



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

224 247

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 08 07 82
(21) PV 5235-82

(51) Int. Cl.³ C 07 D 495/04

(40) Zveřejněno 25 03 83
(45) Vydáno 01 09 84

(75)

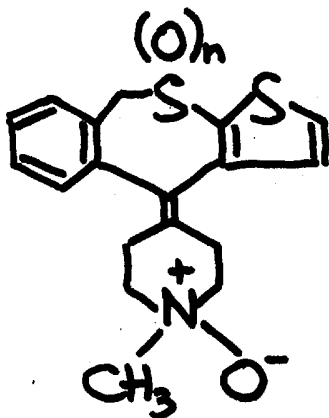
Autor vynálezu

POLÍVKA ZDENĚK ing. CSc., PRAHA

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy nových 4-/1-metyl-4-piperidyliden/-4,9-dihydrothieno/2,3-c/-2-benzo-thiepin-N-oxidů a jejich hydrochloridů

Vynález se týká způsobu přípravy nových 4-(1-methyl-4-piperidyliden)-4,9-dihydrothieno(2,3-c)-2-benzothiepin-N-oxidů obecného vzorce I,



(I) ,

ve kterém n je 0 nebo 1, a jejich hydrochloridů. Látky vzorce I a jejich hydrochloridy mají mírnou centrálně tlumivou, antidepresivní, antihistaminovou a antiserotoninovou účinnost, dále jsou meziprodukty přípravy dalších farmakologicky účinných látek a konečně jsou potenciálními metabolity antimigrenosně účinného léčiva "pipethiadenu", tj. 4-(1-methyl-4-piperidyliden)-4,9-dihydrothieno(2,3-c)-2-benzothiepinu.

Způsob přípravy látek vzorce I podle vynálezu spočívá v oxidaci 4-(1-methyl-4-piperidyliden)-4,9-dihydrothieno(2,3-c)-2-benzothiepinu (Rajšner M., Metyš J., Protiva M., Collect.Czech.Chem. Commun. 32, 2854, 1967) peroxidem vodíku v ethanolu zprvu při teplotě místnosti, potom při teplotě varu směsi. Tímto způsobem se získá směs látek I ($n = 0$) a I ($n = 1$), která se rozdělí chromatografií na silikagelu. Obě tyto látky se potom čistí krystalizací a neutralizací chlorovodíkem se převedou na krystalické hydrochloridy. Identita basí vzorce I a jejich hydrochloridů byla zajištěna analysami a pomocí běžných spektrálních metod.

V praxi lze tedy při přípravě látek vzorce I postupovat tímto způsobem :

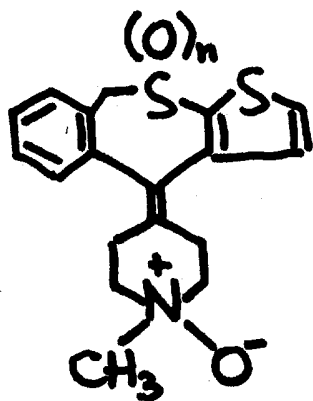
K roztoku 6,4 g 4-(1-methyl-4-piperidyliden)-4,9-dihydrothieno(2,3-c)-2-benzothiepinu ve 100 ml ethanolu se přidá 3,5 ml 30% peroxidu vodíku, směs se ponechá 12 h v klidu při teplotě místnosti a potom se vaří 3 h pod zpětným chladičem. Přebytek peroxidu vodíku se rozloží 1 h varem s kouskem platinového plíšku a směs se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v chloroformu a roztok se chromatografuje na sloupci 120 g silikagelu (Silpearl). Elucí směsí 80 % chloroformu, 17,5 % chloroformu nasyceného amoniakem a 2,5 % methanolu se oddělí malé množství nejméně polárních komponent. V chromatografii se pokračuje elucí směsí 60 % chloroformu, 35 % chloroformu nasyceného amoniakem a 5 % methanolu, při čemž se vymyje 3,2 g homogenního 4-(1-methyl-4-piperidyliden)-4,9-dihydrothieno(2,3-c)-2-benzothiepin-N-oxidu (I, n = 0). Rozpustí se v ethanolu a roztok se okyselí roztokem chlorovodíku v etheru. Směs se odpaří za sníženého tlaku do sucha a hydrochlorid produktu se krystaluje z vodného ethanolu; taje při 225 až 228 °C za rozkladu. Zcela čistá base se získá rozkladem hydrochloridu pomocí vodného amoniaku, extrakcí chloroformem a po vysušení a odpaření extraktu krystalisací zbytku ze směsi benzenu a chloroformu, t.t. 208 až 210 °C.

V chromatografii se dále pokračuje elucí směsí 55 % chloroformu, 35 % chloroformu nasyceného amoniakem a 10 % methanolu. Přitom se získá 2,9 g homogenního 4-(1-methyl-4-piperidyliden)-4,9-dihydrothieno(2,3-c)-2-benzothiepin-N,10-dioxidu (I, n = 1), který krystaluje ze směsi benzenu, chloroformu a ethanolu a taje při 197 až 200,5 °C. Neutralisací chlorovodíkem v roztoku ethanolu a etheru poskytuje hydrochlorid, který krystaluje ze směsi 95% ethanolu a etheru a taje při 233 až 237 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

224 247

Způsob přípravy nových 4-(1-methyl-4-piperidyliden)-4,9-dihydrothieno(2,3-c)-2-benzothiepin-N-oxidů obecného vzorce I,



(I)

ve kterém n je 0 nebo 1, a jejich hydrochlorid^u vyznačující se tím, že se 4-(1-methyl-4-piperidyliden)-4,9-dihydrothieno(2,3-c)-2-benzothiepin oxidaže peroxidem vodíku v ethanolu zprvu při teplotě místnosti, potom při teplotě varu směsi, získaná směs N-oxidu^{vzorec I, n = 0} a N,S-dioxidu^{vzorec I, n = 1} se rozdělí chromatografií na silikagelu a obě individuální base se neutralisací chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru převedou na hydrochloridy.