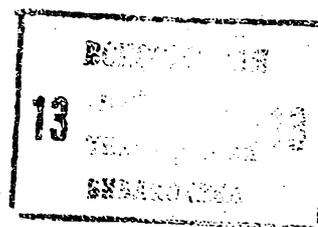




ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

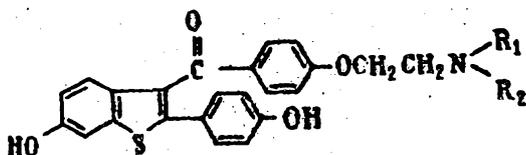
И ПАТЕНТУ



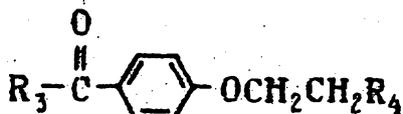
- (21) 3417550/23-04
(22) 02.04.82
(31) 246.334; 246.335; 331.045
(32) 03.04.81; 03.04.81; 16.12.81
(33) США
(46) 07.05.85 Бюл. № 17
(72) Чарльз Дэвид Джонз и Мэри Элизабет Гозттел (США)
(71) Эли Лилли Энд Компани (США)
(53) 547.738.07(088.8)
(56) 1. Патент СССР № 701539, кл. С 07 D 333/56, 1979 (прототип).

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 3-(4-АМИНОЭТОКСИБЕНЗОИЛ)БЕНЗО(Ь)ТИОФЕНОВ ИЛИ ИХ СОЛЕЙ.

(57) Способ получения 3-(4-аминоэтоксibenzoил)бензо(Ь)тиофенов общей формулы

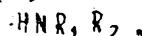


где R_1 и R_2 - каждый C_1 - C_4 -алкил или вместе образуют полиметилен с 4-6 атомами углерода, группу $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ или $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$, или их солей ацилированием производного бензилбензо(Ь)тиофена соединением общей формулы

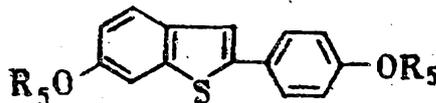


где R_3 - хлор, бром или йод;
 R_4 - X или $-NR_1-R_2$ -группа, где X - хлор или бром;
 R_1 и R_2 имеют указанные значения,

в условиях реакции Фриделя-Крафтса в инертном органическом растворителе, таком как 1,2-дихлорэтан или дихлорметан, при температуре от комнатной до $100^\circ C$ с последующей последовательной в случае необходимости обработкой полученного соединения, где R_4-X , аминот формулы



где R_1 и R_2 имеют указанные значения, и гидролизом, отличающийся тем, что, с целью повышения выхода целевого продукта, в качестве производного бензилбензо(Ь)тиофена используют соединение общей формулы



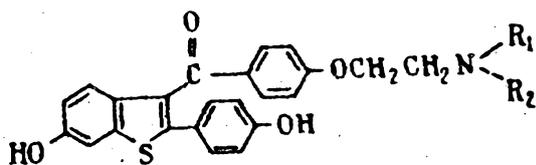
где R_5 - группа $-COR_6$;
 R_6 - неразветвленный или разветвленный C_1 - C_4 -алкил или фенил, или группа $-SO_2R_7$, где R_7 - неразветвленный C_1 - C_4 -алкил или фенил; и гидролиз проводят основанием, таким как гидроокись натрия, при температуре от комнатной до температуры кипения реакционной среды в растворителе, таком как низший спирт и/или тетрагидрофуран в случае, если R_5 - $-SO_2R_7$, или водный низший спирт, в присутствии в качестве кислотного катализатора метансульфокислоты, в случае, если R_5 - $-COR_6$.

Приоритет по признакам:

03.04.81 R_1 и R_2 - каждый C_1 - C_4 -алкил или вместе образуют полиметилен с 4-6 атомами углерода, и группу $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$.

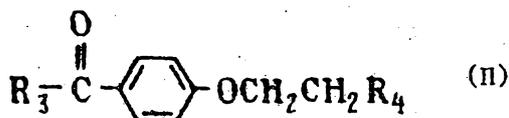
16.12.81 R_1 и R_2 вместе образуют группу $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$.

Изобретение относится к способу получения 3-(4-аминоэтоксibenзоил)бензо(б)тиофенов общей формулы

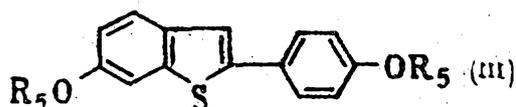


где R_1 и R_2 - каждый C_1 - C_4 -алкил или вместе образуют полиметилен с 4-6 атомами углерода, группу $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ или $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ или их солей, которые обладают биологической активностью и могут найти применение в медицине.

Известен один способ получения соединений формулы (I), заключающийся в ацилировании соединением формулы



где R_3 - хлор, бром или йод; R_4 - X или $-NR_1R_2$ -группа, где X - хлор или бром; R_1 и R_2 имеют указанные значения, Соединения формулы



где R_5 - алкилгруппа, фенацил- и п-галлоидфенацилгруппа, в условиях реакции Фриделя-Крафтса в инертном органическом растворителе, таком как 1,2-дихлорэтан или дихлорметан, при температуре от $-20^\circ C$ до температуры кипения реакционной смеси с последующим, в случае необходимости, переводом полученного соединения, где R_4 - X, в соответствующее аминсоединение, и гидролизе, например, путем обработки цинком в уксусной кислоте, если R_5 - фенацил- или п-галлоидфенацил-группа, и хлоргидратом пиридина, этилмеркаптитом натрия и трехбромистым бором, если R_5 - алкилгруппа [1].

Недостатком известного способа является низкий выход промежуточного продукта, полученного на стадии ацилирования, который не превышает 39%,

что соответственно сказывается на общем выходе целевого продукта (до 14%).

Цель изобретения - повышения выхода целевого продукта.

Поставленная цель достигается тем, что согласно способу получения 3-(4-аминоэтоксibenзоил)бензо(б)тиофенов общей формулы (I), заключающемуся в том, что соединение общей формулы (III), где R_5 - группа $-COR_6$, где R_6 - неразветвленный или разветвленный C_1 - C_4 -алкил или фенил, или группа $-SO_2R_7$, где R_7 - неразветвленный C_1 - C_4 -алкил или фенил, подвергают ацилированию соединением общей формулы II в условиях реакции Фриделя-Крафтса в инертном органическом растворителе, таком как 1,2-дихлорэтан или дихлорметан, при температуре от комнатной до $100^\circ C$ с последующей последовательной, в случае необходимости, обработкой полученного соединения, где R_4 - X, амином формулы



где R_1 и R_2 имеют указанные значения, и гидролиз проводят основанием, таким как гидроокись натрия, при температуре от комнатной до температуры кипения реакционной среды в растворителе, таком как низший спирт и/или тетрагидрофуран в случае, если R_5 - SO_2R_7 , или водный низший спирт, в присутствии в качестве кислотного катализатора метансульфокислоты, в случае, если R_5 - COR_6 .

Выход на стадии ацилирования 71-93%, общий выход 27-87%.

Пример 1. Гидрохлорид 6-ацетокси-2-(4-ацетоксифенил)-3-[4-(2-пирролидиноэтоксibenзоил)бензо(б)тиофена.

25 г (0,092 моль) 4-(2-пирролидиноэтоксibenзойной кислоты в виде его гидрохлорида переводят в хлорангидрид растворением в 200 мл 1,2-дихлорэтана и добавлением одной капли диметилформамида и 36,5 г тионилхлорида. Смесь перемешивают в атмосфере азота в течение 2 ч, а затем упаривают в вакууме с получением хлорангидрида кислоты грязно-белого цвета.

К хлорангидриду кислоты добавляют 1 л 1,2-дихлорэтана, 20 г (0,0613 моль) 6-ацетокси-2-(4-ацетоксифенил)-бензо(б)тиофена и 73,4 г хлорида алюминия; в процессе добавления смесь энергич-

но перемешивают в течение 3 мин. Затем смесь перемешивают в течение 1 ч и выливают в 1 л ледяной воды. Слои отделяют и водный слой три раза экстрагируют порциями по 200 мл теплого хлороформа. Органические слои объединяют, сушат над сульфатом магния, отфильтровывают и упаривают в вакууме с получением желтого масла, которое далее не очищают.

Пример 2. Гидрохлорид 6-бензоилокси-2-(4-бензоилоксифенил)-3-[4-(2-пирролидиноэтоксид)бензоил]бензо(б)тиофена.

Хлорангидрид кислоты готовят из 18,1 (0,066 моль) 4-(2-пирролидиноэтоксид)бензойной кислоты гидрохлорида, как описано в примере 1. Хлорангидрид кислоты затем используют для ацилирования 20 г (0,044 моль) 6-бензоилокси-2-(4-бензоилоксифенил)-бензо(б)тиофена, как описано в примере 1, с использованием 53,2 г (0,40 моль) хлорида алюминия. Образец неочищенного продукта в виде коричневой пены перекристаллизовывают из денатурированного этанола для получения аналитического образца, т.пл. 218-222°C.

Пример 3. Гидрохлорид 6-метансульфонилокси-2-(4-метансульфонил-оксифенил)-3-[4-(2-пирролидиноэтоксид)бензоил]бензо(б)тиофена.

Хлорангидрид 20,4 г (0,075 моль) гидрохлорида 4-(2-пирролидиноэтоксид)бензойной кислоты готовят, как описано в примере 1, и далее используют для ацилирования 20 г (0,05 моль) 6-метансульфонилокси-2-(4-метансульфонил-оксифенил)бензо(б)тиофена, как описано в примере 1, за исключением того, что все количество хлорида алюминия весом 60 г (0,46 моль) добавляют порциями сначала 30 г, а затем по 10 г с интервалом 15 мин. Реакционную смесь перемешивают 16 ч и обрабатывают, как описано в примере 1, с получением масла, которое кристаллизуют из денатурированного спирта с получением 27,5 г (0,042 моль) очищенного продукта, т.пл. 196-199°C. Выход стадии ацилирования 84%. Образец 4 г очищают далее путем хроматографии с получением аналитического образца, т.пл. 207-207,5°C.

Пример 4. Гидрохлорид 6-метансульфонилокси-2-(4-метансульфо-

нилоксифенил)-3-[4-(2-диметиламиноэтоксид)бензоил]бензо(б)тиофена.

Из 8,8 г (0,036 моль) гидрохлорида 4-(2-диметиламиноэтоксид)бензойной кислоты готовят хлорангидрид, как описано в примере 1, к этому хлорангидриду кислоты добавляют 4 г (0,01 моль) 6-метансульфонилокси-2-(4-метансульфонил-оксифенил)бензо(б)тиофена, 150 мл 1,2-дихлорэтана и 14,4 г (0,108 моль) хлорида алюминия, из которого 4,8 г добавляют сначала, а остаток - порциями по 3,2 г с интервалом 15 мин после начала добавления. Реакционную смесь через 45 мин после окончания добавления хлорида алюминия выливают на лед. Образовавшийся осадок в водно-галоорганической смеси собирают фильтрованием с сушкой воздухом с получением 6,2 г неочищенного продукта, который рекристаллизуют из 90 мл метанола с получением 5,4 г (0,086 моль) очищенного продукта, т.пл. 204-208°C. Выход на этой стадии составляет 86%.

Пример 5. Гидрохлорид 6-метансульфонилокси-2-(4-метансульфонил-оксифенил)-3-[4-(2-гексаметилениминоэтоксид)бензоил]бензо(б)тиофена.

Из 4-(2-гексаметилениминоэтоксид)бензойной кислоты в виде ее гидрохлорида получают 5,6 г (0,019 моль) хлорангидрида, как описано в примере 1, за исключением того, что в качестве растворителя используют 50 мл толуола. К хлорангидриду кислоты добавляют 150 мл 1,2-дихлорэтана, 13,4 г хлорида алюминия и 5,0 г (0,013 моль) 6-метансульфонилокси-1-(4-метансульфонил-оксифенил)бензо(б)тиофена. Смесь перемешивают 30 мин и дополнительно добавляют 1,7 г хлорида алюминия. Через 15 мин дополнительного перемешивания реакционную смесь выливают на лед. Слои отделяют и водный слой дважды промывают порциями по 50 мл хлороформа. Органические слои объединяют, промывают 25 мл водного раствора поваренной соли и высушивают сульфатом магния, отфильтровывают и упаривают досуха с образованием 9,5 г масла, которое далее не очищают.

Пример 6. 3-[4-(2-диэтиламиноэтоксид)бензоил]-6-метансульфонилокси-2-(4-метансульфонил-оксифенил)бензо(б)тиофена гидрохлорид.

Порцию 5,2 г (0,019 моль) гидрохлорида 4-(2-диэтиламиноэтоксид)бен-

зойной кислоты превращают в хлорангидрид и используют для ацилирования 5 г (0,013 моль) 6-метансульфонилокси-2-(4-метансульфонилоксифенил)бензо(б)тиофена согласно примеру 5. Количество хлористого алюминия составляет 15,1 г, и реакционную смесь перемешивают 1,5 ч после добавления хлористого алюминия. Смесь обрабатывают как описано в примере 5, и получают желтую пену, которая начинает кристаллизоваться после нескольких дней стояния. Ее растирают вместе с денатурированным спиртом и рекристаллизуют из денатурированного спирта с получением 6,5 г (0,010 моль) очищенного кристаллического продукта, т.пл. 172-174°C.

Пример 7. Гидрохлорид 3-[4-(2-диизопропиламиноэтоксид)бензоил]-6-метансульфонилокси-2-(4-метансульфонилоксифенил)бензо(б)тиофена.

Порцию 7,6 г (0,025 моль) гидрохлорида 4-(2-диизопропиламиноэтоксид)бензойной кислоты превращают в хлорангидрид, как описано в примере 1, и используют для ацилирования 5 г (0,025 моль) 6-метансульфонилокси-2-(4-метансульфонилоксифенил)бензо(б)тиофена в присутствии 20 г (0,151 моль) хлористого алюминия. Смесь обрабатывают, как описано в примере 4, и получают 7,4 г кристаллического продукта после его растирания вместе с денатурированным спиртом. Продукт рекристаллизуют из денатурированного спирта с получением 6,5 г очищенного продукта, а порцию 1,5 г дальше очищают путем хроматографии на силикагеле с использованием смеси 1:3 метан/хлороформ в качестве элюента с образованием 1,15 г аналитического образца, т.пл. 198-201°C.

Пример 8. Хлорангидрид 6-метансульфонилокси-2-(4-метансульфонилоксифенил)-3-[4-(2-морфолиноэтоксид)бензоил]бензо(б)тиофена.

Указанный продукт получают согласно примеру 7 исходя из 7,2 г (0,025 моль) гидрохлорида 4-(2-морфолиноэтоксид)бензойной кислоты и 5 г (0,025 моль) 6-метансульфонилокси-2-(4-метансульфонилоксифенил)бензо(б)тиофена.

Получают 4,25 г (0,064 моль) рекристаллизованного продукта, из которого 1,25 г очищают хроматографией,

как описано в примере 7, с получением 0,9 г продукта, т.пл. 197-200°C.

Пример 9. Гидрохлорид 6-ацетокси-2-(4-ацетоксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтоксид)бензоил]бензо(б)тиофена.

Ацилирующий агент в виде хлорангидрида кислоты готовят взаимодействием 26,3 г (0,920 моль) гидрохлорида 4-(2-пиперидиноэтоксид)бензойной кислоты, 36,5 г (0,306 моль) тионилхлорида и одной капли диметилформамида в 200 мл 1,2-дихлорэтана при перемешивании смеси в атмосфере азота при кипении. Затем реакционную смесь упаривают в вакууме досуха с получением требуемого гидрохлорида 4-(2-пиперидиноэтоксид)бензоилхлорида, который растворяют в 1 л 1,2-дихлорэтана. К этому раствору добавляют 20 г (0,613 моль) 6-ацетокси-2-(4-ацетоксифенил)бензо(б)тиофена и смесь энергично перемешивают. После чего к этой смеси добавляют в течение 3 мин 73,4 г хлористого алюминия. Во время прибавления реакционная смесь становится темно-коричневой и выделяется хлористый водород. Смесь затем перемешивают в течение 1 ч и выливают в 1 л ледяной воды. Слои отделяют и водный слой трижды экстрагируют порциями по 200 мл теплого хлороформа. Органические слои объединяют, высушивают над сульфатом магния, отфильтровывают и упаривают в вакууме с образованием коричнево-желтого масла, которое не очищают. Присутствие требуемого продукта подтверждено тонкослойной хроматографией (ТСХ) на силикагеле при использовании в качестве элюента 9/1 смеси хлороформ/метанол, которая подтверждает, что основное вещество имеет тот же R_f , что и 6-ацетокси-2-(4-ацетоксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтоксид)бензоил]бензо(б)тиофен.

Пример 10. Гидрохлорид 6-бензоилокси-2-(4-бензоилоксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтоксид)бензоил]бензо(б)тиофена.

Пример осуществляют так же, как и пример 9, исходя из 18,9 г (0,066 моль) гидрохлорида 4-(2-пиперидиноэтоксид)бензойной кислоты и 20 г (0,044 моль) 6-бензоилокси-2-(4-бензоилоксифенил)бензо(б)тиофена. Реакционную смесь перемешивают 1,5 ч и обрабатывают, как описано в примере 9, с получением требуемого продукта в ви-

де масла. Небольшую порцию требуемого продукта кристаллизуют из денатурированного этанола для получения аналитического образца т.пл. 230-233°C, индентичность которого подтверждена ЯМР-спектром, δ : 1,30-2,50 (6H, м, NH(CH₂CH₂)₂CH₂); 2,50-3,75 (6H, м., NH(CH₂CH₂)₂CH₂ и OCH₂CH₂N); 4,56 (2H, м., OCH₂CH₂N); 6,77 (2H, д, J=9 Гц, ароматические протоны в орто-положении к СО); 7,10-7,90 (17H, м., ароматический); 8,00-8,27 (6H, м., ароматический в орто-положении к СО); 12,30-12,80 (1H, широкий синглет; NH).

Пример 11. Гидрохлорид 6-бензосульфонилокси-2-(4-бензолсульфонил-оксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтокси)-бензоил]бензо(б)тиофена.

Из 8,21 г (0,029 моль) гидрохлорида 4-(2-пиперидиноэтокси)бензойной кислоты получают хлорангидрид, как описано в примере 9, и его объединяют с 10 г (0,019 моль) 6-бензолсульфонил-окси-2-(4-бензолсульфонил-оксифенил) бенз(б)тиофена в 500 мл 1,2-дихлорэтан и обрабатывают 22,9 г хлорида алюминия. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и обрабатывают, как описано в примере 9. Продукт весом 15 г в виде грязной пены не подвергают дальнейшей кристаллизации. Образец, 1 г сырого продукта, очищают на хроматографической колонке размером 4·20 см с силикагелем, элюируя сначала хлороформом, а затем смесью 25% метанола в хлороформе. Фракции, содержащие продукт, объединяют и обрабатывают соляной кислотой для получения солянокислой соли, после чего упаривают в вакууме досуха с образованием продукта в виде масла, идентифицируют которое по максимуму поглощения при 1646 см⁻¹ в ИК-спектре, указывающем на -СО- функциональную группу продукта. Его идентичность также подтверждена в дальнейшем превращением в 6-окси-2-(4-оксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтокси)бензоил]бенз(б)тиофен.

Пример 12. Гидрохлорид 6-метансульфонил-окси-2-(4-метансульфонил-оксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтокси)-бензоил]бензо(б)тиофена.

Хлорангидрид кислоты, полученный как описано в примере 9, из 2,0 г (0,07 моль) 4-(2-пиперидиноэтокси)бензойной кислоты хлоргидрата объединяют с 2 г (0,005 моль) 6-метансуль-

фонил-окси-2-(4-метансульфонил-оксифенил)бензо(б)тиофена в 50 мл хлористого метилена. Добавляют порцию 2,4 г трифторметансульфокислоты и смесь перемешивают в течение ночи при кипении. Затем реакционную смесь выливают на лед и в раствор бикарбоната натрия. Органический слой высушивают над сульфатом магния и отфильтровывают. Фильтрат упаривают в вакууме до желтой пены, которую обрабатывают избыточным количеством 3% хлористого водорода в безводном метаноле. Смесь затем упаривают в вакууме досуха с получением белой пены, которую растворяют в 18 мл кипящего метанола. Раствор охлаждают и получают 3,1 г (0,0047 моль) продукта с т.пл. 128-130°C, который идентифицирован с помощью ЯМР-спектра, δ : 1,60-2,00 (6H, м., N(CH₂CH₂)₂CH₂); 2,57-3,75 (6H, м., NH(CH₂CH₂)₂CH₂ и OCH₂CH₂N); 3,36 (3H, с, CH₃SO₂); 3,46 (3H, с, CH₃SO₂); 4,45 (2H, широкий триплет, J=6 Гц, OCH₂CH₂N); 6,97 (2H, д., J=9 Гц, ароматический в орто-положении к OCH₂); 7,25-7,80 (8H, м., ароматические протоны); 8,25 (1H, д., J=2 Гц, ароматический протон в орто-положении к O и S); 10,70-11,00 (1H, широкий синглет, NH). Поглощение в ИК-спектре в таблетке с KBr для кетонной СО наблюдается при 1640 см⁻¹.

Поглощение УФ_{макс}, λ _{макс} (Е) в этаноле, нм: 273 (экстинкция 26,000); 290 (коэффициент экстинкции 29,5000). Выход на стадии ацилирования 93%.

Пример 13. Гидрохлорид 6-метансульфонил-окси-2-(5-метансульфонил-оксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтокси)-бензоил]бензо(б)тиофена.

Из 19,7 г (0,069 моль) 4-(2-пиперидиноэтокси)бензойной кислоты гидрохлорида в 200 мл толуола с 44,9 г хлористого тионила готовят хлорангидрид кислоты, который используют для ацилирования 20 г (0,050 моль) 6-метансульфонил-окси-2-(4-метансульфонил-оксифенил)бензо(б)тиофена в присутствии 59,6 г хлористого алюминия. Хлористый алюминий добавляют порциями в течение 30 мин, после чего реакционную смесь перемешивают 16 ч. Затем смесь выливают на 2 л ледяной воды и продукт экстрагируют из водного слоя двумя порциями по 200 мл теплого хлороформа. Органические фракции объединяют, высушивают и упар-

ривают с получением масла, которое кристаллизуют из 350 мл метанола с получением 28 г сырого продукта с т.пл. 133-135°С.

В следующей серии примеров защитные группы отщепляются от ацилированных соединений.

Пример 14. 6-гидроокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пирролидиноэтоксibenзоил)]бензо(б)тиофен.

6-Ацетокси-2-(4-ацетоксифенил)-3-[4-(2-пирролидиноэтоксibenзоил)]бензо(б)тиофен, полученный при ацилировании 10 г (0,031 моль) 6-ацетоксифенил-бенз(б)тиофена хлорангидридом кислоты, приготовленным из 25 г (0,092 моль) гидрохлорида 4-(2-пирролидиноэтоксibenзойной кислоты, добавляют в 275 мл метанола, после чего добавляют 55 мл 5 н. раствора едкого натра. Смесь перемешивают при кипении в течение 45 мин и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в 300 мл метанола и дважды экстрагируют простым диэтиловым эфиром. Слои простого эфира объединяют и снова промывают 1 н. раствором гидроксида натрия. Водные слои объединяют, подкисляют до pH 2-3, после чего снова обрабатывают щелочью до pH около 8. Этот щелочной раствор несколько раз экстрагируют этилацетатом, органические слои объединяют, высушивают над сульфатом магния, отфильтровывают и упаривают в вакууме досуха. После многочасового высушивания в вакууме при комнатной температуре вес остатка составляет 10,4 кг. Анализ методом ЯМР показывает, что продукт представляет собой 6-окси-2-(4-оксифенил)-3-[4-(2-пирролидиноэтоксibenзоил)]бенз(б)тиофен, однако он содержит примерно эквимолярное количество этилацетата. Образец 1,02 г хроматографируют на 8,0 г силикагеля с использованием для элюирования смеси этилацетат/метанол (9:1). Размеры колонки 3*27 см, собирают 50 мл фракции. Фракции 13-27 дают желтое масло, которое растворяют в 30 мл 1 н. раствора гидроксида натрия и перемешивают 15 мин при комнатной температуре. После подкисления 32 мл 1 н. соляной кислоты и придания основных свойств с помощью избытка бикарбоната натрия собирают желтое твердое вещество, которое высушивают в вакууме в течение ночи до

веса 0,57 г. Этот продукт является чистым веществом, что подтверждает ЯМР-анализ, данные УФ-спектров, а также элементный анализ.

Порцию 1 г полученного полупродукта снова хроматографируют на колонке с силикагелем (размер 3*30 см) с использованием в качестве элюента раствора метанол/хлороформ (1/9). Собирают образцы объемом 50 мл и фракции 13-30, объединяют и упаривают досуха с получением желтого масла, которое растворяют в 30 мл 1 н. раствора гидроксида натрия. Через раствор барботируют азот в течение 15 мин и добавляют лед и 32 мл 1 н. соляной кислоты. Затем добавляют 8 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, смесь перемешивают 1 ч и отфильтровывают. Твердое вещество промывают водой и сушат в вакууме, после чего образец анализировали на 100 МГц.

ЯМР-спектр (D_6 -диметилсульфоксид), δ : 1,72 (4H, м., $N(CH_2CH_2)_2$); 2,68 (4H, м., $N(CH_2CH_2)_2$); 2,94 (2H, т., $J=6$ Гц, OCH_2CH_2N); 4,15 (2H, т., $J=6$ Гц, OCH_2CH_2N); 6,68 (2H, д., $J=9$ Гц, ароматический в орто-положении к OH-группе); 6,85 (1H, к., $J_{H_4-H_5}=9$ Гц, $J_{H_5-H_7}=2$ Гц и 5 бензотиофенового кольца); 6,93 (2H, д., $J=9$ Гц, ароматический в орто-положении к OCH_2CH_2); 7,18 (2H, д., $J=9$ Гц, ароматический в мета-положении к OH-группе); 7,25 (1H, д., $J=9$ Гц, 4 H бензотиофенового кольца); 7,67 (2H, д., $J=9$ Гц, ароматический в орто-положении к CO-группе); 9,75 (2H, широкий синглет, OH).

Пример 15. 6-окси-2-(4-оксифенил)-3-[4-(2-пирролидиноэтоксibenзоил)]бензо(б)тиофен.

Желтое масло, полученное по примеру 1, растворяют в 700 мл метанола и добавляют 100 мл 5 н. раствора гидроксида натрия. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в 500 мл воды и промывают двумя порциями по 500 мл диэтилового эфира. Водный слой подкисляют до pH 2 холодной метансульфокислотой и разбавляют приблизительно до 3 л, после чего еще раз промывают двумя порциями по 1 л диэтилового простого эфира. Водный слой отделяют, дегазируют в вакууме и делают основным путем осторожного

добавления бикарбоната натрия. Образовавшийся осадок собирают фильтрованием и промывают водой. Твердые вещества высушивают в вакууме при 70°C с получением 13 г неочищенного продукта, который растворяют в 500 мл горячего ацетона, отфильтровывают и упаривают до объема приблизительно 100 мл. Раствор охлаждают и скабливают с получением 11,3 г (0,025 моль) продукта, который идентифицируют ЯМР-спектром, ИК-спектром, и который оказывается идентичным продуктам по примерам 14 и 18. Общий выход для ацилирования (пример 1) и отщепления 40%; по отношению к количеству используемого 6-ацетокси-2-(4-ацетоксифенил)бензо(б)тиофена.

Пример 16. 6-Окси-2-(4-оксифенил)-3-[4-(2-пирролидиноэтокси)бензоил]бензо(б)тиофен.

К порции полупродукта, полученного в примере 2, добавляют 400 мл этанола, 400 мл воды и 55 мл метансульфокислоты. Смесь нагревают в паровой бане в течение 72 ч и летучие соединения удаляют в вакууме. Остаток разбавляют 4 л воды и раствор промывают двумя порциями по 1 л каждая, чистым диэтиловым простым эфиром. Оставшийся водный слой дегазируют в вакууме и охлаждают до 20°C, добавляя лед. Затем pH доводят до 8,4 добавляя водный раствор аммиака. Выпавший в осадок твердый материал собирают фильтрованием и промывают холодной водой. Твердый материал высушивают при 60°C до постоянного веса 18,8 г, после чего перекристаллизовывают из ацетона с получением 16,3 г (0,0355 моль) очищенного продукта, который охарактеризован спектрами ЯМР и УФ так же, как и идентичные продукты по примерам 14 и 18. Общий выход при ацилировании (пример 2) и расщеплении 80% по отношению к количеству используемого при этом 6-бензоилокси-2-(4-бензоилокси-фенил)бензо(б)тиофена.

Пример 17. 6-Окси-2-(4-оксифенил)-3-[4-(2-пирролидиноэтокси)бензоил]бензо(б)тиофен.

Порцию 5 г (0,0077 моль) гидрохлорида 6-метансульфонил-2-(4-метансульфонилоксифенил)-3-[4-(2-пирролидиноэтокси)бензоил]-бензо(б)тиофена растворяют в 125 мл денатурированного спирта и 15 мл 5 н. едкого натра, после чего смесь перемешивают 1 ч при

дефлегмировании. Этанол упаривают в вакууме и остаток растворяют в воде. Смесь делают кислой с помощью 1 н. соляной кислоты и затем подщелачивают бикарбонатом натрия. Щелочной раствор экстрагируют три раза порциями по 100 мл этилацетата, высушивают над сульфатом магния и упаривают до масла в вакууме, вес масла 3,6 г. С помощью тонкослойной хроматографии показано, что масло содержит требуемое вещество при сравнении с заведомым образцом. Масло очищают далее путем хроматографирования на колонке с силикагелем (размером 3,5·2,5 см) и собирают 20 мл фракций. Фракции 31 - 150 содержат 2,4 г (0,0052 моль) частично очищенного продукта, который идентифицирован тонкослойной хроматографией при сравнении с заведомым образцом требуемого продукта.

Пример 18. 6-Окси-2-(4-оксифенил)-3-[4-(2-пирролидиноэтокси)бензоил]бензо(б)тиофен.

Порцию 23,8 г (0,36 моль) продукта из примера 3 добавляют к 600 мл тетрагидрофурана, 240 мл метанола и 40 мл 5 н. раствора гидроокиси натрия. Смесь перемешивают 60 ч при комнатной температуре после чего упаривают в вакууме. Остаток растворяют в 400 мл воды и раствор непрерывно экстрагируют диэтиловым простым эфиром в течение 8 ч. Водную фазу отфильтровывают, охлаждают до температуры ниже 10°C и подкисляют метансульфокислотой до pH 2. Затем фазу разбавляют водой приблизительно до 7 л и экстрагируют диэтиловым простым эфиром. Водный слой дегазируют в вакууме и делают основным с помощью бикарбоната натрия. Выпавший осадок собирают, высушивают в вакууме и очищают хроматографированием на колонке с силикагелем (размер колонки 4,5·60 см) с использованием в качестве элюента смеси с изменяющимся составом: от 2 л 1%-ного метанола в хлороформе до 2 л 25%-ного метанола в хлороформе. Собирают фракции по 20 мл, фракции 33 - 150 дают 13,5 г (0,029 моль) продукта с т.пл. 146-147°C после кристаллизации из ацетона. Выход на стадии отщепления 81%. УФ-спектр показывает полосу поглощения при 290 нм (32,500). ИК-спектр имеет максимум при 1607 см⁻¹.

что соответствует конъюгированной кетонольной системе.

Пример 19. 3-[(2-диметиламиноэтокси)бензоил]-6-окси-2-(4-оксифенил)бензо(б)тиофен.

2 г (0,032 моль) продукта по примеру 4 растворяют в 100 мл денатурированного этанола и 5 мл 5 н. гидроокиси натрия, после чего раствор перемешивают при кипячении в атмосфере азота в течение 1,5 ч. Смесь затем упаривают в вакууме для удаления большей части метанола, остаток растворяют в 200 мл воды и промывают 300 мл диэтилового простого эфира. Водный слой дегазируют и барботируют азот через раствор для удаления следов простого эфира. Смесь затем подкисляют 1 н. соляной кислотой и делают основной с помощью избытка бикарбоната натрия. Желтый осадок собирают, промывают холодной водой и высушивают с получением 1,21 г полупродукта. Затем готовят колонку с силикагелем размером в 2·30 см и полупро-
дукт очищают, элюируя смесью метанол/хлороформ 1/9. Продукт, элюированный от примесей, собирают путем выпаривания фракций, содержащих продукт в виде желтого масла. Кристаллизация из ацетона, рекристаллизация из ацетона дают 0,64 г (0,0015 моль) требуемого продукта с т.пл. 141-144 °С, который идентифицирован по ЯМР-спектру (D_6 -диметилсульфоксид, 100 МГц), δ : 2,17 (6H, с., NCH_3); 2,57 (2H, т., $J=6$ Гц, NCH_2); 4,05 (2H, т., $J=6$ Гц, OCH_2); 6,66 (2H, д., $J=9$ Гц, ароматические протоны в орто-положении к OH-группе); 6,85 (1H, к., $J_{H_4+H_5}=9$ Гц, $J_{H_5-H_7}=2$ Гц, H5 бензотиофенового кольца); 6,90 (2H, д., $J=9$ Гц, ароматические протоны в орто-положении к OCH_2 -группе); 7,18 (2H, д., $J=9$ Гц, ароматические протоны в мета-положении к OH-группе); 7,26 (1H, д., $J=9$ Гц, H4 бензотиофенового кольца); 7,34 (1H, д., $J=2$ Гц, H7 бензотиофенового кольца); 7,65 (2H, д., $J=9$ Гц, ароматические протоны в орто-положении к CO -группе); 9,73 (2H, широкий с., OH).

УФ-спектр, λ_{max} (E) в этаноле нм: 290 (32500).

ИК-спектр в КВг демонстрирует полосу 1608 cm^{-1} , соответствующую кетонольной системе. Масс-спектр, m/e:

433 (для $C_{25}H_{23}NO_4S$ рассчитано 433). Выход на стадии отщепления 46%.

Пример 20. 3-[4-(2-Гексаметиленминоэтокси)бензоил]-6-окси-2-(4-оксифенил)бензо(б)тиофен.

Способ по примеру 19 повторяют для гидролиза 9,0 г продукта по примеру 5. Полупродукт весом 5,2 г представляет собой желтое твердое вещество, которое очищают хроматографированием, как описано в примере 19, за исключением того, что элюент переменного состава представляет собой 1,5 л 5%-ного метанола в хлороформе до 1,5 л 10%-ного метанола в хлороформе. Собирают фракции по 20 мл, фракции 78 - 100 дают 2,45 г (0,0050 моль) желтой пены, которую идентифицируют по ЯМР-спектру (D_6 -диметилсульфоксид, 100 МГц), δ : 1,53 (8H, с., $N(CH_2CH_2CH_2)_2$); 2,65 (4H, м., $N(CH_2CH_2CH_2)_2$); 2,81 (2H, т., $J=6$ Гц, $N(CH_2CH_2O)$); 4,04 (2H, т., $J=6$ Гц, NCH_2CH_2O); 6,68 (2H, д., $J=9$ Гц, ароматические протоны в орто-положении к OH-группе); 6,85 (1H, к., $J_{H_4-H_5}=9$ Гц, $J_{H_5-H_7}=2$ Гц, H5 бензотиофенового кольца); 6,90 (2H, д., $J=9$ Гц, ароматические протоны в орто-положении к OCH_2 -группе); 7,18 (2H, д., $J=9$ Гц, ароматические протоны в мета-положении к OH-группе); 7,26 (1H, д., $J=9$ Гц, H4 бензотиофенового кольца); 7,34 (1H, д., $J=2$ Гц, H7 бензотиофенового кольца); 7,66 (2H, д., $J=9$ Гц, ароматические протоны в орто-положении к CO -группе); 9,71 (2H, широкий синглет, OH).

Масс-спектр высокого разрешения: рассчитано для $C_{29}H_{29}NO_4S$ 487,18172; найдено 487,18070.

УФ-спектр λ_{max} (E) в этаноле демонстрирует полосу 290 нм (32,500).

ИК-спектр в КВг показывает полосу при 1608 cm^{-1} , относящуюся к кетонольной системе. Общий выход на стадии ацилирования вместе с отщеплением 41%.

Пример 21. 3-[4-(2-Диэтиламиноэтокси)бензоил]-6-окси-2-(4-оксифенил)бензо(б)тиофен.

Порцию 4 г (0,006 моль) продукта по примеру 6 добавляют к 100 мл тетрагидрофурана, 40 мл метанола и 10 мл 5 н. гидроокиси натрия, после чего смесь перемешивают 24 ч при комнатной температуре. Летучие соединения отгоняют в вакууме и продукт обрабатывают, как описано в примере 19.

Полученное желтое твердое вещество высушивают и подвергают очистке хроматографированием, как описано в примере 20. Очистка дает 2,0 г (0,0043 моль) желтой пены, которая идентична искомому продукту.

ЯМР-спектр (D_6 -диметилсульфоксид при 100 МГц), δ : 0,93 (6H, т., $J=7$ Гц, CH_2CH_3); 2,50 (4H, к., $J=7$ Гц, CH_2CH_3); 2,72 (2H, т., $J=6$ Гц, NCH_2); 4,01 (2H, т., $J=6$ Гц, OCH_2CH_2N); 6,67 (2H, д., $J=9$ Гц, ароматические протоны в орто-положении к OH-группе); 6,85 (1H, к., $J_{H4-H5}=9$ Гц, $J_{H5-H7}=2$ Гц, H5 бензотиофенового кольца); 6,88 (2H, д., $J=9$ Гц, ароматические протоны в орто-положении к OCH_2); 7,18 (2H, д., $J=9$ Гц, ароматические протоны в мета-положении к OH-группе); 7,27 (1H, д., $J=9$ Гц, 4H бензотиофенового кольца); 7,34 (1H, д., $J=2$ Гц, H7 бензотиофенового кольца); 7,66 (2H, д., $J=9$ Гц, ароматические протоны в орто-положении к CO-группе); 9,72 (2H, широкий синглет, OH). 25

Масс-спектр высокого разрешения: рассчитано для $C_{27}H_{27}NO_4S$ 461,16607, найдено 561,16551.

УФ-спектр $\lambda_{max}(E)$ в этаноле: 290 нм (34000).

ИК-спектр в KBr: полоса при 1608 см^{-1} , которая относится к кетонной системе. Выход на стадии отщепления 72%. Общий выход по ацилированию (пример 6) и отщеплению 54%. 35

Пример 22. 3-[4-(2-Диизопропиламинозтокси)бензоил]-6-окси-2-(4-оксифенил)бензо(b)тиофен.

Порцию продукта по примеру 7 весом 5 г (0,0073 моль) гидролизуют, как описано в примере 21, и остаток, полученный после удаления летучих компонентов смеси, растворяют в 300 мл воды. Раствор промывают 150 мл смеси диэтиловый эфир/этилацетат, 15:1, а затем подкисляют метансульфокислотой. Раствор затем промывают 200 мл диэтилового простого эфира и дегазируют в вакууме, после чего делают основным путем добавления бикарбоната натрия. Выпавшее твердое вещество собирают, промывают в вакууме с получением 3,2 г полупродукта. Полупродукт хроматографируют на колонке (2,54·81 см) с силикагелем, используя для элюирования смесь переменного состава, начиная от 2 л 2%-ного метанола в хлороформе до 2 л 20%-ного метанола в хлороформе, и полученный продукт из нескольких фракций высушивают в вакууме до постоянного веса 2,5 г (0,0051 моль) очищенного вещества, которое охарактеризовано ЯМР-спектром (D_6 -диметилсульфоксид, 100 МГц), δ : 0,96 (12H, д., $J=7$ Гц, $(CH(CH_3)_2)_2$); 2,72 (2H, т., $J=6$ Гц, NCH_2); 2,96 (2H, м., $J=7$ Гц, $(CH(CH_3)_2)_2$); 3,88 (2H, т., $J=6$ Гц, OCH_2); 6,65 (2H, д., $J=9$ Гц, ароматические протоны в орто-положении к OH-группе); 6,83 (1H, к., $J_{H4-H5}=9$ Гц, $J_{H5-H7}=2$ Гц, H5 бензотиофенового кольца); 6,87 (2H, д., $J=9$ Гц, ароматические протоны в орто-положении к OCH_2 -группе); 7,15 (2H, д., $J=9$ Гц, ароматические протоны в мета-положении к OH-группе); 7,26 (1H, д., $J=9$ Гц, H4 бензотиофенового кольца); 7,32 (1H, д., $J=2$ Гц, H7 бензотиофенового кольца); 7,64 (2H, д., $J=9$ Гц, ароматические протоны в орто-положении к CO-группе); 9,70 (2H, широкий синглет, OH). 30

Масс-спектр высокого разрешения: рассчитано для $C_{29}H_{31}NO_4S$ 489,199; найдено 489,199.

УФ-спектр в этаноле $\lambda_{max}(E)$: 290 нм (32000).

ИК-спектр в KBr: полоса при 1605 см^{-1} , относящаяся к кетонной системе. Выход на стадии отщепления 70%. Общий выход стадий ацилирования (пример 7) и отщепления 27%. 35

Пример 23. 6-Окси-2-(4-оксифенил)-3-[4-(2-морфолинозтокси)бензоил]-бензо(b)тиофен.

3 г продукта (0,0045 моль), полученного по примеру 8, гидролизуют, обрабатывают и хроматографируют в соответствии с примером 22. Получают 1,95 г (0,0041 моль) желтой пены, которая не кристаллизуется, но по данным ЯМР-спектра идентифицирована как искомый продукт.

ЯМР-спектр (D_6 -диметилсульфоксид, 100 МГц), δ : 2,42 (4H, м., $N(CH_2CH_2)_2O$); 2,64 (2H, т., $J=6$ Гц, NCH_2CH_2OAr); 3,54 (4H, м., $N(CH_2CH_2)_2O$); 4,08 (2H, т., $J=6$ Гц, NCH_2CH_2OAr); 6,64 (2H, д., $J=9$ Гц, ароматические протоны в орто-положении к OH-группе); 6,82 (1H, к., $J_{H4-H5}=9$ Гц, $J_{H5-H7}=2$ Гц, H5 бензотиофенового кольца); 6,89 (2H, д., $J=9$ Гц, ароматические протоны в орто-положении к OCH_2 -группе); 7,15 (2H, д., $J=9$ Гц, ароматические протоны в мета-положении к OH-группе); 7,23

(1H, д., J=9 Гц, H4 бензотиофенового кольца); 7,31 (1H, д., J=2 Гц, H7 бензотиофенового кольца); 7,63 (2H, д., J=9 Гц, ароматические протоны в орто-положении к CO); 9,68 (1H, с., OH); 9,72 (1H, с., OH).

Масс-спектр высокого разрешения: вычислено для $C_{27}H_{25}NO_5S$ 475,14533; найдено 475,14561.

Выход стадии отщепления 91%. Общий выход стадий ацилирования (пример 8) и отщепления 23%.

Пример 24. 6-Окси-2-(4-оксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтоксид)бензоил]-бензо(b)тиофен.

4 г (0,0061 моль) гидрохлорида 6-метансульфонилокси-2-(4-метансульфонилкси)фенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтоксид)бензоил]бензо(b)тиофена объединяют со 100 мл денатурированного спирта и 10 мл 5 н. гидроокиси натрия и перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 1,5 ч в атмосфере азота. Затем реакционную смесь упаривают в вакууме досуха и остаток растворяют в 200 мл воды и промывают 300 мл диэтилового простого эфира. Водную фазу дегазируют в вакууме и затем барботируют через нее азот, чтобы удалить следы эфира. Затем смесь подкисляют 1 н. соляной кислотой, а затем делают основной с помощью избытка бикарбоната натрия. Осадок собирают фильтрацией и промывают холодной водой, при этом получают 2,4 г полупродукта. Полупродукт очищают на колонке с силикагелем (2·30 см): сначала элюируют 700 мл 5%-ного раствора метанола в хлороформе, а затем 1 л 10%-ного раствора метанола в хлороформе. Сначала выходят примеси, фракции, содержащие искомый продукт, объединяют и упаривают в вакууме, при этом получают 1,78 г желтого масла. Масло растворяют в 6 мл ацетона, вводят затравку и охлаждают в холодильнике; при этом получают 1,2 г (0,0025 моль) очищенного продукта с т.пл. 143-147°C. Идентичность продукта подтверждают следующим образом.

ЯМР-спектр (100 МГц, D_6 -диметилсульфоксид), δ : 1,20-1,65 (6H, м., $N(CH_2CH_2)_3CH_2$); 2,30 - 2,45 (4H, м., $N(CH_2CH_2)_2CH_2$); 2,60 (2H, т., J=6 Гц, OCH_2CH_2N); 4,06 (2H, т., J=6 Гц, OCH_2CH_2N); 6,68 (2H, д., J=9 Гц, ароматические протоны в орто-положении

к OH-группе); 6,85 (1H, д., $J_{H_5-H_7} = 9$ Гц, $J_{H_5-H_7} = 2$ Гц, H5 бензотиофенового кольца); 6,90 (2H, д., J=9 Гц, ароматические протоны в орто-положении к OCH_2CH_2N); 7,18 (2H, д., J=9 Гц, ароматические протоны в мета-положении к OH-группе); 7,25 (1H, д., J=9 Гц, H5 бензотиофенового кольца); 7,66 (2H, д., J=9 Гц, ароматические протоны в орто-положении к CO); 9,72 (2H, широкий синглет, OH).

УФ-спектр в этаноле $\lambda_{max}(E)$: 290 нм (34,000).

Электронный ударный масс-спектр: M^+ при m/e 473. Выход на стадии отщепления составляет 42%.

Пример 25. 6-Окси-2-(4-оксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтоксид)бензоил]бензо(b)тиофен.

3,6 г (0,0054 моль) 6-метансульфонилокси-2-(4-метансульфонилкси)фенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтоксид)бензоил]бензо(b)тиофена растворяют в 100 мл тетрагидрофурана и добавляют 40 мл метанола и 10 мл 5 н. раствора гидроокиси натрия. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч и затем обрабатывают, как описано в примере 24, при этом получают 3,5 г желтого вещества. Грязный продукт очищен на хроматографической колонке с силикагелем, с помощью элюента переменного состава: от 5%-ного до 30%-ного раствора метанола в хлороформе. Фракции, содержащие продукт, упаривают, при этом получают 1,85 г маслянистого продукта, который рекристаллизуют из ацетона, после чего получают 1,25 г (0,0026 моль) очищенного продукта с т.пл. 141-144°C. Выход на стадии отщепления 49%.

Пример 26. 6-Окси-2-(4-оксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтоксид)бензоил]бензо(b)тиофен.

Маслянистый продукт, полученный в примере 9 - гидрохлорид 6-ацетокси-2-(4-ацетоксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтоксид)бензоил]бензо(b)тиофена растворяют в 700 мл метанола и 100 мл 5 н. гидроокиси натрия. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, затем упаривают до масла при температуре ниже 40°C. Остаток растворяют в 500 мл воды и дважды промывают порциями диэтилового простого эфира по 500 мл. Водную фазу подкисляют до pH 2 холодной 50%-ной метансульфокислотой, разбавляют

до объема около 3 л и дважды промывают 1-литровыми порциями диэтилового простого эфира. Затем водную фазу отделяют, тщательно дегазируют в вакууме и делают основной водным раствором аммиака. Полученные твердые вещества отделяют фильтрованием и высушивают в вакууме при 40°С, при этом получают 14,2 г неочищенного продукта, который хроматографируют на колонке 5·5 см с силикагелем активности 1, элюируя 15%-ным раствором метанола в хлороформе. Фракции, содержащие продукт, упаривают досуха, при этом получают желтую пену, которую перекристаллизовывают из ацетона, при этом получают 11,9 г (0,025 моль) продукта, который практически идентичен продукту, описанному в примере 24, по данным ЯМР-, УФ- и ИК-спектроскопии. Общий выход при ацилировании (пример 9) и отщеплении 41%.

Пример 27. 6-Окси-2-(4-оксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтокси)бензоил]бензо(б)тиофен.

Полупродукт, полученный, как описано в примере 10, - гидрохлорид 6-бензоилокси-2-(4-бензоилоксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтокси)бензоил]бензо(б)тиофена объединяют с 400 мл воды и 55 мл метансульфоновой кислоты. Смесь перемешивают при нагревании на паровой бане в течение 72 ч и затем упаривают до масла, которое разбавляют водой до 6 л. Водный раствор дважды промывают порциями диэтилового простого эфира по 1 л и затем полностью дегазируют в вакууме, охлаждают до 20°С и делают основным путем добавления водного аммиака, до pH 8,4. Выпавший в осадок продукт отделяют фильтрованием и высушивают в вакууме, а затем перекристаллизовывают из приблизительно 80 мл ацетона. Продукт высушивают в вакууме при 40°С, при этом получают 18,1 г (0,038 моль) кристаллов, которые по данным ЯМР-, масс-спектров, ИК- и УФ-анализов практически идентичны продукту, полученному в примере 24. Общий выход при ацилировании (пример 10) и отщеплении 87%.

Пример 28. 6-Окси-2-(4-оксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтокси)бензоил]-бенз-(б)тиофен.

Маслянистый гидрохлорид 6-бензоилокси-2-(4-бензоилоксибензил)-

оксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтокси)бензоил]бензо(б)тиофена, полученный, как описано в примере 11, добавляют к 300 мл денатурированного этанола и 30 мл 5 н. гидроокиси натрия в атмосфере азота при перемешивании и кипячении обратным холодильником в течение 2 ч. Затем смесь упаривают в вакууме и остаток растворяют в 600 мл воды, а затем промывают 800 мл диэтилового простого эфира. Водный слой подкисляют до pH 2,0 метансульфоновой кислотой, разбавляют водой до 6 л и дважды промывают порциями диэтилового эфира объемом по 2 л. Водную фазу дегазируют в вакууме и делают основной до pH 8,4 водным раствором аммиака. Образовавшиеся желто-коричневые кристаллы отделяют, промывают водой и высушивают в вакууме при 40°С, при этом получают 7,4 г (0,016 моль) искомого продукта. После окончательной рекристаллизации из ацетона получают светлые желтовато-коричневые кристаллы, которые по данным ЯМР-, УФ-спектров практически идентичны искомому продукту, полученному в соответствии с примером 24. Общий выход при ацилировании (пример 11) и отщеплении 82%.

В следующей группе примеров защищенное диоксиисходное соединение ацилируют ацилирующим агентом, несущим отщепляемую группу X, которую затем замещают амином с целью создания основной боковой цепи.

Пример 29. 6-Метансульфонил-окси-2-(4-метансульфонил-оксифенил)-3-[4-(2-хлорэтокси)бензоил]бензо(б)тиофен.

Из 1,1 г (0,0048 моль) 2-(хлорэтокси)бензойной кислоты получают хлорангидрид в соответствии с примером 9, этот хлорангидрид объединяют с 1,2 г (0,0029 моль) 6-метансульфонил-окси-2-(4-метансульфонил-оксифенил)бензо(б)тиофеном, растворенным в 25 мл 1,2-дихлорэтана в присутствии 0,5 мл трифторметансульфоновой кислоты. Смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч и затем выпаривают в ледяную воду. Органическую фазу отделяют, экстрагируют раствором бикарбоната натрия, высушивают над сульфатом магния и концентрируют в вакууме, при этом получают 1,9 г неочищенного про-

дукта. При хроматографировании на колонке (4·8 см) с силикагелем, элюированием смесью толуол/этилацетат 9/1 получают 1,2 (0,0021 моль) неочищенного промежуточного продукта, который рекристаллизуют из метанола, при этом получают кристаллы с т.пл. 123-124^oС. Максимум поглощения СО функциональной группы находится в области 1650 см⁻¹, ИК-спектр снимают в хлороформе. Выход 71%.

Пример 30. 6-Метансульфонил-окси-2-(4-метансульфонил-оксифенил)-3-[4-(2-бромэтокси)бензоил]бензо(б)-тиофен.

1 г (0,00408 моль) 4-(2-бромэтокси)бензойной кислоты превращают в хлорангидрид и соединяют с 1,2 г (0,0030 моль) 6-метансульфонил-окси-2-(4-метансульфонил-оксифенил)бензо(б)-тиофеном, 20 мл дихлорметана и 0,5 мл трифторметансульфоновой кислоты. Смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение ночи и затем выливают в ледяную воду. Органическую фазу отделяют, промывают раствором карбоната натрия, высушивают и упаривают в вакууме, при этом получают 2,1 г коричневого масла. Масло хроматографируют на колонке 4·8 см с силикагелем с помощью элюента толуол/этилацетат 9/1, объединяют фракции, содержащие продукт, и упаривают в вакууме, при этом получают 1,8 г (0,0029 моль) очищенного продукта в виде масла. Продукт идентифицируют по МН⁺ молекулярному иону, m/e 626, в масс-спектре с полевой десорбцией и по положению максимума полосы поглощения в ИК-спектре, снятом в хлороформе при 1645 см⁻¹, отвечающей функциональной группе СО. Небольшое количество вещества перекристаллизуют из метанола, при этом получают белые кристаллы с т.пл. 105-107^oС. Выход 97%.

Пример 31. 6-Метансульфонил-окси-2-(4-метансульфонил-оксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтокси)бензоил]бензо(б)-тиофена гидрохлорид.

1,5 г (0,024 моль) 6-метансульфонил-окси-2-(4-метансульфонил-оксифенил)-3-[4-(2-бромэтокси)бензоил]бензо(б)-тиофен соединяют с 5 мл пиперидина, 25 мл безводного диметилформамида и 150 мл иодида калия. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и затем упаривают в вакууме

досуха. К остатку добавляют 25 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь экстрагируют двумя порциями этилацетата объемом по 25 мл каждая. Органические фазы объединяют и пять раз промывают порциями водного раствора хлористого магния, упаривают досуха с образованием коричневого масла. К маслу добавляют 50 мл 3%-ного раствора хлористого водорода в метаноле и смесь упаривают досуха. Затем к смеси добавляют 10 мл метанола и смесь нагревают и упаривают до объема 8 мл. Затем ее охлаждают и осаждают очищенный промежуточный продукт, т.пл. 128-130^oС. Получают около 1,6 г (0,0024 моль) очищенного промежуточного продукта. Выход 99%.

Пример 32. Гидрохлорид 6-метансульфонил-окси-2-(4-метансульфонил-оксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтокси)бензоил]бензо(б)-тиофена.

0,58 г (0,0010 моль) 6-метансульфонил-окси-2-(4-метансульфонил-оксифенил)-3-[4-(2-хлорэтокси)бензоил]бензо(б)-тиофена соединяют с 20 мл диметилформамида, 4,8 мл пиперидина и 100 мг иодида калия, смесь перемешивают при 40^oС, а затем 2 ч при 50^oС. Смесь упаривают до образования коричневого масла в вакууме, масло обрабатывают, выливая его в 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и дважды экстрагируют смесь порциями этилацетата по 40 мл. Органические фазы объединяют, дважды промывают порциями насыщенного водного раствора хлорида натрия объемом по 100 мл и концентрируют в вакууме до масла. К маслянистому осадку добавляют 50 мл 3%-ного раствора хлористого водорода в метаноле, кислую смесь концентрируют снова до масла, которое растворяют в горячем денатурированном этаноле и кристаллизуют. Первая порция очищенных кристаллов составляет 0,4 г (0,006 моль) ИК- и УФ-спектры идентичны аналогичным параметрам продуктов, полученных в примерах 12 и 31. Выход 60%.

Пример 33. Гидрохлорид 6-метансульфонил-окси-2-(4-метансульфонил-оксифенил)-3-[4-(2-пирролидиноэтокси)бензоил]бензо(б)-тиофена.

1,19 г продукта (0,00188 моль) полученного в соответствии с примером 30, 20 мл безводного диметилформамида и 3,4 г (0,048 моль) свежedis-

тиллированного пирролидина помещают в колбу при 25°C, затем добавляют 100 мг иодида калия в виде порошка и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем смесь упаривают в вакууме, добавляют 25 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, смесь дважды экстрагируют порциями этилацетата по 25 мл. Экстракт пять раз промывают порциями водного раствора хлористого натрия по 20 мл, высушивают над сульфатом магния и упаривают до получения коричневого масла. Масло растворяют в 25 мл раствора соляной кислоты в метаноле, который готовят добавлением 10 мл ацетилхлорида к 100 мл метанола в атмосфере азота при 0°C. Затем смесь упаривают досуха в вакууме и полученную пену рекристаллизуют из денатурированного этанола, при этом получают 1,07 г (0,001661 моль) кристаллов с т.пл. 206-207°C. Выход 87%.

Пример 34. Гидрохлорид 6-метансульфонилокси-2-(4-метансульфонил-оксифенил)-3-[4-[2-(3-метилпирролидино)этоксид]бензоил]бензо(б)тиофена.

Порцию весом 4,92 г (0,0079 моль) 6-метансульфонилокси-2-(4-метансульфонил-оксифенил)-3-[4-(2-бромэтоксид)бензоил]бензо(б)тиофена соединяют с 3 мл (0,035 моль) 3-метилпирролидина, 60 мл безводного диметилформамида и 200 мг иодида калия. Смесь перемешивают при 70°C в течение 3 ч, и затем упаривают до масла в вакууме. Остаток растворяют в 80 мл этилацетата и раствор промывают 100 мл воды, 100 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и 100 мл насыщенного раствора хлористого натрия. Затем упаривают в вакууме до коричневого остатка. К этому остатку добавляют 100 мл 3%-ного раствора хлористого водорода в метаноле и смесь снова упаривают досуха. Остаток кристаллизуют из денатурированного этанола, при этом получают 3,6 г (0,0054 моль) очищенного

промежуточного продукта, т.пл. 124-127°C. Выход 68%.

Пример 35. 6-Окси-2-(4-оксифенил)-3-[4-2-(3-метилпирролидино)этоксид]бензоил]бензо(б)тиофен.

3 г (0,0045 м) 6-метансульфонил-окси-2-(4-метансульфонил-оксифенил)-3-[4-[2-(3-метилпирролидино)этоксид]бензоил]бензо(б)тиофен растворяют в 200 мл тетрагидрофурана и 80 мл метанола и добавляют 25 мл 5 н. раствора гидроокиси натрия. Смесь перемешивают в течение 15 ч при комнатной температуре и затем упаривают до образования красного масла в вакууме. Масло растворяют в 600 мл воды, экстрагируют 400 мл диэтилового простого эфира и подкисляют до pH 2 холодной метансульфокислотой. Водную фазу экстрагируют 400 мл диэтилового простого эфира, дегазируют в вакууме и делают основной, доводят pH до 8,4 холодным 33%-ным раствором аммиака. Образуется осадок, который отделяют фильтрованием, высушивают и очищают хроматографированием на силикагеле. Колонка имеет диаметр 7 см и глубину 10 см, продукт элюируют смесью хлороформ: метанол 95:5, при этом получают 1,6 г (0,0034 моль) искомого продукта. Его идентифицируют по молекулярному иону в масс-спектрах высокого разрешения, который равен 473, 16608; теоретическое значение 473, 164001. Выход 75%.

Таким образом, использование в предлагаемом способе в качестве исходного соединения для ацилирования соединения формулы (III), в котором используют иные защитные для оксигрупп группы, чем в известном, позволяет значительно повысить выход целевого продукта.

Приоритет по признакам:

03.04.81 R₁ и R₂ - каждый алкил-C₁-C₄ или вместе образуют полиметиллен с 4-6 атомами углерода и группу -(CH₂)₂O(CH₂)₂-.

16.12.81 - R₁ и R₂ вместе образуют группу -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂-.

Составитель Т. Власова

Редактор В. Петраш

Техред А. Кикемезей

Корректор А. Зимокосов

Заказ 2743/46

Тираж 384

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ИПИ "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4