



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 10.VIII.1965 (P 110 433)

Pierwszeństwo: 11.VIII.1964 dla zastrz. 1—3
09.VI.1965 dla zastrz. 4
i 5,9 i 10
Szwajcaria

Opublikowano: 10.VI.1968

Kl. 12 q, 26

MKP C 07 d 63/18

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Ernst Jucker, dr Anton Ebnother, dr Jean-Michel Bastian, dr Erwin Rissi, dr André Stoll

Właściciel patentu: Sandoz A. G., Bazylea (Szwajcaria)

**Sposób wytwarzania nowych pochodnych 9,10-dwuhydro-4H-benzo
[4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu**

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych 9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R_2 — atom wodoru, R_3 — niższą grupę alkilową, R_4 — atom wodoru lub niższą grupę alkilową, lub też R_3 i R_4 razem z atomem azotu oznaczają grupę 1-pyrolidynylową, piperidynową, lub 4-alkilo-piperazynylową o niższej grupie alkilowej, lub R_3 razem z R_4 oznaczają grupę dwumetylenową albo trójmetylenową, lub też łącznie z R_2 oznaczają grupę trójmetylenową albo czterymetylenową, przy czym pozostałe symbole R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru.

Według wynalazku nowe związki o ogólnym wzorze 1 wytwarza się w ten sposób, że pochodną 9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 , mają wyżej podane znaczenie, poddaje się redukcji na gorąco jodowodorem i czerwonym fosforem, a uzyskany produkt redukcji ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.

Proces według wynalazku korzystnie prowadzi się w ten sposób, że roztwór związku o wzorze 2, na przykład chlorowodorku 4-(3-dwumetyloamino-propyleno)-, lub 4-(3-metyloamino-2-metylo-propyleno)-, lub 4-[2-(2-piperidylo)-etyleno]-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu w kwasie octowym lodowatym ogrzewa się do temperatury 120° w ciągu 5 minut do 2 godzin

2

z czerwonym fosforem i z kwasem jodowodorowym. Po przesączeniu mieszaniny reakcyjnej i odparowaniu przesącza pozostałość wytrząsa się w obecności alkaliów, na przykład 20% roztworu sodowego z rozpuszczalnikami organicznymi, korzystnie z chlorkiem metylenu. Jod usuwa się z fazy organicznej za pomocą tiosiarczianu sodowego, a żądany produkt końcowy wyodrębnia się w znany sposób i oczyszcza korzystnie przez przeprowadzenie w odpowiednią sól. Odpowiednimi do tego celu solami są, na przykład chlorowodorki, bromowodorki, fosforany, siarczany, octany, sole kwasu malonowego, kwasu fumarowego, kwasu maleinowego, kwasu winowego, kwasu jabłkowego, kwasu sześciohydrobenzoesowego, kwasu benzenosulfonowego lub kwasu p-toluenosulfonowego.

Nowe związki o wzorze 1 posiadają cenne właściwości farmakodynamiczne. Odnaczają się one silnym działaniem, typowym dla związków antydepresyjnych, które u zwierząt doświadczalnych objawia się między innymi hamowaniem objawów wegetatywnych i motorycznych wywołanych przez rezerpinę albo tetrabenazynę. Związki te potęgują działanie noradrenaliny oraz posiadają działanie antycholinergiczne oddziaływujące przeważnie na układ centralny. Własności sedatywno-neuroleptyczne są w tych substancjach rozwinięte tylko w stopniu umiarkowanym. Działanie przeciwdepresyjne jest przeto specyficzne tylko o tyle, o ile właściwości hamujące tych związków schodzą na

plan drugi. Toksyczność produktów uzyskanych sposobem według sposobu jest stosunkowo niewielka. Nowe związki mogą więc znaleźć zastosowanie w leczeniu zaburzeń neurotycznych i psychotycznych przede wszystkim w leczeniu stanów depresyjnych, mogą one również być zastosowane w terapii zaburzeń psychosomatycznych.

Związki te korzystnie stosuje się w postaci rozpuszczalnych w wodzie soli fizjologicznie dopuszczalnych. Mogą one być zastosowane bezpośrednio jako leki lub w postaci odpowiednich preparatów do użytku dojelitowego lub pozajelitowego. W celu tworzenia odpowiednich preparatów miesza się substancję czynną z nieorganicznymi lub organicznymi materiałami pomocniczymi, obojętnymi pod względem farmakologicznym. Jako substancje pomocnicze stosuje się, na przykład do tabletek i drażetek: cukier mlekowy, skrobię, talk, kwas stearynowy, itd.; do preparatów iniekcyjnych: wodę, alkohole, glicerynę, oleje roślinne itd.; do czopków: oleje i woski naturalne lub utwardzone. Oprócz tego tak przygotowane mieszanki mogą zawierać odpowiednie środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające, ułatwiające rozpuszczanie, słodzące i barwiące oraz środki aromatyzujące itd.

Produkty wyjściowe o wzorze 2, oprócz tych, które zawierają drugorzędową grupę aminową ($R_4=H$), można wytwarzać w ten sposób, że 9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu-4-on poddaje się reakcji ze związkiem Grignard'a o wzorze 3, w którym R_1 , R_2 , R_3 mają wyżej podane znaczenie. Hal oznacza chlor, brom lub jod, a R_4 oprócz wodoru, ma wyżej podane znaczenie dla R_4 . Otrzymany produkt reakcji poddaje się hydrolizie do pochodnej 4-hydroksy-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu o wzorze 4, a następnie odszczepia wodę. Produkty wyjściowe o wzorze 2, w którym R_4 oznacza atom wodoru, można otrzymać ze związków o wzorze 2, w którym R_4 oznacza grupę metylową, w ten sposób, że poddaje się je reakcji z estrem kwasu chloromrówkowego o wzorze 5, w którym R_5 oznacza grupę alkilową lub aryloalkilową i utworzony związek o wzorze 6 zmydla w środowisku alkalicznym lub kwaśnym. Produkt wyjściowy wyodrębnia się z mieszaniny reakcyjnej w znany sposób i oczyszcza przez krystalizację, lub przez przeprowadzenie w odpowiednią sól.

Niżej podane przykłady wyjaśniają sposób według wynalazku nie ograniczając jednak jego zakresu. Wszystkie temperatury podane są w stopniach Celsjusza i są niekorygowane.

Przykład I. 4-(3-dwumetyloamino-propylo)-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen.

Do roztworu z 12,4 g chlorowodoru 4-(3-dwumetylo-amino-propylideno)-9-10-dwuhydro -4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu w 240 ml kwasu octowego lodowatego dodaje się 12,0 g czerwonego fosforu i 64 ml 56% kwasu jodowodorowego, po czym mieszaninę, stale mieszając, ogrzewa się do temperatury 120° w ciągu 15 minut.

Następnie mieszaninę reakcyjną przesącza się i przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 20% lu-

gu sodowym i w chlorku metylenu, warstwę organiczną oddziela, a warstwę wodną ekstrahuje jeszcze dwukrotnie chlorkiem metylenu. Połączone wyciągi chlorometylenowe wmywa się dwukrotnie 5% roztworem tiosiarczanu sodu, po czym jeszcze dwukrotnie wodą, suszy nad węglanem potasu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Do roztworu pozostałości w 35 ml acetonu dodaje się następnie obliczoną ilość chlorowodoru w acetonie i pozostawia roztwór do powolnego oziębienia do temperatury pokojowej. Wytrącony chlorowodorek odsącza się i krystalizuje z acetonu. Temperatura topnienia 158,5—160°.

Przykład II. 4-(3-dwumetyloamino-2-metylo-propylo)-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen.

Do roztworu z 1,0 g 4-(3-dwumetyloamino-2-metylo-propylideno)-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu w 18 ml lodowatego kwasu octowego dodaje się 0,9 g czerwonego fosforu i 5,2 ml 56% kwasu jodowodorowego, po czym mieszaninę, stale mieszając, ogrzewa do temperatury 120° w ciągu 10 minut. Następnie mieszaninę reakcyjną przesącza się i odparowuje przesącz pod zmniejszonym ciśnieniem. Do oleistej pozostałości dodaje się 20% ługu sodowego, otrzymany roztwór wytrząsa się z chlorkiem metylenu, warstwę organiczną oddziela, a warstwę wodną ekstrahuje jeszcze dwukrotnie chlorkiem metylenu. Połączone wyciągi chlorometylenowe wmywa się dwukrotnie 5% roztworem tiosiarczanu sodowego, po czym jeszcze dwukrotnie wodą, osusza nad węglanem potasu, oraz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Do roztworu pozostałości w acetonie dodaje się następnie obliczoną ilość roztworu chlorowodoru w acetonie i pozostawia do powolnego oziębienia do temperatury pokojowej. Wytrącony chlorowodorek (mieszanina diastereoizomerów) odsącza się i krystalizuje z izopropanolu. Temperatura topnienia wynosiła — 186,5—188,5° (rozkład).

Przykład III. 4-2-(1-metylo-2-piperydylo)-etylo-9,10-dwuhydro -4H - benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen.

Analogicznie do przykładów I i II otrzymuje się żądany związek przez ogrzewanie do temperatury 120° w ciągu 10 minut 1,0 g chlorowodoru 4-2-(1-metylo-2-piperydylo) - etylideno - 9,10 - dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu z 1,0 g czerwonego fosforu, z 5,6 ml 56% kwasu jodowodorowego i 20 ml kwasu octowego lodowatego. Chlorowodorek: mieszanina diastereoizomerów topnieje po przekrystalizowaniu z acetonu w temperaturze 208,5—210,5° (rozkład).

Przykład IV. 4-[3-(4-metylo-piperazynolo)-propylo]-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen.

Analogicznie do przykładów I i II otrzymuje się żądany związek przez ogrzewanie do temperatury 120° w ciągu 10 minut dwuchlorowodoru 4-3-(4-metylo-piperazynolo)-propylideno - 9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu z 1 g czerwonego fosforu, z 5,6 ml 56% kwasu jodowodorowego i 20 ml kwasu octowego lodowatego. Dwuwodoromaleinian wykryształizowuje się z mieszaniny metanolu i etanolu. Temperatura topnienia 170—

180° (rozkład). Stosowany jako materiał wyjściowy 4-3-(4-metylo-piperazyno)-propylideno-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen wytwarza się następująco:

a) Na 2,2 g magnezu, aktywowanego jodem nalewa się absolutnego czterohydrofuranu, po czym dodaje kilka kropel bromku etylenu. Po rozpoczęciu reakcji wkrapla się roztwór złożony z 14 g chlorku 3-(4-metylo-piperazynylo)-propylu w 10 ml absolutnego czterohydrofuranu w taki sposób, aby rozpuszczalnik wrzał. Po 6-godzinnym ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną wkrapla się w ciągu 15—20 minut roztwór z 2,2 g 9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5]-cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-onu w 20 ml absolutnego czterohydrofuranu i ogrzewa jeszcze w ciągu 15 minut do wrzenia. Po oziębieniu wlewa się mieszaninę reakcyjną do roztworu z 50 g chlorku amonu w 250 ml wody, dodaje 200 ml chloroformu, po czym całość sączy się przez ziemię okrzemkową o dużym stopniu czystości. Po oddzieleniu warstwy organicznej, warstwę wodną ekstrahuje się jeszcze dwukrotnie chloroformem, połączone wyciągi chloroformowe wymywa się znowu wodą, suszy nad siarczanem magnezu, po czym rozpuszczalnik odparowuje przy ciśnieniu 15 mm Hg. Pozostałość przekształtówuje się z heksanu. 4-hydroksy-4-3-(4-metylo-piperazynylo)-propylo-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] -cyklohepta [1,2-b] tiofen topnieje w temperaturze 151—152°.

b) 8 g otrzymanego związku, 160 ml kwasu octowego lodowatego i 60 ml stężonego kwasu solnego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, mieszaninę reakcyjną odparowuje się przy ciśnieniu 15 mm Hg, a pozostałość uciera się z 95% etanolem. Po kilku godzinach odsąca się wytrącony dwuchlorowodorek i przekształtówuje z mieszaniny etanolu i eteru. Dwuchlorowodorek 4-[3-(4-metylo-piperazynylo)-propylideno]-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu topnieje w temperaturze 262—264° (rozkład).

Przykład V. 4-(3-piperydino-propylo)-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen.

Analogicznie do przykładów I i II otrzymuje się żądany związek przez ogrzewanie do temperatury 120° w ciągu 10 minut 1 g chlorowodorku 4-(3-piperydino-propylideno)-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu z 1 g czerwonego fosforu, z 5,6 ml 56% kwasu jodowodorowego i 20 ml kwasu octowego lodowatego. Wodoroszczawian topnieje po przekształtowaniu z mieszaniny etanolu i metanolu w temperaturze 195—196,5° (rozkład).

Przykład VI. 4-[(1-metylo-3-piperydylo)-metylo]-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen.

Analogicznie do przykładów I i II otrzymuje się żądany związek przez ogrzewanie do temperatury 120° w ciągu 10 minut 2 g 4-[(1-metylo-3-piperydylo)-metyleno]-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu z 2 g czerwonego fosforu z 11 ml 56% kwasu jodowodorowego i 40 ml kwasu octowego lodowatego. Wodoroszczawian topnieje po przekształtowaniu z etanolu w temperaturze 205,5—208,5° (rozkład).

Przykład VII. 4-(3-metyloamino-propylo)-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen.

Do roztworu z 12,0 g chlorowodorku 4-(3-metyloamino-propylideno)-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu w 240 ml kwasu octowego lodowatego dodaje się 12,0 g czerwonego fosforu i 64 ml 56% kwasu jodowodorowego, po czym mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 minut. Następnie mieszaninę reakcyjną przesącza się, a przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 20% ługu sodowym i chlorku metylenu, warstwę ograniczoną oddziela się, a warstwę wodną ekstrahuje jeszcze dwukrotnie chlorkiem metylenu. Połączone wyciągi chlorometylenowe wymywa się dwukrotnie 5% roztworem tiosiarczanu sodowego, następnie jeszcze dwukrotnie wodą, suszy nad węglanem potasu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Do roztworu pozostałości w 20 ml etanolu dodaje się obliczoną ilość etanolowego roztworu kwasu solnego. Po pewnym czasie wykryształizowuje chlorowodorek, który przekryształizowuje się z etanolu. Temperatura topnienia: 210,5—212°.

Przykład VIII. 4-(3-metyloamino-2-metylo-propylo)-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen.

Mieszaninę złożoną z 0,7 g 4-(3-metyloamino-2-metylo-propylideno)-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu z 1,0 g czerwonego fosforu, z 5,6 ml 56% kwasu jodowodorowego i 20 ml kwasu octowego lodowatego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut, po czym sączy na gorąco i przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie do pozostałości dodaje się mieszaninę złożoną z 20 ml 20% ługu sodowego i 20 ml chlorku metylenu, oddziela się warstwę organiczną, warstwę wodną wytrząsa dwukrotnie z chlorkiem metylenu, po czym połączone wyciągi chlorometylenowe wymywa się dwukrotnie 5% roztworem tiosiarczanu sodu i dwukrotnie wodą. Po wysuszeniu nad siarczanem sodu rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Do roztworu pozostałości w 10 ml metanolu dodaje się następnie roztwór złożony z obliczonej ilości kwasu szczawiowego w etanolu. Wytrącony szczawian odsąca się i przekryształizowuje z mieszaniny metanolu i etanolu. Czysty wodoroszczawian topnieje w temperaturze 178—180° (rozkład). Stosowany jako substancja wyjściowa 4-(3-metyloamino-2-metylo-propylideno)-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen wytwarza się następująco:

a) do roztworu z 2,0 g estru etylowego kwasu chloromrówkowego w 15 ml absolutnego benzenu wkrapla się w temperaturze pokojowej w ciągu 15 minut roztwór z 1,8 g 4-(3-dwumetyloamino-2-metylo-propylideno)-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu w 15 ml absolutnego benzenu. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się, stale mieszając, jeszcze w ciągu dwóch godzin do wrzenia, wymywa po oziębieniu trzykrotnie 1n kwasem solnym, po czym jeszcze dwukrotnie wodą i suszy roztwór benzenowy nad siarczanem sodu. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się czysty 4-[3-(N-metylo-N-etoksy-

karbonyloamino) - 2 - metylo - propylideno] - 9,10 -
-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tio-
fen. $n_D^{25} = 1,5700$.

b) roztwór z 1,7 g 4-[3-(N-metylo-N-etoksykar-
bonyloamino)-2-metylo-propylideno] - 9,10 - dwu-
hydro - 4H - benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu
z 1,5 g wodorotlenku potasu i z 15 ml n-butanolu
ogrzewa się, stale mieszając, do wrzenia w ciągu
5 godzin w atmosferze azotu. Po oziębieniu do-
daje się 20 ml toluenu, po czym wymywa 5-krot-
nie wodą. Organiczny roztwór wytrząsa się na-
stępnie trzykrotnie z 2n kwasem winowym, roz-
twór kwasu winowego alkalizuje się podczas
chłodzenia ługiem sodowym i ekstrahuje chlor-
kiem metylenu. Wyciąg chlorometylenowy wy-
mywa się następnie wodą, suszy nad siarczanem
sodu i odparowuje rozpuszczalnik.

Chlorowodorek: do roztworu surowej zasady w
acetonie dodaje się obliczoną ilość acetonowego roz-
tworu kwasu chlorowodorowego, po pewnym cza-
sie odsącza się wytrącony chlorowodorek i prze-
krystalizowuje z acetonu. Chlorowodorek topnieje
w temperaturze 194—195,5° (rozkład).

Przykład IX. 4-[2-(2-piperydylo)-etylo]-9,10-
-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen.

Mieszaninę złożoną z 4,0 g 1-[2-(2-piperydylo)-
-etylideno]-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohep-
ta [1,2-b] tiofenu 1,0 g czerwonego fosforu, 5,6 ml
56% kwasu jodowodorowego i 20 ml kwasu octo-
wego lodowatego ogrzewa się do wrzenia w ciągu
10 minut. Z mieszaniną reakcyjną postępuje się da-
lej tak, jak to opisano w przykładzie II. Otrzy-
maną zasadę destyluje się w wysokiej próżni, przy
czym mieszanina diastereoizomerów przechodzi
przy ciśnieniu 0,08 mm Hg w temperaturze 165—
170° w postaci żółtawego oleju.

Chlorowodorek: do acetonowego roztworu prze-
destylowanej zasady dodaje się obliczoną ilość ace-
tonowego roztworu kwasu chlorowodorowego. Po
kilku godzinach odsącza się wytrącony chlorowo-
dorek i przekrystalizowuje z acetonu. Temperatura
topnienia wynosi — 164—169° (rozkład) (mieszanina
izomerów). Stosowany jako substancja wyjściowa
4-[2-(2-piperydylo)-etylideno] - 9,10 - dwuhydro-4H-
benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen, wytwarza się
następująco:

a) Do roztworu złożonego z 2,6 g estru etylo-
wego kwasu chloromrówkowego w 15 ml abso-
lutnego benzenu dodaje się roztwór z 2,5 g 4-[2-
-(1-metylo-2-piperydylo) - etylideno] - 9,10 - dwu-
hydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu
w 15 ml absolutnego benzenu i otrzymany roz-
twór pozostawia na 24 godziny w temperaturze
pokojowej. Następnie roztwór wymywa się trzy-
krotnie wodą i suszy nad siarczanem sodu. Po
odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się czy-
sty 4-[2-(1-etoksykarbonylo-2-piperydylo) - etyli-
deno]-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta
[1,2-b] tiofen. $n_D^{25} = 1,5772$.

b) Roztwór z 2,0 g 4-[2-(1-etoksykarbonylo-2-pi-
perydylo) - etylideno] - 9,10 - dwuhydro-4H-benzo
[4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu i 25 ml 48% kwa-
su bromowodorowego w 50 ml lodowatego kwa-
su octowego ogrzewa się w atmosferze azotu w

ciągu 20 minut do wrzenia. Po oziębieniu wlewa-
się roztwór reakcyjny do 250 ml wody z lodem,
alkalizuje silnie roztwór ługiem sodowym i wy-
trząsa trzykrotnie z chlorkiem etylenu. Wyciągi
organiczne wymywa się wodą, suszy nad siarcza-
nem sodu, a rozpuszczalnik odparowuje pod
zmniejszonym ciśnieniem.

Chlorowodorek: do roztworu pozostałości w izo-
propanolu dodaje się obliczoną ilość izopropano-
lowego roztworu kwasu chlorowodorowego. Wy-
trąconą sól odsącza się i przekrystalizowuje z izo-
propanolu. Chlorowodorek 4-[2-(2-piperydylo)-
-etylideno]-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklo-
hepta [1,2-b] tiofenu topnieje w temperaturze
244—247° (rozkład), (mieszanina diastereoizome-
rów).

Zastrzeżenia patentowe

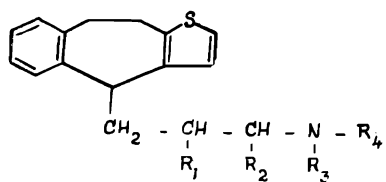
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 9,10-
-dwuhydro - 4H - benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b]
tiofenu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 ozna-
cza atom wodoru lub grupę metylową, R_2 ozna-
cza atom wodoru, R_3 — niższą grupę alkilową,
 R_4 — niższą grupę alkilową, albo też R_3 i R_4
razem z atomem azotu oznaczają grupę 1-pyro-
lidynylową, piperydynową lub 4-alkilo-pipera-
zynylową o niższej grupie alkilowej, albo też
 R_3 z R_1 oznaczają grupę dwumetylenową lub
trójmetylenową, lub też razem z R_2 oznaczają
grupę trójmetylenową lub czterometylenową,
przy czym pozostałe symbole R_1 i R_2 oznaczają
atomy wodoru, **znamienny tym**, że pochodną
9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b]
tiofenu o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 ,
 R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, poddaje-
się redukcji na gorąco jodowodorem i czerw-
nym fosforem, a produkt redukcji ewentualnie
przeprowadza w sól addycyjną z nieorganicz-
nym lub organicznym kwasem.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
4-(3-dwumetyloamino-propylideno) - 9,10-dwu-
hydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen
poddaje się redukcji na gorąco za pomocą jo-
dowodoru i czerwonego fosforu, a otrzymany
produkt reakcji ewentualnie przeprowadza się
w sól addycyjną z nieorganicznym lub orga-
nicznym kwasem.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
4-(3-metyloamino-propylideno) - 9,10-dwuhydro-
-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen pod-
daje się redukcji na gorąco czerwonym fosfo-
rem i jodowodorem, a produkt reakcji ewen-
tualnie przeprowadza się w sól addycyjną
z kwasem nieorganicznym lub organicznym.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
4-(3-dwumetyloamino - 2-metylo-propylideno)-
- 9,10 - dwuhydro - 4H - benzo [4,5] cyklohepta
[1,2-b] tiofen poddaje się redukcji na gorąco
czerwonym fosforem i jodowodorem, a produkt
reakcji przeprowadza się ewentualnie w sól
addycyjną z kwasem nieorganicznym lub orga-
nicznym.
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
4-[2-(1-metylo-2-piperydylo) - etylideno] - 9,10-
-dwuhydro - 4H - benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b]

tiofen poddaje się redukcji na gorąco czerwonym fosforem i jodowodorem, a produkt reakcji przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

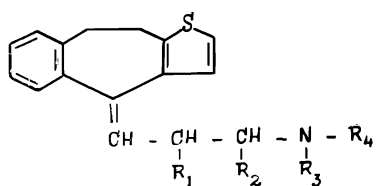
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 4-[3-(4-metylo-piperazynylo)-propylideno] -9,10-dwuhydro - 4H - benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen poddaje się redukcji na gorąco czerwonym fosforem i jodowodorem, a produkt reakcji przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 4-(3-piperydino-propylideno) - 9,10 - dwuhydro -4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen poddaje się redukcji na gorąco czerwonym fosforem i jodowodorem, a produkt reakcji przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z nieorganicznym i organicznym kwasem.
8. Sposób wytwarzania według zastrz. 1, **znamienny**

ny tym, że 4-[(1-metylo-3-piperydylo)-metyleno]-9,10-dwuhydro - 4H - benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen poddaje się redukcji na gorąco czerwonym fosforem i jodowodorem, a produkt reakcji przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

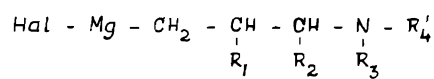
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 4-(4-metyloamino-2-metylo -propylideno) - 9,10-dwuhydro - 4H - benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen poddaje się redukcji na gorąco czerwonym fosforem i jodowodorem, a produkt reakcji przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.
10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 4-[2-(2-piperydylo)-etylideno] - 9,10-dwuhydro -4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen poddaje się redukcji na gorąco czerwonym fosforem i jodowodorem, a produkt reakcji przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.



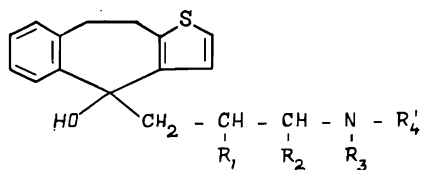
Wzór 1



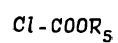
Wzór 2



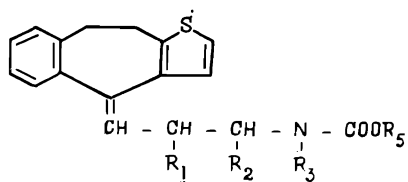
Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6