



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

245898  
(11) (B1)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
C 07 D 409/04

(22) Přihlášeno 12 06 85  
(21) (PV 4241-85)

(40) Zveřejněno 13 02 86

(45) Vydáno 15 12 87

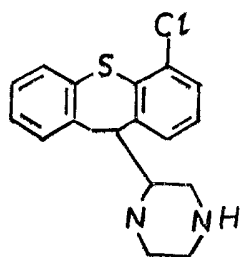
(75)  
Autor vynálezu

ČERVENÁ IRENA ing. CSc.; PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.;  
METYŠOVÁ JIŘINA RNDr. PhMr. CSc., PRAHA; WILDT STANISLAV RNDr.,  
PARDUBICE

## (54) Způsob přípravy 6-chlor-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu a jeho di(methansulfonátu)

1

Vynález se týká způsobu přípravy 6-chlor-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu vzorce I



(1)

a jeho dimethansulfonátu.

Látka vzorce I a její dimethansulfonát jsou psychotropně a neurotropně účinné látky, u nichž převládá charakter nekataleptických neuroleptik a trankvilizérů. Při farmakologickém hodnocení bylo použito dimethansulfonátu látky vzorce I, který je výborně rozpustný ve vodě. Jeho akutní toxicita při intravenósním podání u myši, LD<sub>50</sub> = 80 mg/kg. V testu rotující tyčky u myši vyvolává orální dávka 10 mg/kg ataxii u 30 % zvířat.

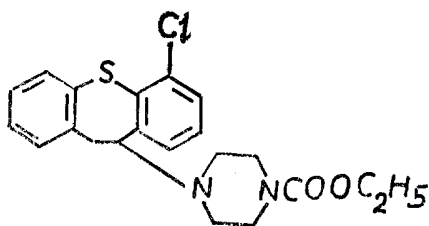
2

V intraperitoneální dávce 15 mg/kg je látka prostá kataleptického působení u krys. V orální dávce 10 mg/kg blokuje u 60 % zvířat apomorfinem vyvolávanou vertikální sání (šplhání); v dávce 30 mg/kg je tato blokáda totální (u všech 100 % zvířat). Má hypotermický účinek u krys (v dávkách 1 až 5 mg/kg i. p. snižuje tělesnou teplotu, měřenou rektálně, o 1,0 °C). Potencuje thiopentalový spánek u myši (v dávkách 0,1 až 1,0 mg/kg i. v. prodlužuje trvání thiopentalového spánku na 200 % kontrolní hodnoty). Vykazuje dále anti-amfetaminový účinek u myši (dávka 15 mg/kg i. v. chrání 100 % zvířat před letálním efektem standardní dávky amfetaminu). Dále má antihistaminový účinek u morčat (dávka 1 mg/kg s. c. chrání 50 % zvířat před letálním účinkem intrajugulárně podané dávky 5 mg/kg histaminu).

Má též účinek spasmolytický in vitro na izolovaném krysím duodenu (v koncentracích 1 až 10 µg/ml tlumí acetylcholinové i baryumchloridové kontrakce na 50 %); jde převážně o efekt papaverinového typu. Látka vykazuje antitusický účinek u krys (v orální dávce 75 mg/kg snižuje aktivitu kašle, vyvolaného vdechnutím aerosolu roztoku kyseliny citrónové, na 57 % — ve srovnání se 100 % kontrolní skupiny). Intrave-

nosní dávka 5 mg/kg vyvolává krátkodobý a hluboký pokles krevního tlaku u normotensních krys. Tento účinek patrně souvisí s  $\alpha$ -adrenolytickými efekty látky: dávka 0,05 mg/kg i. v. inhibuje adrenalinovou presorickou reakci u krys na 50 %; orální dávka 25 mg/kg totálně blokuje letální působení adrenalinu u myši. Konečně látka vykazuje též antiarytmickou účinnost u krys vůči akonitinu: dávky 5 až 15 mg/kg i. v. signifikantně prodlužují latenci ventrikulárních extrasystol po akonitinu. Jde tedy o látku s polyvalentní neutropní aktivitou s některými prvky ovlivnění kardiovaskulárního systému. Většina vedlejších centrálních a vegetativních, jakož i cirkulačních efektů však nebrání použití látky jako nekataleptického neuroleptika v léčbě schizofrenních psychos.

Látka I podle vynálezu se připravuje ze známého 6,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo(z,f)thiepinu (Pelz K. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. **33**, 1852, 1968) dvoustupňovým procesem, který tvoří podstatu tohoto vynálezu. Spočívá v prvním stupni v reakci s 1-(ethoxykarbonyl)piperazinem, kterou vzniká karbamát vzorce II.



(II)

Tento karbamát se ve druhém stupni hydrolyzuje na žádanou sloučeninu I. Tento dvoustupňový proces je preparativně výhodnější než dříve pro podobné látky popsaný postup, který spočívá v přímé reakci 6,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu s piperazinem (čs. pat. 121 337). Tato konkrétní reakce v citovaném spise sice popsána nebyla (je pouze zahrnuta v předmětu patentu), avšak z analogických případů je známo, že substituční reakce piperazinu s analogickými chlořidiváty vedou vždy ke směsi, v nichž kromě žádaného monosubstituovaného piperazinu figuruje též příslušný N,N'-disubstituovaný piperazin, což vede k mutnosti dělení směsí a má za následek nízkou výtěžnost. Látka vzorce I podle vynálezu konkrétně v literatuře popsána nebyla a je tedy podle vědeckého pojetí látkou novou. Ji nejblíže popsanou látkou je 6-chlor-10-(4-methylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin (Pelz K., citováno), pro kterou byla uvedena pouze relativně slabá inkoordinační účinnost v testu rotující tyčky u myši a látka nevzbudila bližší zájem.

Při uvedeném způsobu přípravy látky vzorce I podle tohoto vynálezu tedy první stupeň spočívá v substituční reakci 6,10-di-

chlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu s 1-(ethoxykarbonyl)piperazinem. Tato reakce se provede nejlépe za použití 100 až 200% přebytku 1-(ethoxykarbonyl)piperazinu, který slouží potom nejen jako reakční komponenta, ale též jako kondenzační činidlo, které váže vznikající chlorovodík. Reakce probíhá dostatečně rychle při 60 až 120 °C a výhodnou variantou postupu je práce za přítomnosti relativně malého množství vroucího chloroformu. Vzniklý karbamát vzorce II se ze směsi izoluje jako zásaditá substance, přebytný 1-(ethoxykarbonyl)piperazin se vymyje vodou a karbamát vzorce II se izoluje a čistí krystalizací. Ve druhém stupni, ve kterém se karbamát vzorce II hydrolyzuje, se s výhodou použije vroucí ethanolický roztok alkalického hydroxidu, nejlépe hydroxidu draselného. Za použití vysoké koncentrace ethanolického roztoku hydroxidu probíhá reakce dostatečně rychle a ve vysokém výtěžku se získá krystalická báze vzorce I. Její neutralizací kyselinou methansulfonovou v ethanolu se získá dimethansulfonát, který krystaluje po přidání etheru. Jeho příprava je součástí předmětu vynálezu. Tato sůl je výhodnější než báze, která je ve vodě nerozpustná, k provádění farmakologických testů a k výrobě lékových forem.

Další podrobnosti způsobu přípravy podle vynálezu vyplývají z příkladu, který pouze ilustruje některé možnosti vynálezu, aniž by je však vyčerpávajícím způsobem popisoval. Látky vzorců I a II nebyly v literatuře dosud popsány. Jejich identita byla zajištěna analýzami a běžnými spektrálními metodami.

Směs 9,8 g 6,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu, 15 ml chloroformu a 15 gramů 1-(ethoxykarbonyl)piperazinu se míchá a vaří 10 h pod zpětným chladičem. Chloroform se odpaří za sníženého tlaku, k zbytku se přidá voda a produkt se extrahuje benzenem. Z benzenu se bazický produkt extrahuje do přebytné 1:1 zředěné kyseliny chlorovodíkové. Oddělí se kyselá vodná vrstva, zalkalizuje se vodným amoniakem a báze se znovu extrahuje benzenem. Extrakt se několikrát promyje vodou, vysuší se bezvodým uhličitánem draselným a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v 70 ml ethanolu a ponechá 24 h krystalovat. Odsátím a vysušením se získá 9,6 g (68 %) 6-chlor-10-(4-ethoxykarbonyl)piperazino)-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu (II), který je prakticky čistý a taje při 138 až 140 °C.

K roztoku 5,5 g hydroxidu draselného ve 12 ml ethanolu se přidá 8,2 g předešlého karbamátu vzorce II a směs se míchá a vaří 6 h pod zpětným chladičem (teplota lázně 115 až 120 °C).

Ethanol se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozloží vodou a báze se extrahuje benzenem. Z benzenu se báze extrahuje

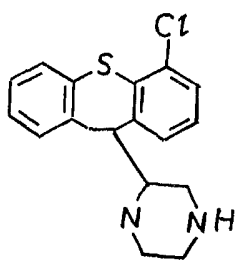
do přebytkové 1 : 1 zředěné kyseliny chlorovodíkové, roztok hydrochloridu se alkalizuje vodným amoniakem a báze znovu izoluje extrakcí benzenem. Extrakt se promyje vodou, vysuší uhlíčitánem draselným a odpaří. Získá se 6,4 g (95 %) žádaného 6-chlor-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo-

(b,f)thiepinu (I), který se krystaluje ze směsi benzenu a hexanu a v čistém stavu taje při 102 až 104 °C. Neutralizací kyselinou methansulfonovou v ethanolu a přidávkou etheru se získá dimethansulfonát, který krystaluje ze směsi 95% ethanolu a etheru a taje při 234 až 236 °C.

## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

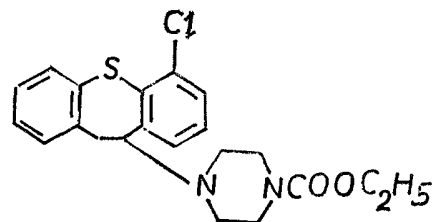
Způsob přípravy 6-chlor-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu vzorce I

-[ethoxykarbonyl]piperazinem a vzniklý karbamát vzorce II



(I)

a jeho dimethansulfonátu vyznačující se tím, že 6,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo(b,f)-thiepin se podrobí substituční reakci s 1-



(II)

se hydrolyzuje vřoucí ethanolickým roztokem alkalického hydroxidu, s výhodou hydroxidu draselného, načež se získaná báze vzorce I převede neutralizací kyselinou methansulfonovou na dimethansulfonát.