

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

271 571

(21) PV 9045-87.Y
(22) Přihlášeno 10 12 87

(40) Zveřejněno 12 02 90
(45) Vydáno 09 09 91

(11)

(13) B1

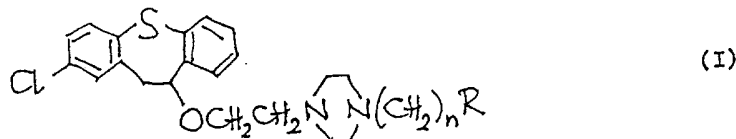
(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 409/12

(75) Autor vynálezu
PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
JÍLEK JIŘÍ RNDr. DrSc.,
VALCHAŘ MARTIN RNDr. CSc.,
POMYKÁČEK JOSEF,
DLOHOŽKOVÁ NATAŠA RNDr. CSc., PRAHA

(54) Piperazinové deriváty, jejich soli a
způsoby jejich přípravy

(57) Řešení spadá do oboru synthetických léčiv. Jeho předmětem jsou piperazinové deriváty, substituované v poloze 1 zbytkem 2-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-yloxy)ethylovým a nesoucí v poloze 4 atom vodíku, methyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-(aminokarbonyl)ethyl, 2-(acetoxy)ethyl a 2-(dekanoyloxy)ethyl, jejich soli a způsoby jejich přípravy. Látky podle vynálezu jsou nekataleptická neuroleptika s vysokou afinitou k dopaminovým D-2 receptorům a s antidopaminergní účinností in vivo, avšak současně s velmi nízkou sedativní adrenergickou a anticholinergní komponentou. Jsou použitelné jako antipsychotika prostá nežádoucích vedlejších účinků. Látky podle řešení jsou přístupné několika metodami, z nichž nejdůležitější spočívají (a) v reakcích 10-(2-bromethoxy)-2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu s piperazinem, 1-methylpiperazinem, 2-(1-piperazinyl)ethanolem, 3-(1-piperazinyl)propanolem a 3-(1-piperazinyl)propionamidem a (b) v reakcích piperazinylethanolového derivátu, připraveného podle (a), s acetylchloridem nebo dekanoylchloridem. Ze solí se uplatňují hlavně sukcinaty, maleinaty, hydrochloridy a methansulfonáty a jejich příprava neutralizačními reakcemi je rovněž předmětem řešení.

Vynález se týká piperazinových derivátů obecného vzorce I



ve kterém n značí 0 nebo 1, když R je atom vodíku, n značí 2, když R je skupina hydroxylová, acetoxylová, dekanoyloxylová nebo aminokarbonylová, nebo n značí 3, když R je hydroxyl, jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami, jakož i způsobů jejich přípravy.

Látky podle vynálezu vzorce I a jejich soli jsou nekataleptickými neuroleptiky s vysokou afinitou k dopaminovým receptorům v mozku a s vysokou antidopaminergní účinností z hlediska vlivu na obrat a metabolismus dopaminu ve striatu krysího mozku. Jsou málo toxické, ve vysokých dávkách jsou prosté kataleptické a antiapomorfínové účinnosti (vliv na apomorfínové stereotypie u krys) (p.o.) a vyznačují se velmi nízkým centrálně tlumivým, inkoordinačním a adrenolytickým působením. Mají dobré předpoklady pro praktické uplatnění v terapii schizofrenních psychos při současném oproštění od nežádoucích extrapyramidových účinků, sedativního působení a hypotenzivních efektů.

Jednotlivé nejdůležitější látky vzorce I podle vynálezu jsou tyto:

2-(4-(2-Chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-yloxy)ethyl)piperazin-1-yl)ethanol (I-A), testován jako sukcinát

3-(4-(2-(2-Chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-yloxy)ethyl)piperazin-1-yl)propanol (I-B), testován jako bis(hydrogensukcinát)

1-(2-(2-Chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-yloxy)ethyl)-4-methylpiperazin (I-C), testován jako bis(hydrogensukcinát)

3-(4-(2-(2-Chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-yloxy)ethyl)piperazin-1-yl)-propionamid (I-D), testován jako bis(hydrogensukcinát)

1-(2-(2-Chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-yloxy)ethyl)piperazin (I-E), testován jako sukcinát

2-(4-(2-(2-Chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-yloxy)ethyl)piperazin-1-yl)ethylacetát (I-F), testován jako bis(hydrogensukcinát)

2-(4-(2-(2-Chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-yloxy)ethyl)piperazin-1-yl)ethyldekanoát (I-G) testován jako roztok base v Miglyolu B12, který obsahoval 375 mg base I-G v 1 ml.

Všechny látky byly testovány na zvířatech nebo in vitro ve formě uvedených solí, avšak uváděné dávky jsou přepočty na base. V testech in vivo byly všechny látky podávány orálně. Akutní toxicita u myší, LD₅₀ v mg/kg : I-A, 346; I-B, 618; I-C, 401; I-D, 667; I-E, 509; I-F, 691. Pro srovnání toxicita chlozapinu (Schmutz J., Eichenberge E. v knize *Chronicles of Drug Discovery*, Vol. 1 (J.S.Bindra, D.Lednicer, redaktori), str. 39, Wiley, New York 1982), LD₅₀ = 199 mg/kg. Všechny látky podle vynálezu jsou tedy méně toxické než chlozapin.

V testu inhibice spontánní lokomotorické aktivity myší za použití paprskové metody podle Dewse je střední inhibiční dávka D₅₀ látky I-A rovna 15,7 mg/kg. U látek I-B až I-F je dávka D₅₀ vyšší než 10 mg/kg (tato dávka vyvolává mírnou, ale signifikantní inhibici). Pro chlozapin, D₅₀ = 1,05 mg/kg. Látky podle vynálezu jsou tedy tlumivě nejméně

10 krát méně účinné než chlozapin, což je jejich výhoda.

Látky I-A až I-F v orálních dávkách 50 mg/kg jsou zcela neúčinné v testu katalepsie u krys a v testu inhibice apomorfinových stereotypií u krys; pro chlozapin platí totéž.

Afinita látek podle vynálezu k dopaminovým D-2 receptorům ve striatu krysího mozku byla hodnocena na základě inhibice vazby 0,5 nM ^3H /spiperonu a je vyjádřena v hodnotách střední inhibiční koncentrace IC_{50} v nM : I-A, 212,3; I-B, 349-8; I-C, 263,7; I-D, 230-7; I-E, 1 000; I-F, 219,5; pro chlozapin, 288,5- Látky I-A, I-C, I-D a I-F mají tedy vyšší afinitu k dopaminovým receptorům než chlozapin.

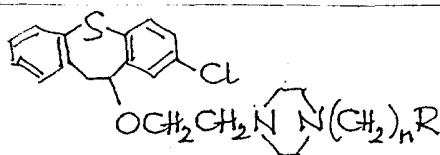
Antidopaminergní aktivita látek podle vynálezu hodnocená na základě vlivu na obrát a metabolismus dopaminu ve striatu krysího mozku a vyjádřená vzrůstem koncentrace kyseliny homovanilové (jako hlavního metabolitu dopaminu) po orálním podání dávky 80 mg/kg; jsou uvedena % koncentrace kyseliny homovanilové ve srovnání s kontrolou, u které je koncentrace 100 % : I-A, 504; I-D, 308; I-F, 244; pro chlozapin, 349. Látka I-A je tedy v tomto testu účinnější než chlozapin.

Pro nejúčinnější látku podle vynálezu, tj. I-A, lze uvést ještě tato další biologická data: Diskoordinační účinek v testu rotující tyčky u myši, střední účinná dávka ED_{50} = 44,0 mg/kg. Látka v tomto testu je tedy ještě méně účinná než thioridazin (Taeschler M., Carletti A., Schweiz.Med.Wochschr. 88, 1216, 1958), což je opět její výhodou. V testu inhibice apomorfinem vyvolávané emese u psů byla látka inhibičně účinná v dávce 10 mg/kg v intervalu 4 h po podání. V testu antidopaminergní účinnosti byla prahová dávka látky I-A, která signifikantně zvyšovala koncentraci kyseliny homovanilové v corpus striatum, 20 mg/kg, pro tuberculum olfactorium 10 mg/kg. Adrenolytický účinek u myši je velmi nízký; až v orální dávce 100 mg/kg dochází k zábraně adrenalinem vyvolané lethality u 20 % zvířat.

U opic (*Maccacus rhesus*) neovlivňují orální dávky 10 mg/kg krevní tlak, tepovou frekvenci ani celkové chování zvířat. Látka I-A má velmi nízkou afinitu k dopaminovým D-1 receptorům v kryším striatu, má velmi nízkou anticholinergní účinnost v testech in vivo i in vitro a je jen slabým inhibitorem zpětného příjmu serotoninu a noradrenalinu v kryším mozku.

Ester I-G má vlastnosti nekataleptického depotního neuroleptika.

Z látek blízkých látkám podle vynálezu uvádí literatura jejich polohové isomery obecného vzorce II,

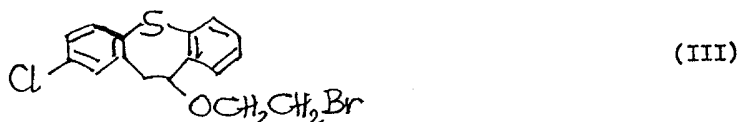


(II)

kde n má tutéž platnost jako ve vzorci I a R také - s výjimkou acyloxyskupin (Bártl V. et al. : Collect.Czech.Chem.Comm. 49, 1810, 1984). Tyto látky jsou neuroleptiky obvyklého profilu aktivity, tj. vykazují kataleptický efekt v testu na kryších (ED_{50} 10 až 15 mg/kg), potlačují apomorfinem vyvolané stereotypie u krys (D_{50} 2 až 4 mg/kg), jsou značně účinné tlumivě v testu podle Dewse (D_{50} okolo 2 mg/kg). Postrádají tedy všechny výhody látek podle vynálezu. Pouhý přesun atomu chloru z polohy 8 do polohy 2 skeletu vyvolal tedy tento překvapující zvrát profilu neuroleptické aktivity.

Látky vzorce I podle vynálezu jsou syntheticky přístupné řadou metod, z nichž některé jsou universální, jiné vhodné jen pro některé typy látek I; některé jsou výhodnější,

jiné méně výhodné. Universální metodou je reakce 10-(2-bromethoxy)-2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu vzorce III



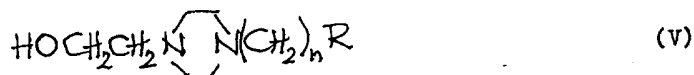
s piperazinovými deriváty vzorce IV,



kde n a R značí totéž jako ve vzorci I. Reakce lze provádět v různých netečných rozpouštědlech za přítomnosti látek, které jsou schopny vázat bromovodík.

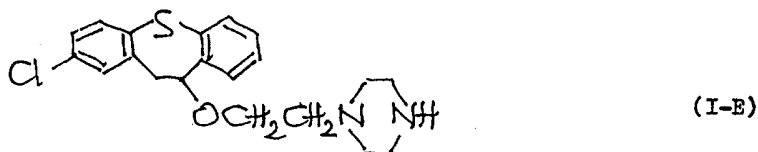
Jako takové jsou velmi vhodné alkalické uhličitany, zejména uhličitán draselný, a jako reakční prostředí se osvědčil dimethylformamid. Reakce se provádějí za zvýšené teploty, přičemž rozmezí 90 až 100 °C se jeví jako optimální. Jmenovaný 10-(2-bromethoxy)-2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin je látkou novou a jeho příprava dvěma postupy je popsána v prvním příkladu.

Jiný způsob přípravy látek vzorce I spočívá v reakcích známého 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu (Pelz K. et al., Collect.Czech.Chem.Comm. 33, 1852, 1968) s piperazinoethanoly vzorce V,



ve kterém n a R mají stejnou platnost jako ve vzorci I s tou výjimkou, že R se nerovná OH a že nejde o kombinaci n = 0 a R = H. Tyto reakce probíhají již při teplotě místnosti nebo při teplotách varu použitých rozpouštědel (například chloroformu), při použití přebytku piperazinové komponenty V není zapotřebí používat alkalických kondenzačních činidel, jejichž použití ovšem průběh reakcí usnadňuje a šetří piperazinovou komponentu V.

Další způsob přípravy látek vzorce I spočívá v alkylacích látky I-E vzorce

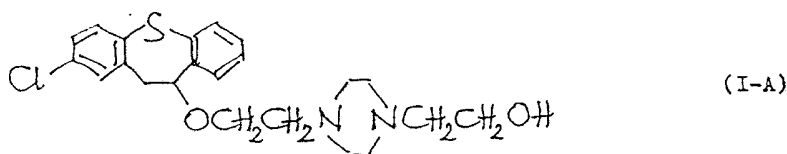


látkami vzorce VI,



ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I, n značí 1 až 3 a X značí reaktivní atom halogenu. Tyto alkylační reakce probíhají obdobně jako při první metodě, tj. například v dimethylformamidu za přítomnosti uhličitanu draselného při teplotách okolo 100 °C.

Pro estery vzorce I je nejvýhodnější preparativní metodou reakce aminoalkoholu vzorce I-A



s kyselinou octovou nebo kyselinou dekanovou, respektive s jejich reaktivními deriváty, s výhodou chloridy, estery, anhydridy a směsnými anhydridy s monoethylenesterem kyseliny uhličitě. Při použití chloridů kyselin spočívá jednoduché provedení přípravy esterů v jejich reakci s látkou I-A ve vroucím benzenu nebo chloroformu.

Všechny látky podle vynálezu jsou základní povahy a neutralizací farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami poskytují krystalické soli, které jsou také předmětem vynálezu. Tyto soli jsou vhodnější než olejovité base k přípravě lékových forem a k provádění biologických testů. Všechny látky podle vynálezu jsou recemáty (jejich molekuly obsahují jedno centrum chiralit). Všechny látky podle vynálezu jsou nové a jejich identita byla zjištěna analyzami a spektry. Podrobnosti způsobů přípravy jednotlivých látek podle vynálezu uvádějí příklady, které jsou však jen ilustrací možností vynálezu a není jejich účelem všechny tyto možnosti vyčerpávajícím způsobem popisovat.

Příklad 1

2-(4-(2-(2-Chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-yloxy)ethyl)piperazin-1-yl)ethanol /I-A)

K míchanému roztoku 7,5 g 10-(2-bromethoxy)-2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu v 30 ml dimethylformamidu se přidá 3,5 g 2-(1-piperazinyl)ethanolu a 3,75 g bezvodého uhličitanu draselného. Směs se míchá 1 h při teplotě místnosti a potom 6 h při teplotě 90 až 92 °C (teplota lázně 95 až 100 °C). Po stání přes noc se směs zředí 65 ml vody a extrahuje se 100 ml toluenu. Extrakt se promyje vodou, zfiltruje se s aktivním uhlím a z filtrátu se base převede do vodné fáze protřepáním s roztokem 5 ml kyseliny methansulfonové v 75 ml vody. Vodný roztok methansulfonátu se znovu zfiltruje s aktivním uhlím, filtrát se zalkalizuje 12 ml vodného amoniaku a uvolněná base se izoluje extrakcí toluenem. Zpracováním extraktu se získá 7,4 g 97 % produktu I-A (výtěžek 85 %).

Neutralizací získané base příslušnými kyselinami v acetonu, vodném ethanolu nebo směsi ethanolu a etheru se získají dále uvedené soli, které byly krystalovány do konstantní teploty tání z uvedených rozpouštědel: sukcinát, t.t. 103 až 105 °C (aceton) bis(hydrogenmaleinát), t.t. 165 až 166 °C (vodný ethanol); dimethansulfonát, t.t. 160 až 162 °C (ethanol-ether); dihydrochlorid, t.t. 175 až 176 °C (vodný ethanol).

Použitý výchozí 10-(2-bromethoxy)-2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin zatím nebyl v literatuře popsán. Jak je dále uvedeno, je přístupný ze známých výchozích látek dvěma různými postupy:

(A) Roztok 6,0 g 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-olu (Pelz K. et al., citováno) v 60 ml benzenu se ochladí na 12 až 14 °C, za míchání se přidá 4,5 g 2-bromethynolu a potom během 1,5 h po kapkách 3,4 g bortrifluorid-etherátu. V míchání při 12 až 14 °C se pokračuje po dobu 1 h a potom se směs rozloží pomalým přidáním 30 ml vody.

Po 15 minutách míchání se benzenová vrstva oddělí, promyje se vodou, vysuší se uhlíčitanem draselným a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek (8,2 g) je surový olejovitý 10-(2-bromethoxy)-2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin obsahující 95 % žádané substance, který je použitelný k další práci; výtěžek na čisté látce je 7,8 g (92 %). Vzorek lze pro korektní charakterizaci přečistit chromatografií na silikagelu. Elucí petroletherem obsahujícím 10 % benzenu se odstraní méně polární komponenty a elucí směsí 7:3 petrol-etheru a benzenu se získá homogenní žádaná látka, jejíž identita byla zajištěn analýzou a změřením ^1H NMR spektra.

(B) Směs 22,0 g 2-bromethanolu, 5,0 g uhlíčitanu draselného a 5,0 g 2,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu (Pelz K. et al., citováno) se míchá 16 h při 20 až 22 °C. Směs se potom zředí 10 ml dichlormethanu a směs se vaří za míchání 3 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se přidá dalších 20 ml dichlormethanu, anorganické soli se odstraní odsátím a promyje se dichlormethanem. Těkavé komponenty filtrátu se odpaří ve vakuu a olejovitý zbytek představuje opět přibližně 95% 10-(2-bromethoxy)-2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin. Po přepočtu na čistou látku je výtěžek 6,2 g (95 %). Je identický s produktem získaným metodou (A), jak plyne ze srovnání fyzikálních vlastností: hustota, $d = 1,40$; index lomu, $n_D^{20} = 1,625$.

Příklad 2

3-(4-(2-(2-Chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-yloxy)ethyl)piperazin-1-yl)propanol (I-B)

Podobná reakce 15,0 g 10-(2-bromethoxy)-2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu, 7,2 g 3-(1-piperazinyl)propanolu (Zawisza T. et al., Acta Pol.Pharm. 22, 477, 1965) a 5,0 g uhlíčitanu draselného v 60 ml dimethylformamidu jako v příkladu 1 poskytne 15,7 g (86 %) olejovité base I-B, která se převede na jantarány neutralizačními reakcemi pomocí kyseliny jantarové v acetonu: Sukcinát-monohydrát, t.t. 76 až 77 °C (aceton); bis(hydrogensukcinát), t.t. 71 až 72 °C (aceton).

Příklad 3

1-(2-(2-Chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-yloxy)ethyl)-4-methylpiperazin (IC)

Podobná reakce 15,0 g 10-(2-bromethoxy)-2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu, 5,0 g 1-methylpiperazinu a 5,0 g uhlíčitanu draselného v 60 ml dimethylformamidu jako v příkladu 1 poskytne 14,2 g (90 %) olejovité base I-C, která se neutralizací kyselinou jantarovou ve vodném acetonu převede na krystalický bis(hydrogensukcinát), t.t. 116 až 117 °C (vodný aceton).

Příklad 4

3-(4-(2-(2-Chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-yloxy)ethyl)piperazin-1-yl)propionamid (I-D)

Podobná reakce 16,0 g 10-(2-bromethoxy)-2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu, 6,8 g 3-(1-piperazinyl)propionamidu (Protiva M. et al., Collect.Czech.Chem.Comm. 51, 2598, 1986) a 5,5 g uhlíčitanu draselného v 60 ml dimethylformamidu jako v příkladu 1 poskytne 18,0 g (93 %) olejovité base I-D, která neutralizací kyselinou jantarovou v acetonu přechází na bis(hydrogensukcinát) tající při 100 až 103 °C (aceton).

Příklad 5

1-(2-(2-Chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-yloxy)ethyl)piperazin (I-E)

K roztoku 13,7 g bezvodého piperazinu ve 45 ml dimethylformamidu se přidá 5,5 g uhlí-

čitanu draselného a během 30 min se přikape za míchání roztok 15,0 g 10-(2-bromethoxy)-2-chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinu v 15 ml dimethylformamidu. Směs se zahřívá 6 h na 100 °C, po ochlazení se rozdělí mezi 150 ml vody a 150 ml benzenem. Benzenová vrstva se promyje vodou a základní produkty se z ní převedou do vodné fáze protřepáním se 150 ml 10% vodního roztoku kyseliny methansulfonové. Získaný roztok methansulfonátů se zalkalizuje 30 ml vodného amoniaku, uvolněné base se izolují extrakcí benzenem, extrakt se odpaří a nehomogenní zbytek (13,7 g) se chromatografuje na koloně 300 g silikagelu (Kieselgel 40). Promytí chloroformem a chloroformem s 10 % ethanolu odstraní méně polární komponenty (8,0 g stereoisomerní směsi dvojnásobně alkylovaných piperazinů). Olejovitá base U-E (5,7 g, 38 %) se získá elucí chloroformem nasyceným amoniakem (třepání s vodným amoniakem). Neutralizačními reakcemi se připraví tyto soli: Dihydrochlorid-monohydrát, t.t. 152 až 154 °C (ethanol-ether); sukcinát, t.t. 149 až 150 °C (ethanol).

Příklad 6

2-(4-(2-(2-Chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-yloxy)ethyl)piperazin-1-yl)ethylacetát (I-F)

K míchanému roztoku 10,5 g látky I-A (viz příklad 1) v 50 ml benzenem se během 20 min přikape 11,0 g acetylchloridu. Směs se míchá 6 h při 60 °C, po ochlazení se vzniklá hustá suspenze rozdělí mezi 100 ml vody a 100 ml benzenem, protřepe se ještě s 30 ml vodného amoniaku, benzenová vrstva se promyje vodou, vysuší a odpaří. Získá se 10,6 g (91 %) homogenního esteru I-F ve formě sklovité pevné látky. Neutralizací se převede na krystalické soli: Bis(hydrogenmaleinát), t.t. 171 až 172 °C (vodný aceton); bis(hydrogensukcinát), t.t. 97 až 98 °C (vodný aceton).

Příklad 7

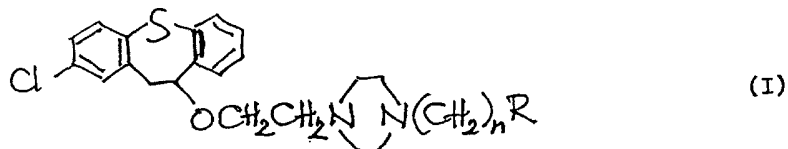
2-(4-(2-(2-Chlor-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepin-10-yloxy)ethyl)piperazin-1-yl)ethyldekanóat (I-G)

(A) K roztoku 10,0 g látky I-A (viz příklad 1) ve 40 ml benzenem se za míchání přidá roztok 6,9 g dekanoylchloridu (Fierz-David H.E., Kuster W., *Helv.Chim.Acta* 22, 82, 1939) ve 30 ml benzenem a směs se vaří 8 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se zředí 80 ml benzenem, přidá se roztok 10 ml vodného amoniaku ve 100 ml vody a směs se protřepe. Vzniklá emulze se rozdělí centrifugací, benzenová vrstva se vysuší a odpaří. Získá se 11,0 g (80 %) olejovité base I-G. Neutralizací 2,1 g této base pomocí 0,90 g kyseliny maleinové v acetonu se získá 2,75 g bis(hydrogenmaleinátu), který krystalizuje z vodného acetonu a v čistém stavu taje při 165 °C. Base pro farmakologické testy se získá rozkladem čisté soli zředěným vodným amoniakem, extrakcí benzenem a zpracováním extraktu.

(B) K roztoku 14,6 g látky I-A (viz příklad 1) v 50 ml chloroformu se za míchání během 20 min přidá roztok 10,0 g dekanoylchloridu ve 30 ml chloroformu. Směs se míchá 2 h při teplotě místnosti a potom se vaří 4 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se čirý roztok zředí 50 ml chloroformu a protřepe se s roztokem 15 ml vodného amoniaku ve 100 ml vody. Rozdělení vrstev probíhá lépe než v předchozím případě. Chloroformová fáze se vysuší a odpaří; 21,0 g (90 %) téměř homogenní base I-G. Neutralizací pomocí 8,8 g kyseliny maleinové v 350 ml acetonu se získá 23,8 g bis(hydrogenmaleinátu), t.t. 158 až 159 °C. Krystalizace ze směsi 1,5 l acetonu a 25 ml vody poskytne 18,0 g čisté soli tající při 163 až 165 °C. Rozkladem pomocí 30 ml vodného amoniaku ve 150 ml vody a extrakcí benzenem se připraví 12,5 g (63 %) homogenní base I-G, která je vhodná pro farmakologické hodnocení.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

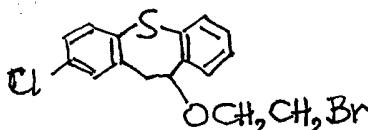
1. Piperazinové deriváty obecného vzorce I,



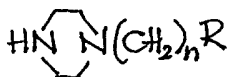
ve kterém n značí 0 nebo 1, když R je atom vodíku, n značí 2, když R je skupina hydroxylová, acetoxylová, dekanoyloxylová nebo aminokarbonylová, nebo n značí 3, když R je hydroxyl, jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami a způsoby jejich přípravy.

2. Jantarán 2-(4-(2-(2-chlor-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin-10-yloxy)ethyl)piperazin-1-yl)ethanolu

3. Způsob přípravy látek obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se nechá reagovat 10-(2-bromethoxy)-2-chlor-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin vzorce III



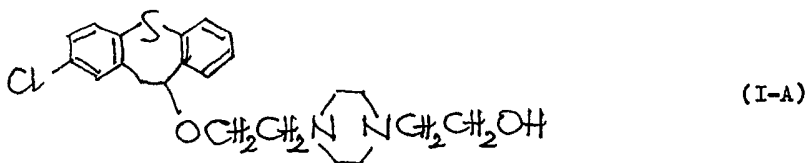
s piperazinovými deriváty obecného vzorce IV,



kde n a R značí totéž jako ve vzorci I a získané báze se popřípadě reakcí s kyselinami převedou na své farmaceuticky nezávadné soli.

4. Způsob podle podu 3, vyznačující se tím, že k reakci s látkou vzorce III se jako piperazinové deriváty vzorce IV použijí piperazin, 1-methylpiperazin, 2-(1-piperazinyl)ethanol, 3-(1-piperazinyl)propanol a 3-(1-piperazinyl)propionamid a reakce se provádí za přítomnosti uhlíčitanu draselného v dimethylformamidu při teplotách 90 až 100 °C.

5. Způsob přípravy látek vzorce I podle bodu 1, ve kterém n je 2 a R značí skupinu acetoxylovou nebo dekanoyloxylovou, vyznačující se tím, že se aminoalkohol vzorce I-A



přivede k reakci s kyselinou octovou, kyselinou dekanovou nebo jejich reaktivními deriváty a získané báze se popřípadě převedou reakcí s kyselinami na farmaceuticky nezávadné soli.

6. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se na aminoalkohol vzorce I-A působí acetylchloridem nebo dekanoylchloridem ve vroucím benzenu nebo chloroformu.