



C (45) Patentti julkistettu
Patentti julkaistu 09.11.1987

(51) Kv.IK./Int.Cl.⁴ C 07 D 495/04

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansöknung	832728
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	28.07.83
(23) Alkuperä - Giltighetsdag	28.07.83
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	30.01.84
(44) Nähtävöksiapanon ja kuuljulkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utskriften publicerad	31.07.87
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	29.07.82
Tsekkoslovakia-Tjeckoslovakien(CS) PV 5715-82	
Toteennäytetty-Styrkt	

(71) SPOFA spojene podniky pro zdravotnickou výrobu, Husinecka 11a, Praha, Tsekkoslovakia-Tjeckoslovakien(CS)

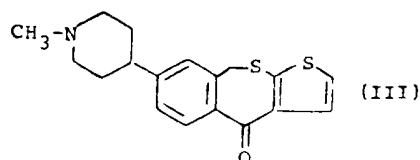
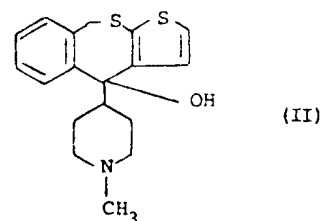
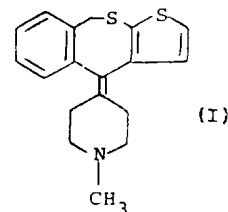
(72) Zdenek Polivka, Praha, Miroslav Protiva, Praha, Miroslav Rajsner, Praha, Jan Metys, Praha, Tsekkoslovakia-Tjeckoslovakien(CS)

(74) Berggren Oy Ab

(54) Menetelmä 4-(1-metyyli-4-piperidylideeni)-4,9-dihydrotieno/2,3-c/-2-bentsotiepiinin ja sen vety-(+)-tartraatin valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av 4-(1-metyl-4-piperidyliden)-4,9-dihydrotieno/2,3-c/-2-benzotiepin och dess väte-(+)-tartrat

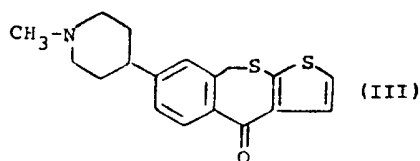
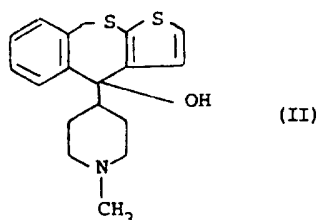
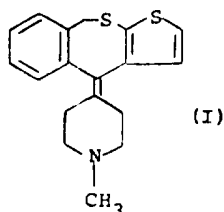
(57) Tiivistelmä

Keksintö liittyy synteettisiin lääkeaineisiin. Kyseessä on menetelmä kaavan I mukaisen 4-(1-metyyli-4-piperidylideeni)-4,9-dihydrotieno/2,3-c/-2-bentsotiepiinin ja sen vety-(+)-tartraatin valmistamiseksi saattamalla tieno/2,3-c/-2-bentsotiepin-4(9H)-oni reagoimaan 1-metyyli-4-piperidyyli-magnesiumkloridin kanssa tetrahydrofuraanissa ja sen jälkeen lohkaisemalla hapolla katalysoidussa reaktiossa vettä näin syntyneestä 4-(1-metyyli-4-piperidyyli)-4,9-dihydrotieno/2,3-c/-2-bentsotiepin-4-olista (kaava II), ja tällöin suoritetaan sellaiset toimenpiteet, että kaavan II mukainen alkoholi vapautetaan samanaikaisesti syntyneestä 7-(1-metyyli-4-piperidyyli)tieno/2,3-c/-2-bentsotiepin-2(9H)-onista (kaava III), ja kaavan I mukainen lopputuote vapautetaan myös kaavan III mukaisen yhdisteen viimeisistä jäämistä. Näissä toimenpiteissä käytetään hyödyksi kaavan III mukaisen yhdisteen erinomaista liukenemistä etanoliin, johon liuottimeen kaavojen I ja II mukaiset yhdisteet ovat vain vähäisessä määrin liukenevia kylmässä. Lopuksi keksintö koskee menetelmää kaavan I mukaisen yhdisteen kiteisen vety-(+)-tartraatin valmistamiseksi neutraloimalla kaavan I mukainen emäs (+)-viinihapolla. Kaavan I mukainen yhdiste ja erityisesti sen vety-(+)-tartraatti ovat aineita, joilla on suuri antihistamiini-, antiserotoniini-, antireserpiini- ja antikatalepsiavaikutus, josta syystä ne soveltuvat migreenin hoitoon.



(57) Sammandrag

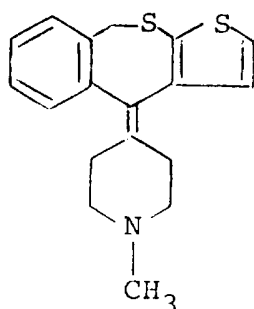
Uppfinningen hänför sig till syntetiska läkemedel. Det är fråga om ett förfarande för framställning av 4-(1-metyl-4-piperidyliden)-4,9-dihydrotieno[2,3-c]7-2-bensotiepin och dess hydro-(+)-tartrat enligt formeln I genom omsättning av tieno[2,3-c]7-2-bensotiepin-4(9H)-on med 1-metyl-4-piperidylmagnesiumklorid i tetrahydrofuran och därefter avspjälkning av vatten i en syrakatalyserad reaktion fränden så bildade 4-(1-metyl-4-piperidyl)-4,9-dihydrotieno[2,3-c]7-2-bensotiepin-4-olen (formel II), och härvid förfäres så, att alkoholen med formeln II samtidigt befrias från den samtidigt bildade 7-(1-metyl-4-piperidyl)tieno[2,3-c]7-2-bensotiepin-4(9H)-onen (formel III), och slutprodukten med formeln I även befrias från de sista resterna av föreningen med formeln III. Härvid utnyttjas föreningens med formeln III utomordentliga löslighet i etanol, i vilket lösningsmedel föreningarna med formlerna I och II är endast i obetydlig grad lösliga i kyla. Slutligen avser uppfinningen ett förfarande för framställning av kristallint hydro-(+)-tartrar av föreningen med formeln I genom neutralisation av en bas med formeln I med (+)-vinsyra. Föreningen med formeln I och speciellt dess hydro-(+)-tartrat är substanser med hög anti-histamin-, antiserotonin-, antireserpin- och antikatalepsi-verkan, varför de lämpar sig för behandling av migrän.



73686

Menetelmä 4-(1-metyyli-4-piperidylideeni)-4,9-dihydrotieno-
[2,3-c]-2-bentsotiepiinin ja sen vety-(+)-tartraatin val-
mistamiseksi

Keksintö koskee menetelmää kaavan I mukaisen 4-(1-metyyli-4-
piperidylideeni)-4,9-dihydrotieno[2,3-c]-2-bentsotiepiinin



(I)

ja sen vety-(+)-tartraatin valmistamiseksi.

Kaavan I mukaisella yhdisteellä ja sen vety-(+)-tartraatilla on suuri antihistamiini-, antiserotoniini-, antireserpiini- ja antikatalepsiavaikutus ja suhteellisen pienen myrkyllisyytensä vuoksi niillä on edellytykset käytölle migreenin hoidossa.

Kaavan I mukainen yhdiste tutkittiin farmakologisesti vety-(+)-tartraatin muodossa suun kautta ja intraperitoneaalisesti annettuna; mainitut annostukset ovat emäksen perusteella laskettuja. Ensinnäkin muistuttavat sen vaikutukset farmakologisessa koesarjassa imipramiiniiniryhmään kuuluvien trisyklisten masennuslääkkeiden vaikutuksia: yhdiste vaikuttaa antagonistisesti reserpiinin vaikutukseen hiirillä (se antagonisoi merkittävästi reserpiinin aiheuttamaa alilämpöä annoksena 2 mg/kg i.p.) ja rotilla (alkaen ihonalaisena annoksena 20 mg/kg se estää tilastollisesti merkittävästi ulserogeenista reserpiinivaikutusta), sillä on huomattava antikataleptinen vaikutus rotilla (perfenatsiinikatalepsiakokeessa sen keskimääräinen suojaava annos $PD_{50} = 7,0$ mg/kg s.c.) ja se antagonisoi oksotremoriinivapinan hiirillä

(kynnysannos, joka estää vapinaa merkitsevästi, on 1,0 mg/kg i.p.). Kaavan I mukaisella yhdisteellä on lisäksi huomattava keskusantiserotiinivakutus: tämä ilmenee vaikutuksena 5-hydroksitryptofaania antamalla aikaansaatuun käyttäytymiseen rotilla, vaikutuksena kipatsiinin aiheuttamaan ylilämpöön kaneilla ja jossakin määrin vuorovaikutuksena tryptamiinin kanssa rotilla. Kaavan I mukaisen yhdisteen keskusantiserotoniinivaikutuksen intensiteetti ilmaistaan keskimääräisinä suojavina annoksina (PD_{50} ihonalaisesti annettuna) vapinan suhteen (2,9 mg/kg) ja etukäpälien vertikaalisten liikkeiden ("rummutus") suhteen (2,6 mg/kg) rotilla, kun käyttäytymisoire on aiheutettu antamalla 5-hydroksitryptofaania. Tässä kokeessa on kaavan I mukaisen yhdisteen vaikutus samanlainen kuin kypheptanidiinin ja huomattavasti suurempi kuin amitriptyliinin vaikutus.

Kaavan I mukaisen yhdisteen perifeerisistä vaikutuksista olivat antihistamiini- ja antiserotoniinivaikutus voimakkaimmat. Marsuille suun kautta annettuna on antihistamiinivaikutus histamiiniaerosolikokeessa keskimääräisenä suojavana annoksena (PD_{50}) 0,046 mg/kg. Myös histamiinin myrkkyyvaikutuksen kumoamiskokeessa ja histamiinin aiheuttamassa keuhkoputkenkuristuskokeessa kuuluu kaavan I mukainen yhdiste tehokkaimpiin tunnettuihin antihistamiineihin. Antiserotoniinivaikutus on tilastollisesti merkitsevä rotan käpälän 5-hydroksitryptamiinilla aiheutetussa ödeemakokeessa, kun on annettu koeyhdistettä suun kautta 0,3 mg/kg. Kaavan I mukaisella yhdisteellä on lisäksi huomattavia perifeerisiä antikolinergisiä vaikutuksia: hiirillä se vaikuttaa mustuais- ta laajentavasti ja salpaa letaalisien asetyylikoliinivaikutuksen marsuilla.

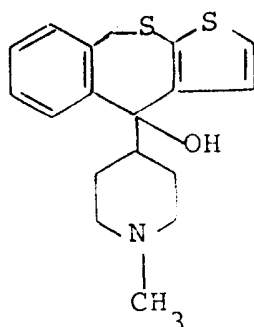
Ennestään tunnettuun migreenilääkkeeseen, pitsotifeeniin, verrattuna (A.G. Dixon et al., *Arzneim.-Forsch.* 27, 1968, 1977) on kaavan I mukaisella yhdisteellä huomattava etupienemmän keskushermostoa estävän vaikutuksensa vuoksi. Suun kautta annettuna inhiboi kaavan I mukainen yhdiste hiirten

tutkimusaktiivisuutta Boissierin ja Simonin havaintokokeessa kolme kertaa vähemmän intensiivisesti kuin pitsotifeeni (kaavan I mukaiselle yhdisteelle on D_{50} 23 mg/kg ja pitsotifeenille D_{50} on 7 mg/kg). Hiirien spontaanin liikunnallisen aktiivisuuden seuraamiskokeessa käytettäessä Dewisin sädemenetelmää (valokenno) on kaavan I mukaisen yhdisteen inhiboiva aktiivisuus jopa seitsemän kertaa pienempi kuin pitsotifeenin (kaavan I mukaisen yhdisteen D_{50} on 24,2 mg/kg ja pitsotifeenin D_{50} on 3,4 mg/kg). Vähemmän spesifisessä tiopentaaliunien tehostuskokeessa hiirillä on kaavan I mukaisen yhdisteen kynnyksannos 10 % sen suun kautta annetusta LD_{50} -arvostaja pitsotifeenillä se on 2,5 % sen LD_{50} -arvosta (kummankin aineen myrkyllisyys hiirillä suun kautta annettuna on samanlainen). Kaavan I mukaisella yhdisteellä on selvä tendenssi stimuloida rottien käyttäytymistä: seurattaessa vaikutusta kokonaisaktiivisuuteen käyttämällä "Animex"-laitetta on kaavan I mukaisen yhdisteen suun kautta annetuilla annoksilla 10 ja 30 mg/kg kohtalaisen stimuloiva vaikutus (aktiivisuuden kohoaminen 125-131 prosenttiin vertailuryhmään verrattuna), kun taas pitsotifeenillä on suun kautta annettuna annoksena 3-30 mg/kg tilastollisesti merkitsevä aktiivisuutta estävä vaikutus (57-64 prosenttiin verrattuna vertailuryhmään).

Kaavan I mukaisen yhdisteen myrkyllisyys rotilla suun kautta annettuna on yllättävän pieni; annettaessa suun kautta 1 g/kg, ei yksikään eläin kymmenestä kuollut 7 vuorokauden kuluessa. Ainoastaan kohtalainen vaimentuma havaitaan 30 minuutin kulluttua antamisesta. Hiirillä on LD_{50} -annos 129 mg/kg suun kautta annettuna ja laskimonsisäisesti annettuna 26,6 mg/kg. Kun koirille annetaan yhtenä annoksena kaavan I mukaista yhdistettä 50 ja 100 mg/kg suun kautta, ei käyttäytymismuutoksia synny eikä myrkytysoireita eikä kuolemantapauksia esiinny.

Kaavan I mukainen yhdiste on kuvattu kirjallisuudessa (M. Rajšner et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 32, 2854,

1967; CS-patenttijulkaisu 115 241). Se valmistettiin tieno/2,3-c7-2-bentsotiepin-4(9H)-onin ja 1-metyyli-4-piperidyylimagnesiumkloridin välisellä reaktiolla tetrahydrofuraanissa, jonka jälkeen suoritettiin saadusta 4-(1-metyyli-4-piperidyyli)-4,9-dihydrotieno/2,3-c7-2-bentsotiepin-2-olin (kaava II) happokatalysoitu vedenlohkaisu.



(II)

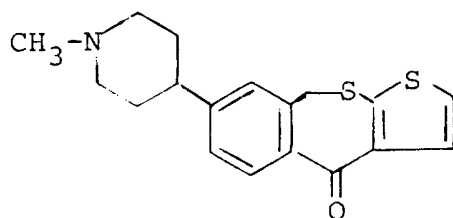
Tuolloin on jäänyt huomaamatta, että kaavan II mukainen yhdiste, joka Grignard-reaktiossa syntyy oletettavasti 74 % saannolla, ei ole homogeeninen vaan sisältää epäpuhtautena toista yhdistettä, joka pysyy muuttumattomana seuraavassa hapolla katalysoidussa (lämmitys laimean rikkihapon kanssa) vedenlohkaisussa, ja jopa lopputuote eli kaavan I mukainen yhdiste on epäpuhtas. Mainitussa työssä ilmoitettu saanto, so. 95 % teoreettisesta, perustuu haihdutusjäännöseen eli kaavan I mukaiseen epäpuhtaaseen yhdisteeseen, joka sisältää lähemmin määrittelemättömän määrän mainittua epäpuhtautta. Mainitun epäpuhtauden läsnäolo selittää myös sen kaavan II mukaiselle yhdisteelle ilmoittamat sulamispisteet, bentseenipetroolieetteriseoksesta kiteytettynä 125°C ja asetonista kiteytettynä 119-120°C. Nämä matalalla sulavat tuotteet kuvataan solvaateiksi ilman mitään todisteita, kun ei ole kyse muusta kuin kaavan II mukaisen yhdisteen ja mainitun epäpuhtauden seoksesta.

Tuote, joka saadaan tieno/2,3-c7-2-bentsotiepin-2(9H)-onin ja 1-metyyli-4-piperidyylimagnesiumkloridin välisessä reaktiossa tetrahydrofuraanissa, on nyt tutkittu tarkemmin ja saatu epäpuhtas tuote eristettiin käyttämällä kiteytyksen ja kromatografisen menetelmän yhdistelmää. Silikageeliohut-

kerroskromatografisesti todettiin, että tuote oli huomattavan epähomogeeninen ja sisältää kaavan II mukaisen aminoalkoholin ohella suuren määrän vähemmän polaarista sivutuotetta. Kaavan II mukainen aminoalkoholi voidaan ottaa talteen epäpuhtaasta tuotteesta etanolilla, sillä haluttu kaavan II mukainen tuote on liukenematon ja vähemmän polaarinen sivutuote liukenee. Tämä voidaan saada emäliuoksesta silikageelikromatografisesti ja puhdistaa kiteyttämällä. On yllättävää, että kaavan II mukainen puhdas aminoalkoholi ja puhdas, vähemmän polaarinen sivutuote sulavat tarkalleen samassa lämpötilassa, $212-213^{\circ}\text{C}$. Näiden molempien aineiden seos kuitenkin sulaa paljon matalammassa lämpötilassa ja juuri nämä ovat niitä "solvaattien" sulamispisteitä, joihin mainitussa työssä viitataan.

Vähemmän polaarisen sivutuotteen analyysi osoitti, että sen rakenne on hyvin lähellä kaavan II mukaisen aminoalkoholin rakennetta, ja massaspektri osoitti bruttokaavaksi $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NOS}_2$, so. kyseessä on yhdiste, jossa on 2 vetyatomia vähemmän kuin kaavan II mukaisessa aminoalkoholissa. Uuden yhdisteen UV-spektri viittaa erittäin voimakkaaseen diaryyliketonia vastaavaan konjugoitumiseen. Myös IR-spektri vahvistaa kaistalla 1611 cm^{-1} , että kyseessä on diaryyliketoni. Tämä spektri ja ^1H KMR-spektri osoittavat, että hydroksyyli-ryhmä ei ole läsnä. Kaavan II mukaisessa yhdisteessä ja vähemmän polaarissa sivutuotteessa on merkittävä ero ^1H KMR-spektreissä aromaattisten protonien signaalin kohdalla. Kun kaavan II mukaisen yhdisteen spektri osoittaa 6 aromaattisen protonin läsnäoloa, jolloin 5 protonin signaalit yhtyvät multipletiksi, jota ei voi erottaa osiin, ja vain rungon asemassa 5 oleva protoni erottuu selvästi, osoittaa sen sijaan vähemmän polaarisen yhdisteen spektri vain 5 aromaattisen protonin läsnäoloa, joiden signaalit ovat kaikkiaan selviä ja mahdollistavat rungon yksittäisten asemien paikantamisen; ja tällöin puuttuu protoni asemasta 7. Lisätodisteen kaavan II mukaisen yhdisteen ja vähemmän polaarisen yhdisteen välisestä eroista antavat näitä osia vastaavat

massaspektrien kohdat. Kaavan II mukaisen yhdisteen pääosan m/z on 98, joka vastaa ammoniumionia saadun 1-metyylipiperidiiniryhmän kanssa, kun taas sivutuotteen pääosan m/z on 70, joka vastaa metyylipiperidiiniryhmän osaa, jossa on 4 hiiliatomia. Ensimmäinen tapaus on tyypillinen alifaattiseen hiileen sitoutuneelle metyylipiperidyyli-ryhmälle ja toinen tapaus vastaa aromaattiseen hiileen sidottua metyylipiperidyyli-ryhmää. Kaikkien näiden spektritulosten perusteella vastaa vähemmän polaarisen yhdisteen rakenne yhdistettä 7-(1-metyyli-4-piperidyyli)tieno[2,3-c]7-2-bentsotiepin-4(9H)-oni (kaava III):



(III)

Kaavan III mukaisen yhdisteen syntyminen selittyy siten, että tapahtuu Grignard-reagenssin 1,6-liittyminen lähtöaineketonin molekyylin kolmen kaksoissidoksen systeemiin (myös ketoryhmän $C=O$ kaksoissidos mukaanluettuna) tai reaktio-olosuhteissa lähtöaineen pakotetun enolisoitumisen kautta syntyneeseen dipoliin (R. Gaertner, Chem. Revs. 45, 493, 1949). Tämän liittymisen ja sitä seuraavan hydrolyysin jälkeen pitäisi tapahtua kahden vetyatomin poistuminen eli hapettuminen - luultavasti ilman hapen vaikutuksesta. Kyseessä on suhteellisen harvoin esiintyvä reaktiosarja, jota on tutkittu pääasiassa steerisesti voimakkaasti estyneiden aromaattisten ketonien, esim. 2,3,5,6-tetrametyyli- ja 2,3,5,6-tetrametyyli-2'-metoksibentsofenonin, ja Grignard-reagenssien välisissä reaktioissa (R.C. Fuson et al., J. Amer. Chem. Soc. 65, 60, 1943; 71, 2543, 1949; J. Org. Chem. 13, 496, 1948).

Tämän keksinnön tarkoituksena on suojata menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa menetelmässä poistetaan kaavan III mukainen yhdiste kaavan II mukaisesta alkoholista, joka sitten käytetään puhtaassa muodossa veden-

lohkaisuvaiheessa, ja lisäksi suoritetaan toimenpiteet, joilla kaavan I mukainen lopputuote vapautetaan kaavan II mukaisen yhdisteen viimeisistä jäämistä. Näissä toimenpiteissä käytetään hyväksi kaavan III mukaisen yhdisteen hyvää liukoisuutta etanoliin. Tästä syystä suspendoidaan ensimmäisessä vaiheessa, so. Grignard-reaktiossa, saatu epäpuhtas tuote etanoliin, suspensio kuumennetaan kiehumispisteeseen ja jäähtytyksen jälkeen erotetaan käytännöllisesti katsoen puhdas kaavan II mukainen aminoalkoholi. Se saadaan vain 50 % saannolla teoreettisesta eikä emäliuoksesta, joka sisältää huomattavan määrän kaavan III mukaista yhdistettä, pystyttyä taloudellisella tavalla saamaan talteen lisää kaavan II mukaista yhdistettä. Kaavan I mukaisesta lopputuotteesta poistetaan kaavan II mukaisen yhdisteen viimeiset jäämät kiteyttämällä etanolista, jolloin tämä epäpuhtaus jää emäliuokseen. Erottamattoman osan tätä keksintöä muodostaa lisäksi menetelmä uuden, kaavan I mukaisen yhdisteen vety-(+)-tartraatin muodostamiseksi neutraloimalla se (+)-viinihapolla vesipitoisessa etanolissa. Vety-(+)-tartraatti kiteytyy erinomaisesti, se on kohtalaisen vesiliukoinen ja lääke muodossa antamisen kannalta katsottuna se on edullisempi kuin muut suolat, jotka ovat ennestään tunnetut (viitattu edellä) sukinaatti, fumaraatti ja vetymaleinaatti. Kaavan III mukaisen yhdisteen valmistamista puhtaassa muodossa ei selosteta tässä keksinnössä, koska se ei muodosta mitään osaa tästä keksinnöstä.

Kaavan I mukaisen yhdisteen valmistus tämän keksinnön mukaisesti tapahtuu siis käytännössä seuraavasti:

24 g:aan magnesiumia lisätään 50 ml tetrahydrofuraania ja sen jälkeen lisätään tipoittein noin 1/4 liuostilavuudesta, jossa on 134 g 4-kloori-1-metyylipiperidiiniä (E. Adlerová et al., Česk. Farm. 12, 122, 1963) 300 ml:ssa tetrahydrofuraania (kuivattu molekyyliseulalla Potasit 4 A), ja seosta kuumennetaan 50-55°C:een osikuumennetulla öljyhauteella. Lisätään 0,5 g jodia ja 1 ml 1,2-dibromietaania ja odotetaan

reaktion alkamista, mikä kestää 10-30 minuuttia. Kun seos alkaa palautusjäähdytyksessä kiehua voimakkaasti, poistetaan öljyhaude ja loppuerä 4-kloori-1-metyylipiperidiiniliuosta lisätään tipoittain niin nopeasti, että seos kiehuu voimakkaasti. Kun reaktio on täydessä käynnistä, kytketään sekoitin päälle. Lähellä tiputuksen, joka kestää 40-50 minuuttia, loppumista seosta kuumennetaan kohtalaisesti. Sitten sitä keitetään sekoituksen alaisena palautusjäähdytyksessä vielä 1,5 tuntia. Seos jäähdytetään jäävedellä 10°C:een ja sekoituksen alaisena jäävedellä jäähdyttäen lisätään 1 tunnin aikana liuos, jossa on 155 g tieno/2,3-c7-2-bentsotiepin-4(9H)-onia 350 ml:ssa tetrahydrofuraania (M. Protiva et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 29, 2161, 1964; 2854, 1967; 39, 1366, 1974). Lämpötila pidetään tällöin välillä 10-15°C. Tiputtamisen loputtua keskeytetään jäähdytys ja seosta sekoitetaan 30 minuuttia, jolloin se saavuttaa huoneenlämpötilan. Tummaan liuokseen lisätään seuraavaksi voimakkaan sekoituksen alaisena liuos, jossa on 225 g (+)-viinihappoa 2 litrasa vettä, niin nopeasti, että lämpötila ei nouse 20°C yläpuolelle (alussa tarvitaan voimakasta ulkoista jäähdytystä). Tämän jälkeen lisätään 500 ml tolueenia ja seosta sekoitetaan intensiivisesti 10 minuuttia. Tolueenikerros, joka sisältää neutraaliaineet, erotetaan, vesifaasi pestään vielä 200 ml:lla tolueenia, sitten lisätään 1600 ml kloroformia ja seos alkalisoidaan sekoittamalla tehokkaasti ja jäähdyttämällä 300 ml:lla väkevää ammoniumhydroksidia. Kloroformikerros erotetaan, vesikerros uutetaan vielä 200 ml:lla kloroformia, yhdistetyt kloroformiliuokset pestään 300 ml:lla vettä ja annetaan seistä 12 tuntia, kun on ensin lisätty 30 g vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 10 g aktiivihiiltä. Sitten kiinteä aine imetään pois ja pestään 50 ml:lla kloroformia. Kloroformi tislataan pois kohtalaisesti alennetussa paineessa (10-20 kPa). Jäännökseen lisätään 200 ml etanolia, seosta kuumennetaan lyhyesti kiehumispisteessä palautusta käyttäen ja jäähdytetään sen jälkeen 5°C:een. Erottunut kiteinen 4-(1-metyyli-4-piperidyyli)-4,9-dihydrotieno/2,3-c7-2-bentsotiepin-4-oli (kaava II) imetään pois ja pestään 100 ml:lla etanolia kahteen kertaan. Sakka kuivataan huoneen lämpötilassa alen-

netussa paineessa. Saanto on 113 g (51 % teoreettisesta) ja tuotteen sulamispiste on 209-211°C. Tässä tilassa se on lähes puhdas ja soveltuu jatkokäsittelyyn. Kun kiteytetään näyte etanolista, saadaan täysin puhdas tuote, jonka sulamispiste on 212-213°C.

Liuokseen, jossa on 240 g rikkihappoa 1170 ml:ssa vettä, lisätään 40-50°C:ssa 166 g edellä saatua kaavan II mukaista aminoalkoholia ja saatua seosta keitetään sekoituksen alaisena 15 minuuttia palautuksessa. Jäähdytyksen jälkeen seos laimennetaan seoksella, jossa on 200 ml vettä ja 400 ml kloroformia, ja sen jälkeen seos tehdään alkaliseksi lisäämällä tipoiittain 220 g väkevää ammoniumhydroksidia samalla sekoittaen. Seoksen lämpötila pidetään välillä 20-30°C. Kloroformikerros erotetaan ja vesifaasi uutetaan vielä kahdesti 100 ml:lla kloroformia (2 x 100 ml). Yhdistetyt kloroformiliuokset pestään 150 ml:lla vettä, kuivataan 20 g:lla kaliumkarbonaattia, annetaan seisoa yön yli ja kuivatusaine imeetään pois. Suodos haihdutetaan alennetussa paineessa (10-20 kPa). Kiteisen jäännöksen päälle kaadetaan 900 ml etanolia ja se liuotetaan sekoittamalla ja kuumentamalla kiehumispisteeseen. Kuumasta liuoksesta poistetaan väri suodattamalla 10 g:n kanssa aktiivihieiltä ja suodoksen annetaan kiteytyä 5°C:ssa. Seoksen annetaan seisoa 12 tuntia, jona aikana erotunut kaavan I mukainen 4-(1-metyyli-4-piperidylideeni)-4,9-dihydrotieno[2,3-c₇-2-bentsotiepiiniemäs erotetaan ja pestään 50 ml:lla etanolia ja sen jälkeen 100 ml:lla petroli-eetteriä. Näin saadaan huoneen lämpötilassa tapahtuvan kuivauksen jälkeen 124 g kaavan I mukaista tuotetta. Kun emäliuos haihdutetaan 200 ml:n tilavuuteen ja annetaan seisoa 5°C:ssa, saadaan 14 g vastaavaa tuotetta; kokonaissaanto on 138 g (83 % teoreettisesta), sp. 160-161°C. Aine on riittävän puhdasta suolan valmistamiseksi. Kun näyte kiteytetään etanolista, saadaan täysin puhdas kaavan I mukainen emäs, jonka sp. on 162-164°C.

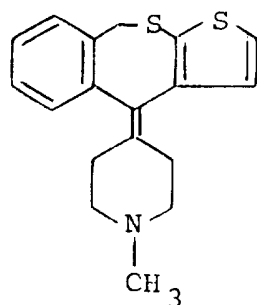
Kaavan I mukainen emäs (94 g) liuotetaan kiehutuksen alaisena 650 ml:aan etanolia. Liukenemisen tapahduttua lämmitys

lopetetaan ja saatuun liuokseen kaadetaan hitaasti kuuma liuos, jossa on 47 g (+)-viinihappoa 85 ml:ssa vettä. Tart-raattiliuos jäähdytetään sekoituksen alaisena 10°C:een, jolloin tapahtuu kiteytyminen. Kun on pidetty jäähdytykses-sä 12 tuntia, imetään erottunut kiteinen tuote talteen ja pestään kahdesti 50 ml:lla etanolia (2 x 50 ml). Vielä kos-tea tuote liuotetaan etanolin (1250 ml) ja veden (1000 ml) seokseen kuumentamalla kiehumaan ja samalla sekoittamalla. Kuuma liuos suodatetaan ja kuumen suodoksen annetaan seko-i-tuksen alaisena kiteytyä 4 tunnin ajan jäähauteella. Tämän jälkeen tuote imetään talteen, pestään kahdesti etanolilla (2 x 30 ml) ja kuivataan ilmassa huoneen lämpötilassa. Emä-liuos haihdutetaan alipaineessa (3-5 kPa) noin puoleen alku-peräisestä tilavuudestaan ja jäähdytyksen 5°C kautta kitey-tyy toinen tuote-erä. Kaikkiaan saadaan 125 g (90 % teoreet-tisestä) kaavan I mukaisen emäksen vety-(+)-tartraattia, jonka sulamispiste on 228-231°C (hajoaa).

73686

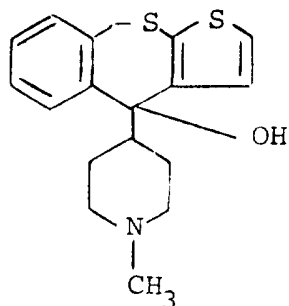
Patenttivaatimus

Menetelmä kaavan I mukaisen 4-(1-metyyli-4-piperidylidee-
ni)-4,9-dihydrotieno[2,3-c]-2-bentsotiepiinin ja sen vety-
(+)-tartraatin valmistamiseksi



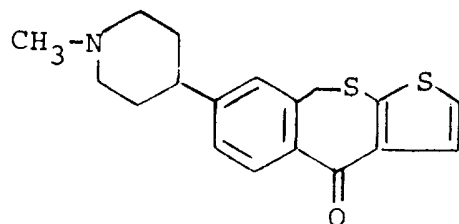
(I)

saattamalla tieno[2,3-c]-2-bentsotiepin-4(9H)-oni reagoimaan
1-metyyli-4-piperidyylimagnesiumkloridin kanssa tetrahydro-
furaanissa ja sen jälkeen lohkaisemalla happokatalyyysin
avulla vettä näin syntyneestä kaavan II mukaisesta 4-(1-me-
tyyli-4-piperidyyli)-4,9-dihydrotieno[2,3-c]-2-bentsotiepin-
4-olista



(II)

t u n n e t t u siitä, että tämä kaavan II mukainen epäpuh-
das alkoholi vapautetaan samanaikaisesti syntyneestä kaavan
III mukaisesta 7-(1-metyyli-4-piperidyyli)-tieno[2,3-c]-2-
bentsotiepin-4(9H)-onista



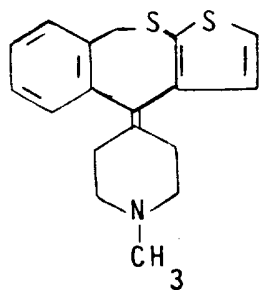
(III)

etanolilla uuttamalla ja sen jälkeen kaavan II mukaisesta
puhtaasta alkoholista, joka muodostaa liukenemattoman osan,

lohkaistaan vettä ja kaavan I mukainen epäpuhdas emäs vapautetaan viimeisistä kaavan III mukaisen yhdisteen jäämistä uudelleenkiteyttämällä etanolista, jonka jälkeen puhdas kaavan I mukainen emäs muunnetaan mainituksi suolaksi neutraloimalla (+)-viinihapolla vesipitoisesta etanolista.

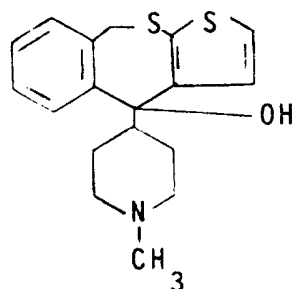
Patentkrav

Förfarande för framställning av 4-(1-metyl-4-piperidyliden)-4,9-dihydrotieno[2,3-c]-2-bensotiepin och dess väte-(+)-tartrat enligt formeln I



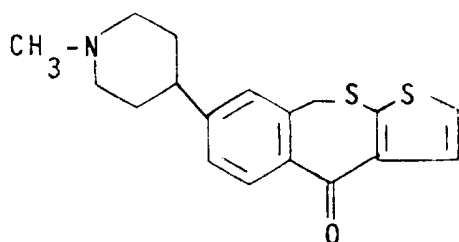
(I)

genom omsättning av tieno[2,3-c]-2-bensotiepin-4(9H)-on med 1-metyl-4-piperidylmagnesiumklorid i tetrahydrofuran och därefter avspjälkning av vatten i en syrakatalyserad reaktion från den så bildade 4-(1-metyl-4-piperidyl)-4,9-dihydrotieno[2,3-c]-2-bensotiepin-4-olen enligt formeln II



(II)

k ä n n e t e c k n a t av att den orena alkoholen enligt formeln II befrias från den samtidigt bildade 7-(1-metyl-4-piperidyl)-tieno [2,3-c]-2-bensotiepin-4(9H)-onen enligt formeln III



(III)

genom extrahering med etanol, och att vatten därefter avspjälks från den rena alkoholen enligt formeln II, som bildar en olöslig del, och att den rena basen enligt formeln I befrias från de sista resterna av föreningen enligt formeln III genom omkristallisation ur etanol, varefter den rena basen enligt formeln I överförs till det nämnda saltet genom neutralisation med (+)-vinsyra från vattenhaltig etanol.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—