

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 760386 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 760386

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 17.02.1976

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 17.02.1976

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 27.08.1976

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

26.02.1975 CH 2437/75

05.03.1975 CH 2766/75

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Sandoz AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Bastian, Jean Michel, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uudet orgaaniset yhdisteet, niiden valmistus ja käyttö

Nya organiska föreningar, deras framställning och användning

Sandoz A.G., Basel, Sveitsi.

on uudet kaava I:stä tulle poistat

tule korjata kaavaan pat. rajoitusten

Uudet orgaaniset yhdisteet, niiden valmistus ja käyttö

- Nya organiska föreningar, deras framställning och användning

Keksintö koskee uusia yhdisteitä, joilla on kaava I, jossa R_1 on vety, halogeeni, jonka atomiluku on 9-35 tai alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia,

R_2 on alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia,

R_3 on vety tai alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia,

R_4 on alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia ja

A ja B muodostavat yhdessä sidoksen tai, jos R_3 on vety, merkitsevät ne myös kulloinkin vetyä,

ja niiden happoadditiosuoloja sekä menetelmää niiden valmistamiseksi.

Substituentti R_1 merkitsee edullisesti vetyä. Jokin toinen substituentti R_1 on edullisesti bentsosykloheptatiofeenirakenteen 6- tai 7-asemassa. Jos R_1 on edellämääriteltä halogeeni, on se edullisesti kloori. Substituenteilla R_1 , R_2 , R_3 tai R_4 symbolisoidut, edellämääritellyt alkyyliryhmät sisältävät edullisesti 1-3 hiiliatomia ja ovat erityisesti metyyliryhmiä.

rajoitavat substituentit tulee rajoittaa ja on tästä täsmällisesti (vain kerran) niiden määrittely

yleinen
kaava
tulee
on tästä
sitten
menet-
elmän
muutos

tulee
rajoit

Edullisena pidetään erityisesti sellaisia kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 on vety tai kloori, joka on edullisesti ren-
 gasrakenteen 7-asemassa, R_2 ja R_4 ovat kulloinkin alkyyliryhmiä, jois-
 sa on 1-3 hiiliatomia, erityisesti metyyliryhmiä ja R_3 on vety,
 metyyli tai etyyli.

Keksinnön mukaisesti saadaan kaavan I mukaisia uusia yhdistei-
 tä ja niiden happoadditiosuoloja siten, että

a) lohkaistaan vesi yhdisteistä, joilla on kaava II, jossa
 R_1, R_2, R_3 ja R_4 merkitsevät samaa kuin edellä,
 A^I ja B^I muodostavat yhdessä sidoksen tai A^I on hydroksyyli ja
 B^I on vety tai, jos R_3 on vety, niin myös A^I ja B^I ovat kulloinkin
 vety ja
 X ja Y muodostavat sidoksen, jos A^I on hydroksyyli, tai X on vety ja
 Y on hydroksyyli,
 jos A^I ja B^I muodostavat yhdessä sidoksen tai ovat kulloinkin vety,

b) kaavan Ia mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa
 R_1, R_2 ja R_4 merkitsevät samaa kuin edellä,
 pelkistetään kaavan III mukaiset yhdisteet, joissa R_1, R_2 ja R_4
 merkitsevät samaa kuin edellä
 ja saadut kaavan I mukaiset yhdisteet muutetaan mahdollisesti niiden
 happoadditiosuoloiksi.

Vedenlohkaiseminen kaavan II mukaisista yhdisteistä menetelmä-
 vaihtoehtona a) mukaisesti voi tapahtua vastaavalla tavalla kuin veden-
 lohkaus vastaavista karbinoleista, esim. antamalla sopivien vettä
 lohkaisevien aineiden vaikuttaa kaavan II mukaisiin yhdisteisiin.
 Reaktio voidaan mahdollisesti suorittaa lisäämällä jotakin reaktio-
 olosuhteissa inerttiä orgaanista liuotinta, esim. alempaa alkoholia.
 Vettälohkaisevina aineina voidaan käyttää esim. mineraalihappoja tai
 vahvoja orgaanisia happoja tai myös happoanhydridejä tai -halogenideja
 kuten esim. etikkahappoanhydridiä tai tionyylikloridia. Esimerkkeinä
 sopivista hapoista mainittakoon mineraalihapot kuten halogeenivety-
 hapot, esimerkit alkoholipitoiset kloorivetyliuokset tai konsentroi-
 tu suolahappo/jääetikka, tai orgaaniset hapot kuten trifluorietik-
 kahappo tai bentseenisulfonihappo. Reaktiolämpötila on edullises-
 ti noin $0 - 100^\circ$.

Kaavan III mukaisten yhdisteiden pelkistäminen menetelmävaihtoehtona b) mukaisesti voi tapahtua sinänsä karbonyyliryhmä pelkistä-

misessä CH_2 -ryhmäksi tavanomaisten menetelmien mukaan. Sopivia pelkistysmenetelmiä ovat esim. pelkistäminen Clemensen'in mukaan tai Wolff-Kishner'in mukainen menetelmä ja niiden modifikaatiot. Niinpä voidaan kaavan III mukaiset yhdisteet pelkistää esim. Clemmensen'in mukaan amalgamoidulla sinkki/suolahapolla, mahdollisesti lisäämällä jotakin reaktio-olosuhteissa inerttiä orgaanista liuotinta, kuten esim. aromaattista hiillivetyä kuten toluolia tai jotakin veteen sekoittuvaa liuotinta kuten esim. alempaa alkoholia, etikkahappoa tai eetteriä kuten dioksaania. Wolff-Kishnerin mukaan voidaan kaavan III mukaiset yhdisteet muuttaa ensiksi niiden hydratsoneiksi ja näitä käsitellään lopuksi vahvoilla emäksillä kuten esim. alkalimetallihydroksideilla tai -alkoholaateilla. Wolff-Kishner-pelkistys suoritetaan edullisesti Huang-Minlon'in menetelmävaihtoehdon mukaisesti siten, että esim. kaavan III mukaisten yhdisteiden annetaan reagoida hydratsiinihydraatin kanssa alkalimetallihydroksidin läsnäollessa jossakin reaktio-olosuhteissa inertissä korkealla kiehuva, veteen sekoittuvassa orgaanisessa liuottimessa, esim. polyalkoholisissa kuten di- tai trietyleeniglykolissa, lämpötilassa, joka on noin $50-150^\circ$ ja lopuksi reaktioseosta kuumennetaan, sen jälkeen kun muodostunut vesi on tislattu, vielä edelleen noin 3-6 tunnin ajan noin $200-250^\circ$:een välisessä lämpötilassa. Erään toisen menetelmän mukaan voidaan kaavan III mukaisten yhdisteiden antaa reagoida julkaisussa "Chem. Ind. 1964, 153" kuvatun menetelmän mukaan ensiksi tosyylihydratsiinin kanssa vastaaviksi tosyylihydratsoneiksi ja nämä pelkistetään lopuksi natriumboorihydridillä.

Keksinnön mukaisesti saadut kaavan I mukaiset yhdisteet voivat olla vapaina emäksinä tai niiden happoadditiosuolojen muodossa. Vapaat emäkset voidaan muuttaa sinänsä tunnetulla tavalla niiden happoadditiosuoloiksi ja päinvastoin. Niin voivat keksinnön mukaiset, kaavan I mukaiset yhdisteet muodostaa esim. epäorgaanisten happojen kuten kloorivedyn kanssa tai orgaanisten happojen kuten maleiinihapon kanssa happoadditiosuoloja.

Lähtöyhdisteitä voidaan saada seuraavasti:

a') Kaavan IIa mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 merkitsevät samaa kuin edellä, voidaan esim. saada siten, että kaavan III mukaisten yhdisteiden annetaan reagoida kaavan IV mukaisten metalliorgaanisten yhdisteiden kanssa, joissa R_3 merkitsee samaa kuin edellä ja Z on litium tai tähde -Mg-Hal, jossa Hal on kloori,

bromi tai jodi, sinänsä tunnetulla tavalla esim. Grignard-reaktion olosuhteissa.

b') Kaavan III mukaisia yhdisteitä voidaan esim. saada siten, että alkyloidaan kaavan V mukaiset yhdisteet, joissa R_1 ja R_4 merkitsevät samaa kuin edellä, sinänsä tunnetulla tavalla, esim. antamalla reagoida vastaavan alkyylihalogenidin kanssa.

c') Kaavan IIb mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , A ja B merkitsevät samaa kuin edellä, voidaan esim. saada siten, että annetaan kaavan VI mukaisten yhdisteiden, joissa R_1 , R_2 , R_3 , A ja B merkitsevät samaa kuin edellä, reagoida sinänsä tunnetulla tavalla kaavan VII mukaisten yhdisteiden kanssa, joissa R_4 ja Z merkitsevät samaa kuin edellä, esim. Grignard-reaktion reaktio-olosuhteissa

d') Kaavan VIa mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 , R_2 ja R_3 merkitsevät samaa kuin edellä, voidaan saada esim. siten, että monobromataan kaavan VIb mukaiset yhdisteet, joissa R_1 , R_2 ja R_3 merkitsevät samaa kuin edellä, sinänsä tunnetulla tavalla antamalla reagoida N-bromisukkinimidin kanssa rengasrakenteen 9- tai 10-asemassa ja lohkaistaan reaktiotuotteesta bromivety.

e') Kaavan VIb mukaisia yhdisteitä voidaan saada esim. siten, että kaavan VIII mukaisissa yhdisteissä, joissa R_1 , R_2 ja R_3 merkitsevät samaa kuin edellä, hydrataan katalyyttisesti kaksoissidos, pelkistystuotteessa hydrolysoidaan nitriiliryhmä karboksyyli-ryhmäksi ja saatu happo tai sen reaktiokykyiset happojohdannaiset syklisoidaan lopuksi, edullisesti polyfosforihapon läsnäollessa.

f') Kaavan VIII mukaisia yhdisteitä voidaan saada esim. siten, että kondensoidaan alkyyli-(o-syan-~~al~~alkyylibentsyyli)-fosfonaatit, joilla on kaava IX, jossa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä ja R_3 on alempi alkyyli, kaavan X mukaisella 2-tiofeenialdehydillä, jossa R_3 merkitsee samaa kuin edellä, Hornerin mukaan modifioidun Wittig-reaktion reaktio-olosuhteissa.

Mikäli lähtöyhdisteiden valmistusta ei ole kuvattu, ovat nämä tunnettuja tai valmistettavissa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaan tai vastaavasti kuten tässä on kuvattu tai vastaavasti kuten sinänsä tunnetuissa menetelmissä.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden fysiologisesti siedettävillä happoadditiosuoloilla on mielenkiintoisia farmakologisia

ominaisuuksia ja niitä voidaan sen vuoksi käyttää lääkeaineina.

Erityisesti kykenevät yhdisteet estämään eläinkokeissa, esim. rotalla suoritettussa toiminnallisessa ovulaationesto-testissä luteinisoivan hormonin erityksen.

Edellä mainittujen vaikutusten johdosta voidaan yhdisteitä käyttää vaikuttamaan munasarjojen ja kivesten toimintaan tai näistä riippuvaisiin elintoimintoihin, esim. eturauhasen toimintaan.

Ovulaatiota ehkäisevän vaikutuksensa johdosta yhdisteitä voidaan käyttää raskaudenehkäisyaineina. Tässä käytössä kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan ottaa enteraalisti tai parenteraalisti yhdessä tavallisten farmaseuttisten apuaineiden kanssa farmaseuttisesti tavallisten vanomaisina valmistusmuotoina.

Senlisäksi on yhdisteillä eläinkokeissa antidepressiivisille aineille tyypillisiä ominaisuuksia ja ne vaikuttavat esim. antagonistisesti tetrabenatsiinin aiheuttamiin oireisiin.

Antidepressiivisten ominaisuuksiensa johdosta voidaan yhdisteitä käyttää antidepressiivisinä lääkeaineina ja psykiatriassa syntyperältään mitä erilaisimpien depressioiden hoitoon.

Lääkeaineina voivat kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden fysiologisesti siedettävät happoadditiosuolat olla sisältyneinä yhdessä tavanomaisten farmaseuttisten apuaineiden kanssa galeenisiin valmisteisiin kuten esim. tabletteihin, kapseleihin tai liuoksiin. Näitä galeenisia valmisteita voidaan valmistaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti.

Seuraavissa esimerkeissä, jotka valaisevat lähemmin keksintöä, mutta joiden ei ole kuitenkaan tarkoitus millään tavalla rajoittaa sen laajuutta, seuraavat kaikki lämpötila-arvot Celsius-asteina.

Esimerkki 1: 4-(9-metyyli-4H-bentso[4,5]syklohepta[1,2-b]tiofen-4-ylideeni)-1-metyylipiperidiini

Liuosta, jossa on 17,0 g 9,10-dihydro-9-metyyli-4-(1-metyyli-4-piperidylideeni)-4H-bentso[4,5]syklohepta[1,2-b]tiofen-10-olia (isomeeriseos) 300 ml:ssa 5N isopropanolipitoista kloorivetyhappoliuosta kuumennetaan 20 min. ajan kiehuvana, ja haihdutetaan.

Jäännös liuotetaan veteen, saatetaan kons. natronlipeällä alkaliseksi ja ravistellaan bentseenin kanssa. Bentseeniliuokset pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Öljynä jäljellejäävä otsikonyhdiste muutetaan aseton/eetterissä hydrokloridiksi. Sp.: sintteri alkaen 182°:sta, hajoaminen alkaen 190°:sta.

Lähtöainetta voidaan valmistaa seuraavasti:

a) 24,5 g 4-(1-metyyli-4-piperidylideeni)-4H-bentso[4,5]syklohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-onia liuotetaan keittäen 750 ml:aan sykloheksaania. Sen jälkeen kur. on jäähdytetty 50°:een lisätään tässä

lämpötilassa 10,7 g kalium-tert.-butylaattia ja saatu suspensio jäädytetään 20^o:een. Lisätään tipottain hitaasti 12,4 g metyyli-jodidia tässä lämpötilassa, sekoitetaan edelleen 1 tunnin ajan, kaadetaan reaktioseos 100 ml:aan vettä ja 100 ml:aan bentseeniä ja erotetaan orgaaninen faasi. Haihduttamisen jälkeen öljymäisenä jäännöksenä jäljellejäävää 9-metyyli-4-(1-metyyli-4-piperidylideeni)-4H-bentso[4,5]syklohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-onia voidaan käsitellä edelleen raakana. Vetyfumaraatin sp: 213-215^o, etanolista).

b) Liuos, jossa on 25,0 g edelläolevaa ketonia 350 ml:ssa etanolia pelkistetään yhteensä 3,0 g:lla natriumboorihydridiä, liuotettu 13 ml:aan vettä ja 0,4 ml:aan 40 %:sta natronlipeätä. Reaktio-aika on 40^o:ssa 4 tuntia ja kiehumislämpötilassa 1 tunti. Senjälkeen kun on lisätty 35 ml metanolia kuumennetaan reaktioseosta 30 min. ajan kiehuvana, haihdutetaan kuiviin ja jäännös liuotetaan kloroformiin ja veteen ja orgaanista faasia käsitellään edelleen, jolloin saadaan 9,10-dihydro-9-metyyli-4-(1-metyyli-4-piperidylideeni)-4H-bentso[4,5]syklohepta[1,2-b]tiofen-10-oli α -isomeeri, sp. 220-222^o ja β -isomeeri, sp. 236-237^o.

Esimerkki 2: 4-(9,10-dimetyyli-4H-bentso[4,5]syklohepta[1,2-b]-tiofen-4-ylideeni)-1-metyylipiperidiini

10?
Vastaavasti kuten esimerkissä 1 valmistetaan 9,5 g:sta 9,10-dihydro-9,1-dimetyyli-4-(1-metyyli-4-piperidylideeni)-4H-bentso[4,5]syklohepta[1,2-b]tiofen-10-olia 180 ml:ssa 5N isopropanolipitoista kloorivetyliuosta otsikonyhdisteen hydrokloridi. Sp.: 266-267^o (asetonista uudelleenkiteytettynä).

Lähtöainetta saadaan seuraavasti:

aihe
kaydantia
a) Liuokseen, jossa on 43 ml 2 m metyyllilitiumia dietyyli-eetterissä, laimennettu 150 ml:lla dietyylieetteriä, lisätään tipottain typpi-atmosfäärissä 25-30^o:ssa liuos, jossa on 11,0 g 9-metyyli-4-(1-metyyli-4-piperidylideeni)-4H-bentso[4,5]syklohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-onia 150 ml:ssa bentseeniä. Reaktioseosta sekoitetaan lopuksi 3 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, kaadetaan 500 ml:aan 20 %:sta ammoniumkloridiliuosta, orgaaninen faasi erotetaan ja käsitellään edelleen. Saatua kiinteätä 9,10-dihydro-9,10-dimetyyli-4-(1-metyyli-4-piperidylideeni)-4H-bentso[4,5]syklohepta[1,2-b]tiofen-10-olia käsitellään raakana edelleen.

Esimerkin 1. ja 2. mukaisesti saadaan myös seuraavia kaavan I mukaisia 4H-bentso[4,5]syklohepta[1,2-b]tiofeeni-johdannaisia lohkaissemalla vesi vastaavista 9,10-dihydro-4H-bentso[4,5]syklohepta[1,2-b]tiofen-10-oleista:

Esim. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	A+B	Fysikaaliset vakiot
2A	7-Cl	CH ₃ -	H	CH ₃ -	Sidos	Sp.:alkaen 190 ° S** alkaen 200 ° Z***
2B	H	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	"	Sp.: HCl*: 235 - 236 °
2C	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \text{CH}- \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	CH ₃ -	"	Sp.:alkaen 230 ° Z***
2D	H	CH ₃ -	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	"	Rf-arvo Δ 5,9
2E	7-Cl	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	"	Rf-arvo Δ 5,7
2F	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \text{CH}- \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃ -	CH ₃ -	"	Rf-arvo Δ 6,0

S = sintteri *Z = hajoaminen *HCl = hydrokloridi

Δ Ohutlevykromatogrammi: Adsorbenssi kieselgeeli, juoksutusaine bentseeni/etanoli/ammoniakki 84:15:1

*harvempi suotus, Täp lain erin soaminen?
onko yhdisteet eristetty, ja millä tavalla? tutkittu?*

Esimerkki 3: 4-(9,10-dihydro-9-metyyli-4H-bentso[4,5]-syklohepta[1,2-b]tiofen-4-ylideeni)-1-metyylipiperidiini

Liuosta, jossa on 12,0 g 9,10-dihydro-9-metyyli-4-(1-metyyli-4-piperidyyli)-4H-bentso[4,5]syklohepta[1,2-b]tiofen-4-olia 180 ml:ssa isopropanolia ja 180 ml:ssa 7N isopropanolipitoista kloorivetyliuosta kuumennetaan 3 tunnin ajan kiehumislämpötilassa, haihdutetaan kuiviin, jäännös liuotetaan 100 ml:aan vettä, saatetaan kons. natronlipeällä alkaliseksi ja ravistellaan metyleenikloridin kanssa. Uutteen pestään vedellä, kuivataan kaliumkarbonaatilla ja haihdutetaan. Öljymäisenä jäännöksenä jäljellejäävä otsikonyhdiste muutetaan etanolissa vetymalaatiksi. Vetymalaatin sp.: 193-194 ° (etanolista).

Lähtöainetta voidaan saada seuraavasti:

a) Suspensioon, jossa on 39,0 g natriummetylaattia 500 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia lisätään tipoittain liuos, jossa on 73,0 g 2-tiofeenialdehydiä ja 170,0 g dietyyli-1-(o-syanofenyyli)-etyylifosfonaattia 800 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia 20-30 °C:ssa

typpi-atmosfäärissä, sekoitetaan edelleen 1 tunnin ajan 40° :ssa, reaktioseos jäädytetään $10-15^{\circ}$:een ja se laimennetaan noin 5 litralla jäävettä ja edelleen käsittelyn jälkeen saadaan 2-(1-(2-tienyyli)-2-propenyli)bentsonitriili, $K_{p0,1-0,2} = 200 - 210^{\circ}$.

b) Liuos, jossa on 125,0 g edelläolevaa tuotetta 1250 ml:ssa etanolia hydrataan 32,0 g:n 5 %:sta palladiumia alumiinioksidin pinnalla läsnäollessa 24 tunnin ajan 100° :ssa ja 15 atü:n vetypaineessa 2-(1-(2-tienyyli)-2-propyyli)bentsonitriiliksi, $K_{p0,1} = 205-210^{\circ}$.

c) Seokseen, jossa on 220 g kaliumhydroksidia 350 ml:ssa dietyleeniglykolimonometyylietteriä lisätään hitaasti tipottaen liuos, jossa on 110,0 g edelläolevaa tuotetta 100 ml:ssa dietyleeniglykolimonometyylietteriä 180° :ssa, Seosta sekoitetaan 3 tunnin ajan edelleen samassa lämpötilassa, sitten se jäädytetään noin 70° :een ja saadaan edelleen käsittelyn jälkeen 2-(1-(2-tienyyli)-2-propyyli)bentsoehappo, sp.: $94-95^{\circ}$.

d) Seosta, jossa on 12,0 g edelläolevaa happoa ja 120 g polyfosforihappoa sekoitetaan 2 tunnin ajan $70-80^{\circ}$:ssa, kaadetaan 500 ml:aan vettä ja käsitellään edelleen. Saadun 9,10-dihydro-9-metyyli-4H-bentso(4,5)syklohepta(1,2-b)tiofen-4-onin $K_{p0,05} = 190-198^{\circ}$.

e) 2,4 g:n jodilla aktivoitua magnesiumia annetaan reagoida 12,0 g:n 4-kloori-1-metyylipiperidiiniä kanssa 100 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania 2 tunnin ajan kiehumislämpötilassa, reaktioseos jäädytetään 10° :een ja lisätään liuos, jossa on 12,0 g 9,10-dihydro-9-metyyli-4H-bentso(4,5)syklohepta(1,2-b)tiofen-4-onia 70 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania. Sen jälkeen kun on sekoitettu edelleen 1 tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja 1 tunnin ajan kiehumislämpötilassa jäädytetään reaktioseos, kaadetaan 150 ml:aan 20 %:sta ammoniumkloridiliuosta ja orgaaninen faasi erotetaan ja käsitellään edelleen. Paksuna öljynä jäljellejäävää 9,10-dihydro-9-metyyli-4-(1-metyyli-4-piperidyyli)-4H-bentso(4,5)syklohepta(1,2-b)tiofen-4-olia käytetään ilman muuta puhdistamista seuraavaan vaiheeseen.

Vastaavasti kuten esimerkeissä 3. saadaan myös esimerkeissä 1, 2 ja 2A-2F mainittuja sekä seuraavia 4-(alkyylipiperidylideeni)-4H-bentso(4,5)syklohepta(1,2-b)tiofeenijohdannaisia lohkaistemalla vesi vastaavista 4-(alkyylipiperidyyli)-4H-bentso(4,5)syklohepta(1,2-b)tiofen-4-olijohdannaisista:

Esimerk- ki Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	A, B	Fysikaaliset vakiot
3A	7-Cl	CH ₃ -	H	CH ₃ -	kulloin- kin H	Sp. 135 - 137 °
3B	H	CH ₃ -	H	C ₂ H ₅ -	"	Rf-arvo Δ 5,8
3C	H	C ₂ H ₅ -	H	CH ₃ -	"	Rf-arvo Δ 7,2

ei ole fysi-
kemi-
tutkimus!

▲ Ohutlevykromatogrammi: Adsorbenssi kieselgeeli, juoksutusaine bentseeni/etanoli/ammoniakki 84:15:1

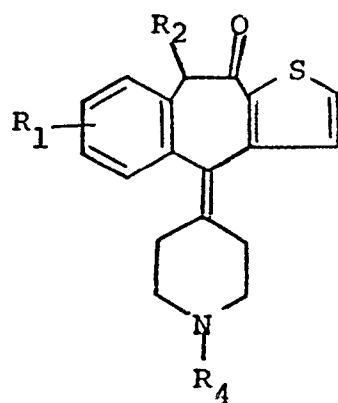
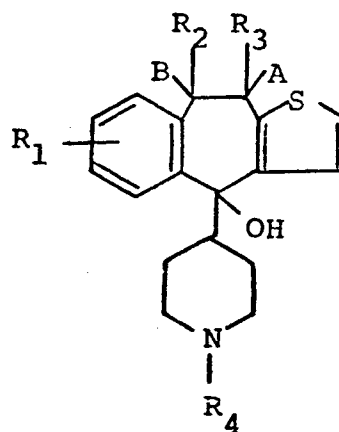
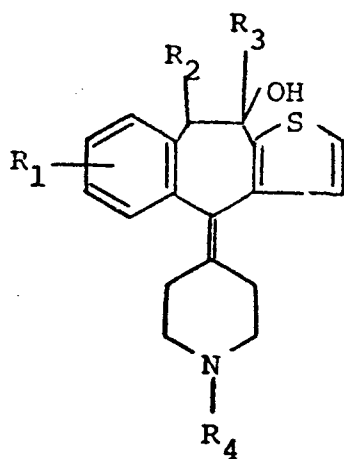
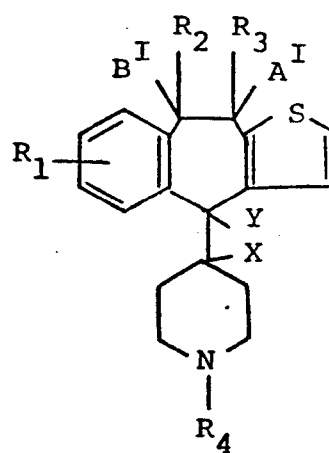
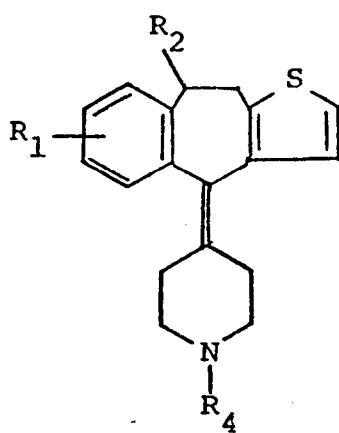
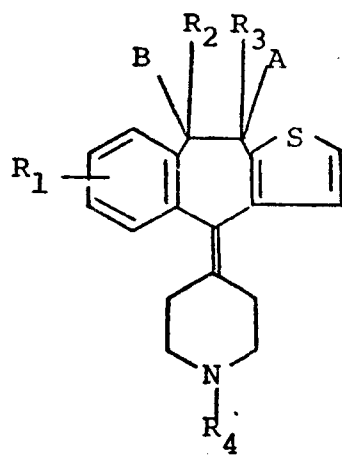
Esimerkki 4: 4-(9,10-dihydro-9-metyyli-4H-bentso[4,5]syklohepta-
[1,2-b]tiofen-4-ylideeni)-1-metyylipiperidiini

Liuokseen, jossa on 25,0 g 9-metyyli-4-(1-metyyli-4-piperidyli-
deeni)-4H-bentso[4,5]syklohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-onia 350 ml:ssa
dietyleeniglykolia lisätään 16,0 ml hydratsiinihydraattia ja 15,5 g
kaliumhydroksidia, reaktioseosta lämmitetään 1 tunnin ajan 150°:ssa
ja 3 tunnin ajan 205-210°:ssa sekoittaen, sitten se jäädytetään hu-
oneenlämpötilaan ja kaadetaan 2 litraan vettä. Vesipitoista suspensiota
ravistellaan 3 kertaa metyleenikloridilla, uutteen pestään vedellä
ja kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivataan natriumsulfaatil-
la ja haihdutetaan. Öljymäinen jäännös liuotetaan etanoliin, poiste-
taan väri eläinhiilellä ja muutetaan vetymalaatiksi. Sp.: 193-194°
(etanolista).

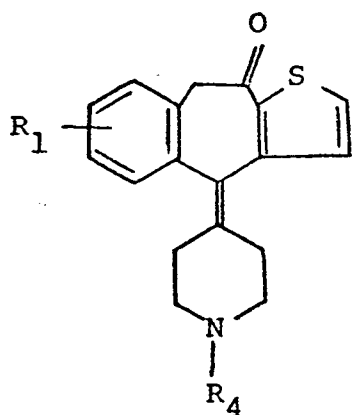
Vastaavasti kuten esimerkissä 4. saadaan myös esimerkeissä
3A-3C mainittuja 9,10-dihydro-9-alkyyli-4H-bentso[4,5]syklohepta[1,2-b]
tiofeenijohdannaisia, joilla on kaava Ia, pelkistämällä vastaavat
9-alkyyli-4H-bentso[4,5]syklohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-onijohdan-
naiset.

miten
uusi-
tella?

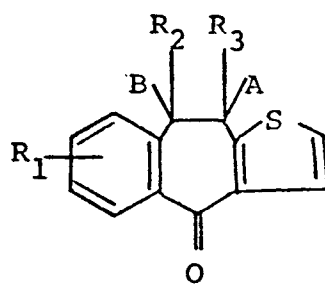
Säilytysesimerkit tulee fysi-
kemian menetelmän koulutus-
antaa muuta kuin Rf-arvo, tulee
yhtä te jyrkkin!



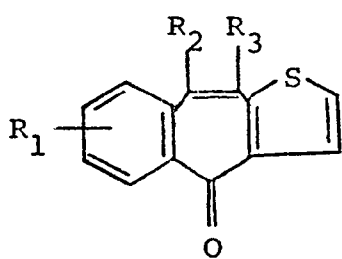
IV



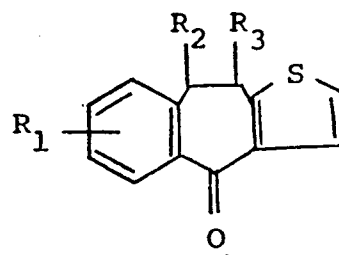
V



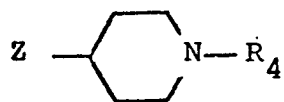
VI



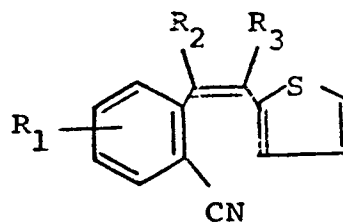
VIa



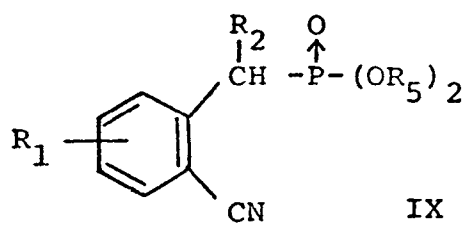
VIb



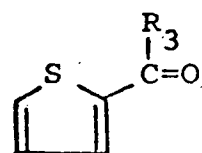
VII



VIII



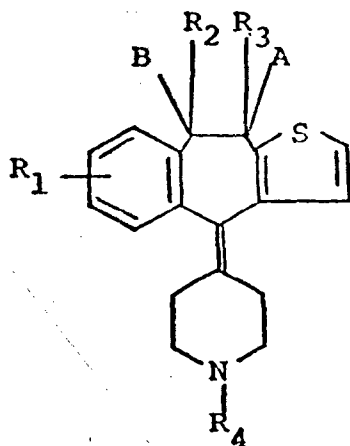
IX



X

S.
Patenttivaatimukset.

Kangroole
1. Tapa valmistaa uusia yhdisteitä, joilla on kaava I,



I

jossa

R_1 on vety, halogeeni, jonka atomiluku on 9-35 tai alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia,

R_2 on alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia,

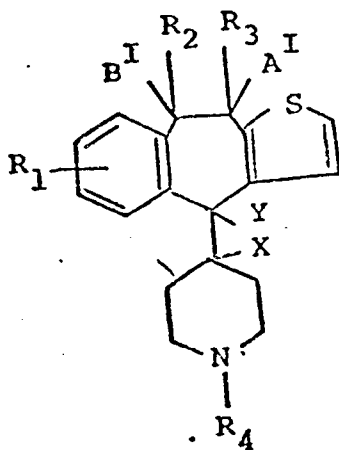
R_3 on vety tai alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia,

R_4 on alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia ja

A ja B muodostavat yhdessä sidoksen tai, jos R_3 on vety, niin ne merkitsevät myös kulloinkin vetyä,

ja niiden happoadditiosuoloja, t u n n e t t u siitä, että

a) lohkaistaan vesi yhdisteistä, joilla on kaava II,



II

jossa

R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 merkitsevät samaa kuin edellä,

A^I ja B^I muodostavat yhdessä sidoksen tai

A^I on hydroksyyli ja B^I on vety tai,

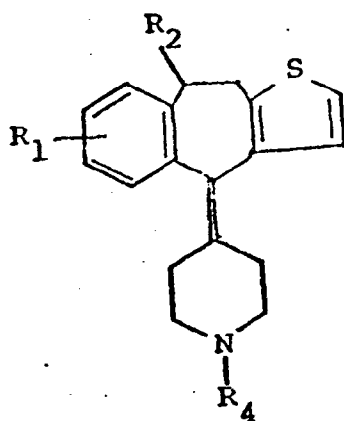
jos R_3 on vety, merkitsevät myös A^I ja B^I kulloinkin vetyä ja

X ja Y muodostavat sidoksen, jos A^I on hydroksyyli, tai X on vety

ja Y on hydroksyyli, jos A^I ja B^I muodostavat yhdessä sidoksen

tai merkitsevät kulloinkin vetyä, tai

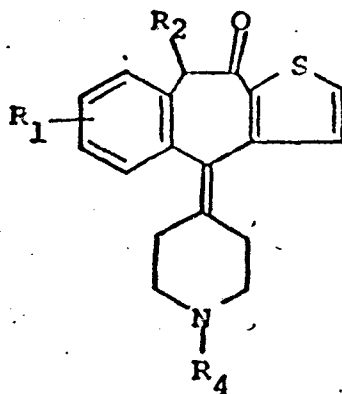
b) kaavan Ia mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi



Ia

jossa

R_1 , R_2 ja R_4 merkitsevät samaa kuin edellä, pelkistetään yhdisteet, joilla on kaava III,



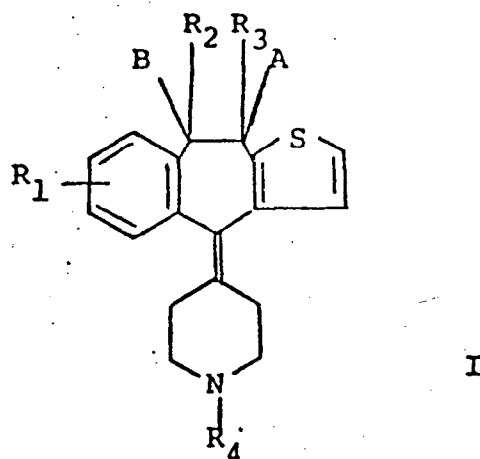
III

jossa

R_1 , R_2 ja R_4 merkitsevät samaa kuin edellä, ja saadut kaavan I mukaiset yhdisteet muutetaan mahdollisesti niiden happoadditiosuoloiksi.

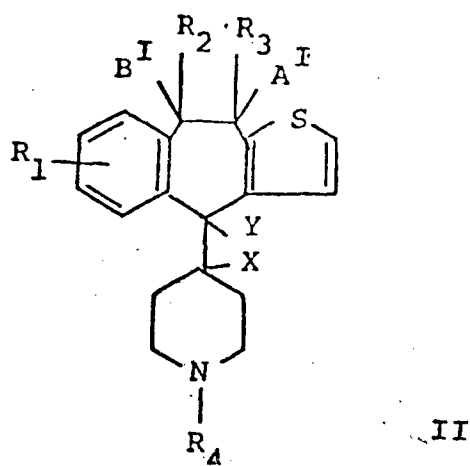
Patentkrav:

Förfarande för framställning av nya föreningar med formeln I:



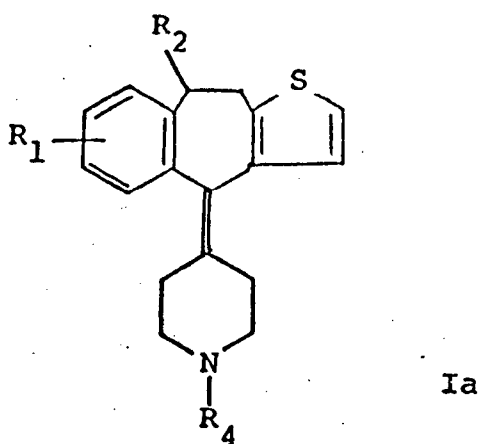
vari R_1 betecknar väte, halogen med ett atomtal av 9-35 eller alkyl med 1-4 kolatomer; R_2 betecknar alkyl med 1-4 kolatomer; R_3 betecknar väte eller alkyl med 1-4 kolatomer; R_4 betecknar alkyl med 1-4 kolatomer och A och B bildar gemensamt en bindning eller, om R_3 betecknar väte kan A och B vardera beteckna väte; och deras syraadditionssalter, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man

a) avspjälkar vatten ur föreningar med formeln II:

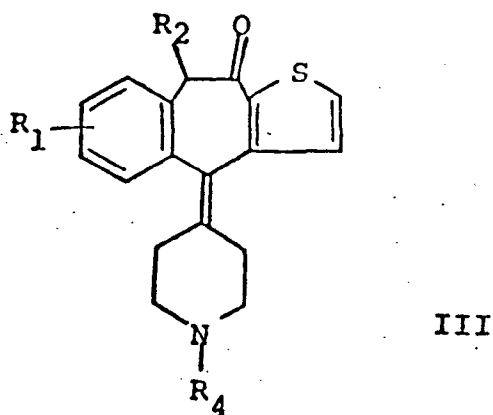


vari R_1 , R_2 , R_3 och R_4 har ovan angiven betydelse; A^I och B^I gemensamt bildar en bindning eller A^I betecknar hydroxyl och B^I betecknar väte eller, om R_3 betecknar väte betecknar A^I och B^I vardera väte och X och Y bildar en bindning om A^I betecknar hydroxyl eller X betecknar väte och Y betecknar hydroxyl om A^I och B^I gemensamt bildar en bindning eller betecknar vardera väte, eller

b) för framställning av föreningar med formeln Ia:



vari R_1 , R_2 och R_4 har ovan angiven betydelse, reduceras föreningar med formeln III:



vari R_1 , R_2 och R_4 har ovan angiven betydelse och de erhållna föreningarna med formeln I överföres om så önskas i sina syraadditionssalter.

210

Hak. n:o 760386

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patent-
ansökningar: _____

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patenskrifter:

Suomi - Finland 42439 107 d 29/36

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

26/1-81 Pekka J. Ahminen.

Allekirjoitus

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja
vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P