



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 10.VIII.1965 (P 110 432)

Pierwszeństwo: 11.VIII.1964 dla zastrz 1 i 2

Opublikowano: 24.II.1968

Kl. 12 q, 26

.MKP C 07 d

UKD

63/18

Współtwórcy wynalazku: dr Ernst Jucker, dr Anton Ebnöther, dr Jean-Michel Bastian, dr Erwin Rissi, dr Andre 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 R₁ oznacza atom wodoru lub grupę metylową R₂ — atom wodoru, każdy z symboli R₃ i R₄ oznacza niższą grupę alkilową lub łącznie z atomem azotu oznaczają grupę 1-pirolidynylową, piperidynową lub 4-alkilopiperazynylową o niższej grupie alkilowej, albo też R₃ razem z R₁ oznaczają grupę dwumetylenową lub trójmetylenową, lub też razem z R₂ oznaczają grupę trójmetylenową, lub czterometylenową, przy czym pozostałe symbole R₁ i R₂ oznaczają wodór. 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 R₁, R₂, R₃ i R₄ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się redukcji na gorąco za pomocą jodowodoru i czerwonego fosforu i otrzymany produkt redukcji ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.

Sposób według wynalazku korzystnie prowadzi się w następujący sposób. Roztwór związku o wzorze 2, na przykład 4-hydroksy-4-[3-dwumetyloamino-propylo]-9,10-dwuhydro-4H-benzo- [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu, lub 4-hydroksy-4-[3-/4-metylopiperazynylo/-propylo] -9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu w lodowatym kwasie octowym, ogrzewa się do temperatury

2

120° w ciągu 10—15 minut z czerwonym fosforem i z kwasem jodowodorowym. Po przesączeniu mieszaniny reakcyjnej i po odparowaniu przesącza rozpuszcza się pozostałość w obecności alkaliów, na przykład 20% ługu sodowego w rozpuszczalniku organicznym, korzystnie w chlorku metylenu.

Jod usuwa się z warstwy organicznej za pomocą tiosiarczanu sodowego, a żądany produkt końcowy wyodrębnia się w znany sposób i oczyszcza korzystnie przez przeprowadzenie w odpowiednią sól.

Najbardziej odpowiednimi 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. Odznaczają się one silnym działaniem, typowym dla związków przeciwdepresyjnych, które objawia się u zwierząt doświadczalnych między innymi w hamowaniu objawów wegetatywnych i motorycznych, wywołanych przez rezerpinę lub tetrabenazyne. Związki te potęgują działanie noradrenaliny i posiadają działanie antycholinergiczne skierowane przeważnie do układu centralnego. Właściwości uspokajająco-neuroleptyczne wykazują te związki tylko w stopniu umiarkowanym. Działanie przeciwde-

presyjne jest więc tak dalece specyficzne, że hamujące właściwości tych związków wcześniej ustępują.

Toksyczność produktów uzyskanych według wynalazku jest stosunkowo mała. Nowe związki mogą znaleźć zastosowanie dla leczenia zaburzeń neurotycznych i psychotycznych, przede wszystkim do leczenia stanów depresyjnych, mogą one również być użyte w terapii zaburzeń psychosomatycznych. Najlepiej jest podawać je w postaci rozpuszczalnych w wodzie soli, dobrze znoszonych pod względem fizjologicznym. Związki te mogą być stosowane bezpośrednio jako leki lub w odpowiednich formach preparatu do użytku jelitowego lub pozajelitowego. Dla wytworzenia odpowiednich form leku substancję czynną miesza się z nieorganicznymi lub organicznymi substancjami 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 utwardzane.

Poza tym, tak przygotowane mieszanki mogą zawierać odpowiednie środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające, ułatwiające rozpuszczanie, słodzące, aromatyzujące, barwiące itd.

Produkty wyjściowe o wzorze 2 stanowią nowe związki. Można je wytwarzać w ten sposób, że 9,10-dwuhydro-4H-benzo- [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on [opisany w „Angew. Chemie” 75, 524 (1963)] poddaje się reakcji z związkiem Grignarda o wzorze 3, w którym R₁ do R₄ mają takie same znaczenie jak symbole we wzorze 2, a Hal oznacza chlor, brom lub jod, po czym otrzymany produkt reakcji poddaje się hydrolizie.

W niżej podanych przykładach, które wyjaśniają wynalazek, nie ograniczając w żadnej mierze jego zakresu, wszystkie temperatury podane są w stopniach Celsjusza i są niekorygowane.

Przykład I. 4-/3-dwumetyloaminopropyl/-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen.

Do roztworu złożonego z 12,0 g 4-hydroksy-4-/3-dwumetyloaminopropyl/-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu w 180 ml lodowatego kwasu octowego 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% ługu sodowym i w chlorku metylenu, warstwę organiczną oddziela się, a warstwę wodną ekstrahuje jeszcze dwukrotnie chlorkiem metylenu. Połączone wyciągi chlormetylenowe wymywa się 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 chlo-

rowodorek odsącza się i wykryszalizowuje z acetonu. Temperatura topnienia 158,5—160°.

Przykład II. 4-/3-piperydyno-propyl/-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen.

Związek ten otrzymuje się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I przez ogrzanie w ciągu 10 minut 1,0 g 4-hydroksy-4-[3-piperydynopropyl/-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu 0,75 g czerwonego fosforu, 5,6 ml 56% kwasu jodowodorowego i 16 ml kwasu octowego lodowatego. Wodoroszczawian topnieje po przekryszalizowaniu z mieszaniny etanolu i metanolu w temperaturze 195—196,5° (rozkład).

Przykład III. 4-[3-/4-metylo-piperazylo/-propyl/-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen.

Związek ten otrzymuje się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I przez ogrzanie w ciągu 10 minut 1,3 g 4-hydroksy-4-[3-/4-metylo-piperazylo/-propyl/-9,10 - dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu, 1,0 g czerwonego fosforu, 5,6 ml 56% kwasu jodowodorowego i 20 ml kwasu octowego lodowatego.

Dwuwodoromaleinian topnieje w temperaturze 178—180° (rozkład).

Stosowany jako materiał wyjściowy 4-hydroksy-4-[3-/4-metylo-piperazylo/-propyl/-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen wytwarza się w następujący sposób:

Na 2,2 g magnezu aktywowanego jodem nalewa się absolutny czterohydrofuran, po czym dodaje się parę kropli bromku etylenu. Po rozpoczęciu się reakcji wkrapla się roztwór złożony z 14 g chlorku 3-/4-metylo-piperazylo/-propylu w 10 ml absolutnego czterohydrofuranu w taki sposób, aby rozpuszczalnik wrzał.

Po sześciogodzinnym ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną wkrapla się w ciągu 15—20 minut roztwór złożony z 8,2 g 9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on w 20 ml absolutnego czterohydrofuranu i ogrzewa do wrzenia jeszcze w ciągu 15 minut. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną wlewa się do roztworu złożonego z 50 g chlorku amonu w 250 ml wody, po czym dodaje 200 ml chloroformu i całość sączy przez ziemię okrzemkową o wysokim stopniu czystości. Po oddzieleniu warstwy organicznej warstwę wodną ekstrahuje się jeszcze dwukrotnie chloroformem, połączone wyciągi chloroformowe wymywa wodą, suszy nad siarczanem magnezu, po czym rozpuszczalnik odparowuje się przy ciśnieniu 15 mm Hg. Pozostałość przekryszalizowuje się z heksanu. Związek topnieje w temperaturze 151—152°.

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

Związek ten otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie I przez ogrzewanie w ciągu 15 minut 1,0 g 4-hydroksy-4-[1-metylo-3-piperydylo/-metylo]-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5]-cyklohepta [1,2-b] tiofenu, 1,0 g czerwonego fosforu, 5,6 ml 56% kwasu jodowodorowego i 20 ml kwasu octowego lodowatego. Wodoroszczawian topnieje po przekrysta-

lizowaniu z etanolu w temperaturze 205,5—208,5° (rozkład).

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

Związek ten otrzymuje się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, przez ogrzewanie w ciągu 10 minut 1 g 4-hydroksy-4-/3-dwumetyloamino-2-metylo-propylo/-9,10-dwuhydro - 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu, 1 g czerwonego fosforu, 5,6 ml 56% kwasu jodowodorowego i 20 ml kwasu octowego lodowatego. Chlorowodorek: (mieszanina diastereoizomerów) temperatura topnienia produktu wykrystalizowanego z izopropanolu 186,5—188,5° (rozkład).

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

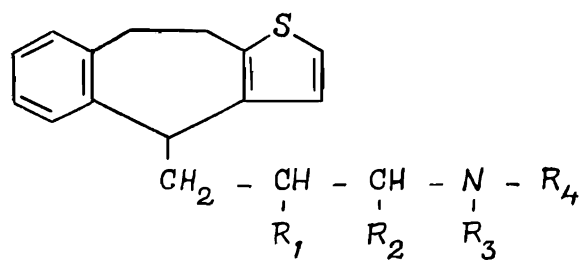
Związek ten otrzymuje się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I z 1 g 4-hydroksy-4-[2-/1-metylo-2-piperydylo/-etylo] -9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu, 1 g czerwonego fosforu, z 5,6 ml 56% kwasu jodowodorowego i z 20 ml kwasu octowego lodowatego. Chlorowodorek: (mieszanina diastereoizomerów) topnieje po przekrystalizowaniu z acetonu w temperaturze 208,5 do 210,5° (rozkład).

Zastrzeżenia patentowe

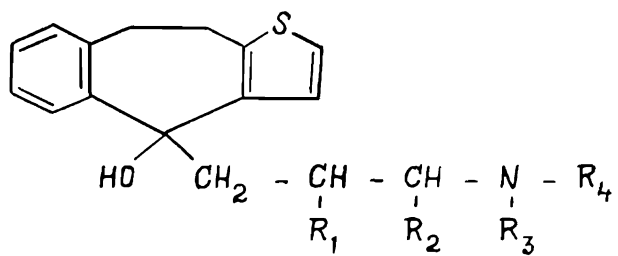
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R₂ oznacza atom wodoru, R₃ i R₄ niezależnie od siebie oznaczają niższą grupę alkilową albo też R₃ i R₄ razem z atomem azotu oznaczają grupę 1-pyrolidenową, piperydenową, lub 4-alkilopiperazynyliową, o niższej grupie alkilowej albo też R₃ razem z R₁ oznaczają grupę dwumetylenową lub trójmetylenową, lub razem z R₂ oznaczają grupę trójmetylenową lub grupę czterometylenową, przy czym pozostałe symbole R₁ i R₂ 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 R₁, R₂, R₃ i R₄ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się redukcji na gorąco za pomocą jodowodoru i czerwonego fosforu i pro-

dukt redukcji ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym i organicznym.

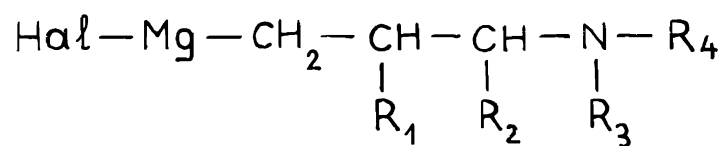
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 4-hydroksy-4-/3-dwumetyloaminopropylo/-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen poddaje się redukcji na gorąco za pomocą jodowodoru i czerwonego fosforu i produkt redukcji ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym i organicznym.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 4-hydroksy-4-/3-piperydyno-propylo/-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen poddaje się redukcji na gorąco za pomocą jodowodoru i czerwonego fosforu i produkt redukcji ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym i organicznym.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 4-hydroksy-4-[3-/4-metylo-piperazynylo/-propylo]-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen poddaje się redukcji na gorąco za pomocą jodowodoru i czerwonego fosforu i produkt redukcji ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym i organicznym.
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 4-hydroksy-4-[1-metylo-3-piperydylo/-metylo] -9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen poddaje się redukcji na gorąco za pomocą jodowodoru i czerwonego fosforu i produkt redukcji ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym i organicznym.
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 4 - hydroksy-4- /3-dwumetyloamino-2-metylo-propylo/-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen poddaje się redukcji na gorąco za pomocą jodowodoru i czerwonego fosforu i produkt redukcji ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym i organicznym.
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 4-hydroksy-4-[2-/1-metylo-2-piperydylo/-etylo]-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen poddaje się redukcji na gorąco za pomocą jodowodoru i czerwonego fosforu i produkt redukcji ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym i organicznym.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3