



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU

224 978

## K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita  
(22) Přihlášeno 29 07 82  
(21) PV 5716 - 82

(51) Int. Cl.<sup>3</sup> C 07 D 495/04

(40) Zveřejněno 27 05 83

(45) Vydáno 01 12 84

(75)

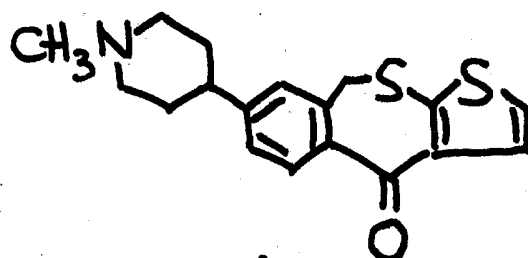
Autor vynálezu

POLÍVKA ZDENĚK ing. CSc.,  
PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

(54)

Způsob přípravy nového 7-(1-methyl-4-piperidyl)-  
thieno(2,3-c)-2-benzothiepin-4(9H)-onu a jeho  
hydrogenmaleinátu

Vynález se týká způsobu přípravy nového 7-(1-methyl-4-piperidyl)thieno(2,3-c)-2-benzothiepin-4(9H)-onu vzorce I

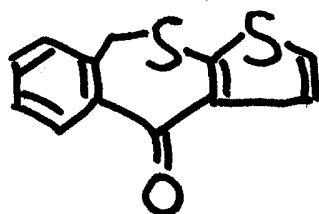


(I)

a jeho hydrogenmaleinátu.

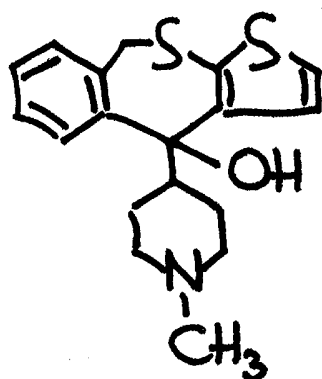
Látka vzorce I je meziproduktem přípravy léčiv odvozených od thieno(2,3-c)-2-benzothiepinu a jako taková je technicky důležitá.

V literatuře (Rajšner M., Metyš J., Protiva M., Collect. Czech.Chem.Comm. 32, 2854, 1967) bylo popsáno, že reakcí thieno(2,3-c)-2-benzothiepin-4(9H)-onu vzorce II



(II)

s 1-methyl-4-piperidylmagnesiumchloridem vzniká předpokládaný 4-(1-methyl-4-piperidyl)-4,9-dihydrothieno(2,3-c)-2-benzothiepin-4-ol vzorce III



(III)

224 978

jako jediný produkt. Podrobným studiem reakčního produktu byla nyní zjištěna překvapující skutečnost, že při uvedené reakci vzniká vedle terciárního alkoholu vzorce III značné množství aminoketonu vzorce I jakožto produktu 1,6-adice (o podobných reakcích stericky bráněných ketonů viz Gaertner R., Chem.Revs. 45, 493, 1949). Reakcí ketonu II s 1-methyl-4-piperidylmagnesiumchloridem v tetrahydrofuranu vzniká tedy směs látek, která se podle tohoto vynálezu rozdělí extrakcí ethanolem. Nerozpustný podíl je aminoalkohol III, který se získá ve výtěžku přibližně 50 %. Rozpustný podíl je v podobném výtěžku vzniklý surový aminoketon I. Čistá látka I se získá ze surového produktu kombinací krystalisace a chromatografie na silikagelu. Její identita byla zajištěna 1) analýsou, 2) pomocí hmotnostního spektra (molekulární ion o hmotnosti 329, což odpovídá složení C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NOS<sub>2</sub>; hlavní fragment o m/z 70, což odpovídá N-methyl-N-vinyl-N-methylenamoniovému iontu jaký vzniká štěpením methylpiperidylového zbytku vázaného na aromatický uhlík), 3) pomocí ultrafialového spektra (vysoký stupeň konjugace naznačující přítomnost diarylketonového fragmentu), 4) pomocí infračerveného spektra (pás diarylketoskupiny při 1611 cm<sup>-1</sup>, absence hydroxylové skupiny) a 5) pomocí <sup>1</sup>H NMR spektra (ukazuje přítomnost pouze 5 aromatických protonů, jejichž signály jsou dobře diferencovány a jednotlivé protony lze lokalizovat do jednotlivých poloh skeletu, proton v poloze 7 chybí, dále chybí proton hydroxylové skupiny).

Čistá látka I je krystalická sloučenina tající při 212 až 213 °C; látka krystaluje ze směsí cyklohexanu a ethanolu nebo chloroformu a ethanolu. Neutralisací kyselinou maleinovou v ethanolu poskytuje hydrogenmaleinát, který krystaluje z vodného etha-

nolu a v čistém stavu taje při 206 až 208 °C.

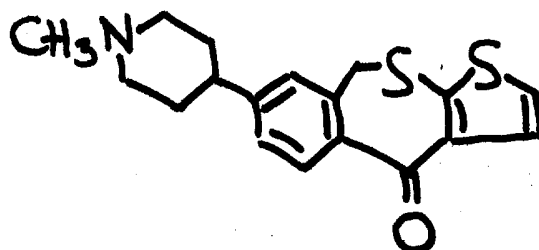
224 978

Příprava nového 7-(1-methyl-4-piperidyl)thieno(2,3-c)-2-benzothiepin-4(9H)-onu (I) se tedy provede takto :

Reakcí 20,0 g 4-chlor-1-methylpiperidinu s 3,65 g hořčíku v 60 ml tetrahydrofuranu se provede příprava roztoku Grignardova činidla, při čemž k rozběhnutí reakce se použije zrnka jodu a několika kapek 1,2-dibromethanu (Adlerová E. a spol., Česk. Farm. 12, 122, 1963). Směs se vaří ještě 1 h pod zpětným chladičem až do rozpuštění prakticky veškerého použitého hořčíku, ochladí se na 15 °C a za míchání se k ní během 30 min přikape roztok 23,2 g thieno(2,3-c)-2-benzothiepin-4(9H)-onu (II) (Rajšner M. a spol., Collect.Czech.Chem.Comm. 32, 2854, 1967; 39, 1366, 1974; Protiva M. a spol., Collect.Czech.Chem.Comm. 29, 2161, 1964) v 50 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá 30 min při teplotě místnosti a za vnějšího chlazení na teplotu 20 až 28 °C se rozloží pomalým přidáním roztoku 67,5 g kyseliny (+)-vinné v 300 ml vody. Vzniklý čirý roztok se promyje toluenem, zalkalizuje se konc. vodným amoniakem a uvolněné base se izolují extrakcí chloroformem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se uhličitánem draselným, zfiltruje s uhlím a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se krátce zavaří s 50 ml ethanolu, suspence se ponechá přes noc při teplotě 0 až 5 °C, pevná látka se odfiltruje, promyje petroletherem a vysuší ve vakuu. Takto se získá 17,8 g homogenního 4-(1-methyl-4-piperidyl)-4,9-dihydrothieno(2,3-c)-2-benzothiepin-4-olu vzorce III, který po jediné krystalisaci z ethanolu <sup>taje</sup> při 212 až 213 °C. Odpařením ethanolického extraktu se získá 11,5 g surové látky I, která se za účelem vyčištění krystaluje předně ze směsi 10 ml ethanolu a 10 ml hexanu, potom se chromatografuje na sloupci 60 g silikagelu (Silpearl), při čemž se žádaná látka eluuje směsí 60 % chloroformu, 35 % chloroformu nasyceného amoniakem a 5 % methanolu, a konečně se ještě krystaluje ze směsi cyklohexanu a ethanolu nebo chloroformu a ethanolu. Čistá látka I taje při 212 až 213 °C, tj. při téže teplotě jako látka III, od které se však liší podstatně nižší polaritou.

Neutralisací látky I kyselinou maleinovou v ethanolu se získá hydrogenmaleinát, který krystaluje z vodného ethanolu a v čistém stavu taje při 206 až 208 °C za rozkladu.

Způsob přípravy nového 7-(1-methyl-4-piperidyl)thieno-(2,3-c)-2-benzothiepin-4(9H)-onu vzorce I



(I)

a jeho hydrogenmaleinátu reakcí thieno(2,3-c)-2-benzothiepin-4(9H)-onu s 1-methyl-4-piperidylmagnesiumchloridem v tetrahydrofuranu vyznačující se tím, že se vzniklá směs basí rozdělí extrakcí ethanolem, při čemž se jako nerozpustná komponenta odstraní současně vznikající 4-(1-methyl-4-piperidyl)-4,9-dihydrothieno(2,3-c)-2-benzothiepin-4-ol a odpařením ethanolického extraktu se získá surová žádaná látka, která se vyčistí kombinací krystalisace ze směsí ethanolu s aprotickými rozpouštědly, s výhodou s hexanem, cyklohexanem nebo chloroformem, a chromatografie na silikagelu a čistá žádaná látka se případně převede neutralisací kyselinou maleinovou v ethanolu na hydrogenmaleinát.