti vynálezu; v žádném případě není jejich účelem popisovat všechny možnosti vynálezu. Látky vzorce I, jejich dimethansulfonáty, jakož i všechny popisované meziprodukty jsou látky nové, které v literatuře dosud nebyly popsány. Jejich identita byla zajištěna analýzami a všemi běžnými spektrálními metodami.

Příklad 1

6-Methyl-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R = CH₃, R' = H)

K roztoku 32,7 g hydroxidu draselného v 350 ml vody se přidá 21,3 g 2-methylthiofenolu (komerční produkt) a po 10 min míchání se dále přidá 45,1 g kyseliny [2-(jódphenyl)octové (Šindelář K. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 37, 1734, 1972)] a 2,0 g čerstvě vyredukované mědi. Směs se potom míchá a vaří pod zpětným chladičem 17 h. Za tepla se zfiltruje, pevná látka na filtru se promyje horkou vodou a filtrát se okyslí kyselinou chlorovodíkovou. Po stání přes noc při 0 °C se vyloučený surový produkt zfiltruje, rozpustí se v benzenu a

z toho se kyselý produkt extrahuje do 60 mililitrů 15% roztoku uhličitanu sodného, rozděleného do tří částí. Spojené vodné roztoky se zfiltrují s aktivním uhlím, filtrát se okyslí kyselinou chlorovodíkovou, vyloučený produkt se zfiltruje po stání přes noc při 4 °C, promyje se vodou a vysuší ve vakuu. Získá se 27,2 g (61 %) surové kyseliny [2-(2-methylphenylthio)phenyl]octové tající při 77 až 83 °C. Čištění se provede krystalizací z vodného ethanolu; získá se látka s t. t. 87 až 89 °C.

Směs 37,3 g předešlé kyseliny, 160 ml toluenu a 350 g kyseliny polyfosforečné se prudce míchá a vaří 4,5 h pod zpětným chladičem. Po částečném ochlazení se nalije do 1 kg směsi ledu a vody a produkt se extrahuje benzenem. Extrakt se promyje 5% roztokem hydroxidu sodného a okyselením promývacího roztoku kyselinou chlorovodíkovou se regeneruje 15,2 g výchozí kyseliny. Promytý benzenový extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Získá se 17,6 g (86 % na konverzi) surového 6-methyldibenzo(b,f)thiepin-10-(11H)-onu, který se vyčistí krystalizací z cyklohexanu, t. t. 103 až 106 °C.

K míchanému roztoku 20,9 g předešlého ketonu ve směsi 60 ml benzenu a 300 ml ethanolu se zvolna přidá roztok 6,6 g hydridu sodnoboritého v 60 ml vody obsahující 1,5 ml 10% roztoku hydroxidu sodného.

Směs se potom vaří 5 h pod zpětným chladičem a odpaří se ve vakuu. Zbytek se rozdělí třepáním mezi vodu a benzen, benzenová vrstva se promyje 3% roztokem hydroxidu sodného a vodou, vysuší se síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří. Zbytek se rozpustí v ethanolu, roztok se zfiltruje s aktivním uhlím a filtrát se znovu odpaří. Získá se 19,2 g (91 %) surového 6-methyl-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-olu, který se vyčistí krystalizací z cyklohexanu, t. t. 88 až 90 °C.

K roztoku 19,1 g předešlého alkoholu ve 250 ml benzenu se přidá 25 g bezvodého práškovitého chloridu vápenatého a suspenze se sytí 3 h bezvodým chlorovodíkem při teplotě místnosti. Po stání přes noc se chlorid vápenatý odfiltruje, promyje se benzenem a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Pevný zbytek poskytuje krystalizací z 25 ml acetonu 15,8 g (77 %) 6-methyl-10-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu, t. t. 75 až 78 °C.

Směs 8,9 g předešlého chlorderivátu a 15 g 1-(ethoxykarbonyl)piperazinu (komerční produkt) se zahřívá 6,5 h v lázni udržované při 100 až 115 °C. Po ochlazení se směs rozdělí třepáním mezi vodu a benzen, z benzenové fáze se báze extrahuje do přebytku 1 : 1 zředěné kyseliny chlorovodíkové, z vodného roztoku hydrochloridu se opět uvolní alkalizací vodným amoniakem a izoluje se extrakcí benzenem. Extrakt se promyje několikrát vodou, vysuší se bezvo-

dým uhličitánem draselným a odpaří za sníženého tlaku. Získá se 9,75 g (75 %) krystalického 6-methyl-10-(4-ethoxykarbonylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (II, $R = CH_3$, $R^1 = H$), který se přečistí krystalizací z 15 ml ethanolu, t. t. 106 až 109 °C.

K roztoku 6,4 g hydroxidu draselného v 15 ml ethanolu se přidá 9,5 g předešlého karbamátu a směs se za míchání vaří 6 h pod zpětným chladičem (lázeň 120 až 130 stupňů Celsia). Ethanol se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozdělí třepáním mezi vodu a benzen, z benzenové fáze se báze extrahuje do přebytké 3M-HCl.

Větší část hydrochloridu se vyloučí v pevné formě, odsaje se a přidá se k vodné fázi filtrátu. Alkalizací vodným amoniakem se uvolní báze, která se izoluje extrakcí benzenem. Vysušením a odpařením extraktu se získá 7,3 g (95 %) surové, olejovité báze, která nekrystaluje ani delším stáním. Je to žádaný 6-methyl-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin. Neutralizací kyselinou methansulfonovou v ethanolu a přidavkem etheru se získá dimethansulfonát, který krystaluje z ethanolu a v čistém stavu taje při 206 až 209 °C.

Příklad 2

6-Ethyl-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, $R = C_2H_5$, $R^1 = H$)

V míchaném roztoku 47,5 g hydroxidu draselného v 500 ml vody se při 50 °C rozpustí 34,2 g 2-ethylthiofenolu (Hansch C. et al., J. Org. Chem. **21**, 265, 1956), přidá se 64,7 g kyseliny [2-jódfenyl]octové (citováno) a 2,5 g mědi a směs se vaří 14 h pod zpětným chladičem. Zpracuje se podobně, jak je to popsáno v obdobném stupni v příkladu 1 a získá se 65,5 g olejovitého produktu, který zvolna krystaluje ze směsi benzenu a petroletheru. Filtrací se získá 44,8 g (67 %) kyseliny [2-(2-ethylfenylthio)fenyl]octové tající v čistém stavu při 56 až 58 °C.

Směs 13,2 g předešlé kyseliny a 68 g kyseliny polyfosforečné se míchá a zahřívá 5 hodin na 100 až 120 °C (teplota lázně). Po ochlazení se rozloží 250 ml ledové vody a produkt se extrahuje benzenem. Extrakt se promyje 5% roztokem hydroxidu sodného a vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Získaný surový produkt poskytne krystalizací z 20 ml ethanolu 9,4 g (76 %) 6-ethyl-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (I, $R = C_2H_5$, $R^1 = H$), který krystaluje ze směsi benzenu a petroletheru, t. t. 76 až 78 °C.

Roztok 27,2 g předešlého ketonu ve 110 mililitrech benzenu a 220 ml ethanolu se redukuje pomocí 2,5 g hydridu sodnorbitého ve 20 ml vody, obsahující 0,5 ml 10% roztoku hydroxidu sodného, podobným způsobem, jak je to popsáno v odpovídajícím stupni v příkladu 1.

Získá se 21,8 g (80 %) 6-ethyl-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-olu, který krystaluje z ethanolu a taje při 108 až 110 °C.

Roztok 18,2 g předešlého alkoholu v 200 mililitrech benzenu se za přítomnosti bezvodého chloridu vápenatého sytí chlorovodíkem při teplotě místnosti podobně, jak je to popsáno v příslušném stupni v příkladu 1. Podobným zpracováním se získá 17,1 g (88 %) 6-ethyl-10-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu, který krystaluje z acetonu a taje při 93 až 95 °C.

Substituční reakce 7,8 g předešlého chlorderivátu s 11 g 1-(ethoxykarbonyl)piperazinu se provede za přítomnosti 10 ml chloroformu při teplotě varu směsi pod zpětným chladičem (8,5 h). Po odpaření chloroformu za sníženého tlaku se směs zpracuje podobně jako v obdobném případě v příkladu 1. Získá se 9,0 g surového produktu, který krystalizací z ethanolu poskytne 7,8 g (69 %) 6-ethyl-10-(4-ethoxykarbonylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu, t. t. 83 až 86 °C.

Hydrolyza 3,7 g předešlého karbamátu se provede varem s roztokem 2,5 g hydroxidu draselného v 6 ml ethanolu pod zpětným chladičem po dobu 6 h. Analogickým zpracováním, jak je popsáno v závěru příkladu 1, se získá 2,9 g (96 %) olejovité báze 6-ethyl-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (I, $R = C_2H_5$, $R^1 = H$). Její neutralizací kyselinou methansulfonovou v ethanolu a přidavkem etheru se připraví dimethansulfonát, který krystaluje ze směsi ethanolu a etheru a taje při 207 až 210 °C.

Příklad 3

6-Methoxy-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, $R = OCH_3$, $R^1 = H$)

Směs 14,4 g 6-methoxy-10-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (Protiva M. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. **40**, 2667, 1975), 15 ml chloroformu a 20,0 g 1-(ethoxykarbonyl)piperazinu se vaří 9,5 h pod zpětným chladičem (lázeň 110 až 120 °C). Po odpaření chloroformu se zpracuje jako v předešlých příkladech. Získá se 17,6 g (85 %) olejovitého 6-methoxy-10-(4-ethoxykarbonylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (II, $R = OCH_3$, $R^1 = H$), který se dále zpracovává v surovém stavu. Směs 10,8 g tohoto surového produktu a roztoku 7,1 g hydroxidu draselného v 15 ml ethanolu se vaří za míchání 6 h pod zpětným chladičem a směs se zpracuje podobně jako v předešlých příkladech. Získá se 7,4 g (84 %) 6-methoxy-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (I, $R = OCH_3$, $R^1 = H$), který krystaluje ze směsi benzenu a hexanu a v čistém stavu taje při 119 až 121 °C. Neutralizací kyselinou methansulfonovou v ethanolu a přidavkem etheru se připraví dimethansulfonát, který krystaluje z ethanolu a taje při 207 až 210 °C.

luže z methanolu jako hemihydrát, t. t. 202 až 204 °C.

Příklad 4

2-Chlor-6-methyl-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R = CH₃, R¹ = Cl)

Míchaná směs 37,3 g 2-methylthiofenolu, 53 g 2,5-dichloracetofenonu (Rajšner M. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. **43**, 1276, 1978), 66,5 g bezvodého uhlíčitanu draselného a 1,3 g mědi se zahřívá 5 h v dusíkové atmosféře v lázni o teplotě 140 až 160 stupňů Celsia. Po částečném ochlazení se směs zředí 100 ml benzenem, anorganické soli se odfiltrují a promyjí teplým benzenem a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v 300 ml ethanolu, roztok se zfiltruje s aktivním uhlím a filtrát se znovu odpaří. Krystalizací ze 100 ml ethanolu se získá 58,1 g (75 %) 5-chlor-2-(2-methylfenylthio)acetofenonu, t. t. 61 až 65 °C. První krystaly, které potom byly použity k očkování, byly získány destilací vzorku, t. v. 168 až 172 °C/0,8 kPa. Destilát stáním zkrystaloval. Analyticky čistá látka se získá rekrystalizací z ethanolu, t. t. 64 až 66 °C.

Směs 5,5 g předešlé látky, 1,3 g sirného květu a 6,0 g morfolinu se míchá a zahřívá pod zpětným chladičem 10 h v lázni o teplotě 140 až 160 °C. Potom se zředí 60 ml ethanolu, zfiltruje se s aktivním uhlím a odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí v etheru, roztok se promyje vodou, 2% roztokem hydroxidu sodného, vodou, 1,5M-HCl a vodou, vysuší se síranem hořečnatým a ether se odpaří. Krystalizací zbytku z ethanolu se získá 4,1 g (55 %) thiomorfolidu kyseliny [5-chlor-2-(2-methylfenylthiofenyl)]octové, t. t. 127 až 131 °C. Analytický vzorek se získá rekrystalizací z ethanolu, t. t. 131 až 133 stupňů Celsia.

Předešlý thiomorfolid (14,5 g) se přidá k roztoku 11,6 g hydroxidu draselného v 40 ml ethanolu a směs se vaří 4 h pod zpětným chladičem. Ethanol se odpaří ve vakuu, zbytek se rozpustí v 50 ml vody, roztok se promyje benzenem a etherem, a okyslí se kyselinou chlorovodíkovou. Po stání přes noc se vyloučený produkt filtruje, promyje vodou a vysuší ve vakuu. Získá se 9,8 g kyseliny [5-chlor-2-(2-methylfenylthiofenyl)]octové (87 %), t. t. 123 až 127 °C. Analytický vzorek se získá krystalizací ze směsi benzenu a petroletheru, t. t. 127 až 129 °C.

Směs 7,3 g předešlé kyseliny a 40 g kyseliny polyfosforečné se míchá a zahřívá 5 h na 100 až 120 °C. Zpracováním jako v příkladu 2 se získá 4,6 g (67 %) čistého 2-chlor-6-methyldibenzo(b,f)thiepin-10(11H)-onu, t. t. 115 až 117 °C (benzen).

Roztok 17,1 g předešlého ketonu v 45 ml benzenu a 250 ml ethanolu se redukuje podobně jako v předešlých příkladech pomocí roztoku 5,7 g hydridu sodnoboritého v 50

mililitrech vody obsahujícího 1,4 ml 10% roztoku hydroxidu sodného. Zpracováním se získá 14,8 g (86 %) téměř čistého 2-chlor-6-methyl-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-10-olu, t. t. 119 až 124 °C. Analytický vzorek se získá krystalizací z benzenu a taje při 120 až 123 °C.

Roztok 14,8 g předešlého alkoholu ve 210 mililitrech benzenu se sytí za přítomnosti 14 g chloridu vápenatého 4 h chlorovodíkem. Zpracováním jako v předešlých příkladech se získá 13,7 g (87 %) 2,10-dichlor-6-methyl-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu, t. t. 90 až 93 °C (aceton).

Směs 16,3 g předešlého chlorderivátu, 20 gramů 1-(ethoxykarbonyl)piperazinu a 20 mililitrů chloroformu se vaří 10 h pod zpětným chladičem. Zpracováním jako v předešlých příkladech se získá 16,4 g (71 %) 2-chlor-6-methyl-10-(4-ethoxykarbonylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (II, R = CH₃, R¹ = Cl), který krystaluje z ethanolu a v čistém stavu taje při 133 až 136 °C.

K roztoku 10 g hydroxidu draselného ve 20 ml ethanolu se přidá 16,0 g předešlého karbamátu a směs se míchá a vaří 6 h pod zpětným chladičem. Zpracováním jako v předešlých příkladech se získá 13,0 g surové olejovité báze (98 %) 2-chlor-6-methyl-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (I, R = CH₃, R¹ = Cl), který nekystaluje ani delším stáním. Neutralizací kyselinou methansulfonovou v ethanolu a přidávkem etheru se převede na dimethansulfonát, který krystaluje z 95 % methanolu jako monohydrát a taje při 210 až 213 °C.

Příklad 5

2-Chlor-6-methoxy-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (I, R = OCH₃, R¹ = Cl)

Směs 9,2 g 2,10-dichlor-6-methoxy-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (Protiva M. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. **46**, 2245, 1981), 11 g 1-(ethoxykarbonyl)piperazinu a 12 ml chloroformu se vaří 10 h pod zpětným chladičem. Zpracováním jako v předešlých případech se připraví 9,1 g (71 %) překrystalovaného a čistého 2-chlor-6-methoxy-10-(4-ethoxykarbonylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu, t. t. 117 až 119 °C (cyklohexan).

K roztoku 7,2 g hydroxidu draselného v 17 ml ethanolu se přidá 11,3 g předešlého karbamátu a směs se vaří 6 h pod zpětným chladičem. Zpracováním jako v předešlých příkladech se získá 8,8 g (94 %) překrystalovaného a čistého 2-chlor-6-methoxy-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (I, R = OCH₃, R¹ = Cl), t. t. 134 až 136 °C (benzen — petrolether).

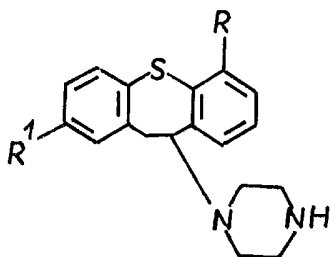
Neutralizací kyselinou methansulfonovou
v ethanolu poskytuje dimethansulfonát,

který krystaluje z 95% ethanolu a taje při
162 až 166 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

6-Substituované a 2-chlor-6-substituované
10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thie-
piny obecného vzorce I,

ve kterém R značí methyl, ethyl nebo me-
thoxyl a R¹ je atom vodíku nebo atom chlo-
ru, a jejich methansulfonáty.



(I)