

ČESKOSLOVENSKÁ  
SOCIALISTICKÁ  
REPUBLIKA  
( 19 )



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

256228

(11) (B1)

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

C 07 D 409/04

(22) Přihlášeno 14 11 86

(21) PV 8290-86.Z

(40) Zveřejněno 13 08 87

(45) Vydáno 15 12 88

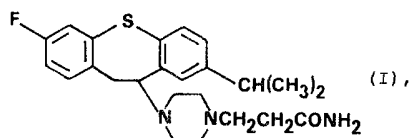
(75)

Autor vynálezu

JÍLEK JIŘÍ RNDr. DrSc., POMYKÁČEK JOSEF, PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,  
PRAHA

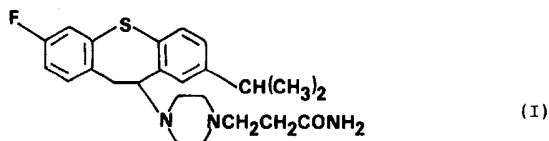
(54) Způsob přípravy nového fluorovaného  
10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)-thiepinu

Řešení spadá do oboru syntetických  
léčiv. Jeho předmětem je způsob přípravy  
nového fluorovaného 10-piperazino-10,11-  
dihydrodibenzo(b,f)thiepinu vzorce I



tj. 3-(4-(7-fluor-2-isopropyl-10,11-dihydro-  
dibenzo(b,f)thiepin-11-yl)-1-piperazinyl)-  
propionamidu, který představuje dlouhodobě  
a vysoce účinné neuroleptikum pro perorální  
podávání. Látka je použitelná v terapii  
schizofrenních psychos. Předmětem řešení  
je způsob přípravy látky vzorce I, který  
spočívá v substituční reakci 11-chlor-  
-7-fluor-2-isopropyl-10,11-dihydrodibenzo-  
(b,f)thiepinu s 3-(1-piperazinyl)propion-  
amidem, provedené nejlépe za použití 100%  
přebytku 3-(1-piperazinyl)propionamidu ve  
vroucím chloroformu.

Vynález se týká způsobu přípravy nového fluorovaného 10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu vzorce I



tj. 3-(4-(7-fluor-2-isopropyl-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-11-yl)-1-piperazinyl)propionamidu.

Látka vzorce I podle vynálezu je vysoce účinným neuroleptikem, jehož účinek je silně protražován. Umožňuje to podávání nízkých dávek v dlouhých časových intervalech, což znamená menší zatěžování pacientů a možnost snazší kontroly užívání preparátu. Látka se používá k léčbě schizofrenních psychos. Lze ji podávat orálně ve formě base nebo ve formě solí.

Způsob přípravy látky vzorce I podle tohoto vynálezu spočívá v substituční reakci známého 11-chlor-7-fluor-2-isopropyl-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (Jílek J. et al.: Collect. Czech. Chem. Commun. 49, 2 638, 1984) s rovněž známým 3-(1-piperazinyl)propionamidem (US patent 3 352 866). Tuto substituční reakci lze provést za různých podmínek. Reakce probíhá velmi dobře za použití 100% přebytku 3-(1-piperazinyl)propionamidu a ve vroucím chloroformu jako reakčním prostředím. Lze použít též jiných rozpouštědel jako prostředí, např. acetonu, acetonitrilu, benzenu, dimethylformamidu, hexametyltriamidu kyseliny fosforečné atd. Lze pracovat též bez prostředí a zahřívat obě komponenty na teploty 100 až 120 °C. Při použití ekvivalentu 3-(1-piperazinyl)propionamidu je nutné pracovat za přítomnosti látek, které váží chlorovodík, reakcí vznikající, např. bezvodého uhlíčitanu draselného nebo terciárních aminů, např. pyridinu nebo triethylaminu.

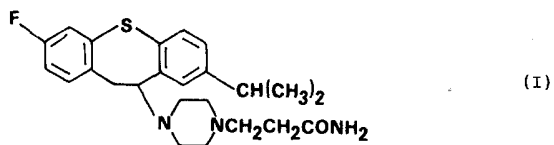
Za některých těchto podmínek však vzniká ve větší míře, než za podmínek popsaných v dále uvedeném příkladu, nežádoucí produkt eliminační reakce, kterým je 2-isopropyl-7-fluor-dibenzo(b,f)thiepin.

Jak již bylo uvedeno, je látka vzorce I podle vynálezu nová. Její identita byla zajištěna nejen analyticky, ale také pomocí spekter. Produkt je krystalická base vzorce I, která krystaluje z vody jako hemihydrát. Solvát si zachovává své složení i při rekrystalizaci ze směsi etanolu a petroletheru; jeho t.t. je 108 až 111 °C. Dále uvedený příklad popisuje preferovanou variantu provedení přípravy látky vzorce I ve smyslu vynálezu. Je to tedy pouhá ilustrace provedení vynálezu, ale není jeho úkolem popisovat vyčerpávajícím způsobem všechny možnosti vynálezu.

Roztok 9,2 g 11-chlor-7-fluor-2-isopropyl-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu a 9,5 g 3-(1-piperazinyl)propionamidu v 25 ml chloroformu se míchá a vaří 15 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se směs zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se zředí 100 ml vlažné (40 °C) vody a směs se extrahuje teplým benzenem. Z benzenové fáze se produkt extrahuje dvakrát do 50 ml 10% roztoku kyseliny methansulfonové. Spojené kyselé extrakty se zalkalisují 30 ml vodného amoniaku, uvolněná krystalická base se po stání přes noc zfiltruje, promyje vodou a vysuší ve vakuu. Ve výtěžku 8,0 g (61 %) se získá hemihydrát žádané látky vzorce I, který po krystalizaci ze směsi etanolu a petroletheru taje při 108 až 111 °C.

## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy nového fluorovaného 10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu vzorce I



vyznačující se tím, že se 11-chlor-7-fluor-2-isopropyl-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin podrobí substituční reakci s 3-(1-piperazinyl)propionamidem.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se reakce provádí za použití 100% přebytku 3-(1-piperazinyl)propionamidu ve vřoucím chloroformu.