



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

224 245

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita

(22) Přihlášeno 08 07 82

(21) PV 5233-82

(51) Int. Cl.³ C 07 D 495/04

(40) Zveřejněno 25 03 83

(45) Vydáno 01 09 84

(75)

Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

RAJŠNER MIROSLAV ing. CSc., PRAHA

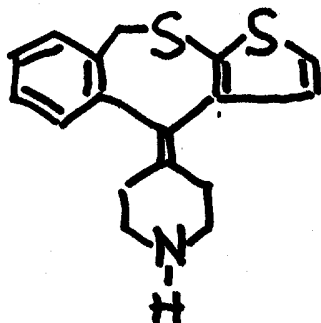
POLÍVKA ZDENĚK ing. CSc., PRAHA

METYŠ JAN MUDr. CSc., PRAHA

(54)

Způsob přípravy nového 4-/4-piperidylden/-4,9-dihydrothieno/2,3-c/-2-benzothiepinu a jeho hydrogenmaleinátu

Vynález se týká způsobu přípravy nového 4-(4-piperidyliden)-4,9-dihydrothieno(2,3-c)-2-benzothiepinu vzorce I



(I)

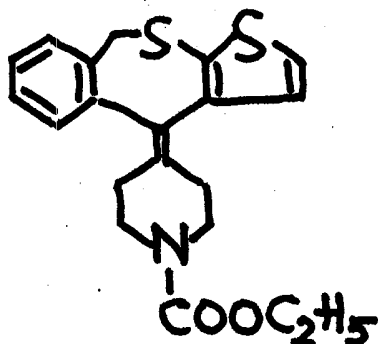
a jeho hydrogenmaleinátu.

Látka vzorce I je meziproduktem přípravy neurotropně a psychotropně účinných léčiv. Ve formě hydrogenmaleinátu vykazuje sama antihistaminovou účinnost v testu histaminového aerosolu u morčat při orálním podání; střední ochranná dávka PD_{50} je 0,6 mg/kg. Dále vykazuje též antiserotoninový účinek v testu edemu krysích pacek; signifikantně účinná intraperitoneální dávka ED je 3 mg/kg. Látka má rovněž antimikrobiální účinnost v testech in vitro vůči některým druhům mikroorganismů; jsou uvedeny příslušné minimální inhibiční koncentrace v $\mu\text{g/ml}$: Streptococcus β -haemolyticus 50, Streptococcus faecalis 100, Escherichia coli 100, Proteus vulgaris 25, Mycobacterium tuberculosis H37Rv 25, Saccharomyces pastorianus 50, Trichophyton mentagrophytes 50. Látka I tedy přichází v úvahu k praktickému použití nejen jako meziprodukt, ale též jako léčivo při alergických onemocněních a případně též jako chemotherapeutikum.

Způsob přípravy látky I podle tohoto vynálezu spočívá ve dvoustupňovém pochodu, který vychází ze známého 4-(1-methyl-4-

224 245

piperidyliden)-4,9-dihydrothieno(2,3-c)-2-benzothiepinu (Rajšner M., a spol., Collect.Czech.Chem.Comm. 32, 2854, 1967), který se v prvním stupni demethyluje reakcí s chlormravenčanem ethylnatým ve vřoucím benzenu. Přitom vznikne karbamát vzorce II,



(II)

který se v druhém stupni hydrolysuje velmi koncentrovaným ethanolickým roztokem hydroxidu draselného při teplotě varu směsi. Karbamát vzorce II je neutrální krystalická látka tající při 103 až 105 °C. Rovněž base vzorce I je krystalická látka, která taje při 157 až 158 °C. Neutralisací kyselinou maleinovou v ethanolu se získá hydrogenmaleinát, jehož příprava je rovněž součástí vynálezu a který taje při 198,5 až 199,5 °C.

V praxi se tedy příprava látky I podle tohoto vynálezu provede tímto způsobem :

Roztok 12,5 g 4-(1-methyl-4-piperidyliden)-4,9-dihydrothieno(2,3-c)-2-benzothiepinu ve 100 ml benzenu se během 1 h přikape k míchanému a pod zpětným chladičem vřoucímu roztoku 8,7 g chlormravenčanu ethylnatého ve 25 ml benzenu. Směs se míchá a vaří pod zpětným chladičem ještě 1,5 h, potom se ochladí a promyje roztokem 10 g (+)-vinné kyseliny ve 100 ml vody. Benzenová vrstva se vysuší uhličitánem draselným a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve 100 ml benzenu a roztok se zfiltruje přes kolonu 50 g silikagelu (Silpearl). Vymytím benzenem a odpařením filtrátu se získá 12,0 g (81 %) 4-(1-ethoxykarbonyl-4-piperidyliden)-4,9-dihydrothieno(2,3-c)-2-benzothiepinu, který stáním krystaluje. Rekrystalisací ze směsi cyklohexanu a hexanu se získá čistý meziprodukt vzorce II tající při 103 až 105 °C.

K roztoku 40,1 g surového karbamátu II ve 36 ml ethanolu

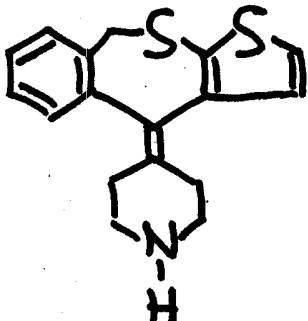
se přidá 30 g hydroxidu draselného a směs se za míchání vaří 2 h pód zpětným chladičem. Po ochlazení se zředí 200 ml vody a base se isoluje extrakcí benzenem. Extrakt se promyje vodou, vysuší uhličitanem draselným a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se krystaluje ze směsi 250 ml cyklohexanu a 100 ml benzenu. Získá se 25,4 g (79 %) téměř čistého 4-(4-piperidyliden)-4,9-dihydrothieno(2,3-c)-2-benzothiepinu vzorce I tajícího při 154 až 156 °C. Rekrystalisací z benzenu se získá zcela čistá látka tající při 157 až 158 °C. Neutralisací kyselinou maleinovou v ethanolu se získá krystalický hydrogenmaleinát, který po rekrystalisaci z vodného ethanolu taje při 198,5 až 199,5 °C.

Obě nové látky v tomto vynálezu popsané, tj. sekundární amin I a karbamát II, byly po stránce identity zajištěny jednak analyticky, jednak pomocí běžných spektrálních metod (ultrafialové, infračervené, hmotové a ^1H NMR spektrum).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

224 245

Způsob přípravy nového 4-(4-piperidyliden)-4,9-dihydrothieno(2,3-c)-2-benzothiepinu vzorce I



(I)

a jeho hydrogenmaleinátu vyznačující se tím, že se 4-(1-methyl-4-piperidyliden)-4,9-dihydrothieno(2,3-c)-2-benzothiepin v první řadě demethyluje *varem* s roztokem chlormravenčanu ethylného v benzenu a jako meziprodukt získaný 4-(1-ethoxykarbonyl-4-piperidyliden)-4,9-dihydrothieno(2,3-c)-2-benzothiepin se hydrolysuje vroucím ethanolickým roztokem hydroxidu draselného, načež se získaná base vzorce I ~~potřepává~~ neutralizuje kyselinou maleinovou v ethanolu za vzniku hydrogenmaleinátu.