



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 16. XII. 1964 (P 106 648)

Pierwszeństwo: 20. XII. 1963 dla zastrz. 2, 4—6
12. X. 1964 dla zastrz. 3,
7—9 Szwajcaria

Opublikowano: 5. II. 1968

Kl. 12 q, 26

MKP C 07 d 1

UKD

63/18

Współtwórcy wynalazku: dr Ernst Jucker, dr Anton Ebnöther, dr Jeach-
-Michel Bastian, dr Erwin Russi, dr Andre

Stoll

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 4H-benzo(4,5)cyklohepta (1,2-b)tiofenu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych 4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofenu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru lub niższe grupy alkilowe, R_3 i R_4 oznaczają niższą grupę alkilową, lub też reszta o wzorze 5 oznacza grupę pirolidynową, piperidynową, morfolinową, piperazynową, 4-metylopiperazynową lub niższą grupę 4-hydroksyalkilopiperazynową, albo R_4 oznacza niższą grupę alkilową, a R_3 i R_1 tworzą razem grupę dwu- lub trójmetylenową, albo R_3 z R_2 tworzą razem grupę trój- lub czterometylenową, przy czym podstawniki R_2 i R_1 oznaczają każdorazowo atomy wodoru, R_5 — atom chlorowca lub niższą grupę alkoksylową, a Z oznacza grupę $-\text{CH}=\text{CH}-$ lub $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Według wynalazku otrzymuje się nowe związki o ogólnym wzorze 1 w ten sposób, że pochodną 4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-onu o ogólnym wzorze 2, w którym R_5 i Z mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z magnezooorganicznym związkiem chlorowcowym o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenia, Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu, R'_3 i R'_4 oznaczają niższą grupę alkilową, albo reszta o wzorze 6 oznacza grupę pirolidynową, piperidynową, morfolinową lub 4-metylopiperazynową, albo R'_4 oznacza niższą grupę alkilową, a R'_3 i R'_1 tworzą grupę trój- lub czterometylenową, przy czym podstawniki R_2 i R_1 oznaczają ka-

2

żdrazowo atomy wodoru, produkt reakcji hydrolizuje się do pochodnej 4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-olu o ogólnym wzorze 4, od której następnie odszczepia się wodę i otrzymany związek ewentualnie przeprowadza w jego sole addycyjne z kwasami.

Korzystnie jest, jeżeli w sposobie według wynalazku roztwór pochodnej 4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-onu o ogólnym wzorze 2 w odpowiednim absolutnym organicznym rozpuszczalniku, najlepiej czterohydrofuranie lub eterze dwuetylowym, wkrapla się do rozpuszczonego w tym samym rozpuszczalniku magnezooorganicznego związku chlorowcowego o ogólnym wzorze 3 i mieszaninę miesza jeszcze przez 15—30 minut, korzystnie ogrzewając ją przy tym. Jako substancje wyjściowe o wzorze 2 można stosować np. 6-chloro- lub 7-chloro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on, 6-chloro- lub 7-chloro-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on, 6-metoksy- lub 7-metoksy-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on, 6-metoksy- lub 7-metoksy-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on lub odpowiednie pochodne etoksyłowe, propoksyłowe lub izopropoksyłowe.

Jako magnezooorganiczne chlorowcowe związki można przykładowo zastosować: haloideki 3-dwu-alkiloaminopropylo-magnezowe takie jak haloideki 3-dwumetylo- lub 3-dwuetyloaminopropylo-

magnezowe, haloidki 3-dwumetyloamino-2-metylopropylomagnezowe, haloidki pirolidyno-, piperidyno-, morfolino- lub N-alkilopiperazynopropylomagnezowe, haloidki 1-alkilopirolidylo-(3)- lub 1-alkilopiperidylo-(3)-metylomagnezowe, haloidki 1-alkilopirolidylo-(2)- lub 1-alkilopiperidylo-(2)-etylomagnezowe, przy czym jako haloidki wchodzi w rachubę chlorki, bromki, lub jodki, a jako reszty alkilowe grupa metylowa, etylowa lub izopropylowa.

Produkt reakcji hydrolizuje się następnie na zimno za pomocą wodnego roztworu chlorku amonowego i ekstrahuje rozpuszczalnikiem organicznym nie mieszącym się z wodą, korzystnie chlorkiem metylenu, eterem dwuetylowym lub benzenem. Otrzymaną jako produkt przejściowy pochodną 4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-olu o ogólnym wzorze 4 oczyszcza się przez krystalizację i ewentualnie przeprowadza w sole z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, albo przerabia bezpośrednio dalej.

Ze związków o ogólnym wzorze 4 można przez działanie odpowiednimi środkami odszczepiającymi wodę otrzymywać związki o ogólnym wzorze 1. Jako środki odszczepiające wodę można stosować na przykład kwasy mineralne, silne kwasy organiczne, bezwodnik kwasu octowego, chlorek tionylu lub tlenochlorek fosforu. Związki o ogólnym wzorze 1 przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami w znany sposób przez traktowanie kwasami organicznymi lub nieorganicznymi. Najodpowiedniejszymi pod względem terapeutycznym solami są na przykład chlorowodorki, bromowodorki, fosforany, siarczany, octany, maloniany, fumarany, maleiniany, winiany, jabłczany, sześciowodorobenzoesany lub p-toluenosulfoniany.

Według jednego z wariantów postępowania dochodzi się do produktów końcowych o ogólnym wzorze 1, w którym reszta o wzorze 5 oznacza resztę 1-piperazynową, w ten sposób, że otrzymany w wyżej opisany sposób związek, w którym reszta o wzorze 6 oznacza resztę 4-metylo-1-piperazynową, zadaje się estrem alkilowym kwasu chloromrówkowego i od powstałej pochodnej 4-alkoksykarbonylopiperazynowej odszczepia się hydrolitycznie grupę alkoksykarbonylową.

W praktyce reakcję tę prowadzi się następująco: Podstawiony w pozycji 6- lub 7- przez chlorowec lub niższą grupę alkoksylową 4-[3-(4-metylopiperazyno)-propylideno]-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen lub jego pochodną 9,10-dwuwodorową, rozpuszczoną w obojętnym bezwodnym organicznym rozpuszczalniku, jak na przykład w absolutnym benzenie lub w absolutnym toluenie, zadaje się estrem alkilowym kwasu chloromrówkowego i od wyizolowanej, ewentualnie przez krystalizację oczyszczonej pochodnej 4-[3-(4-alkoksykarbonylopiperazyno)-propylideno]-wujj odszczepia się grupę alkoksykarbonylową przez ogrzewanie w alkalicznoalkoholowym roztworze, korzystnie wodorotlenkiem potasowym w n-butanolu lub przez ogrzewanie z kwasami mineralnymi. Otrzymany związek wyodrębnia się w znany sposób i oczyszcza.

Z tak otrzymanych pochodnych piperazynopropylidenowych można otrzymywać w dalszym ciągu procesy przez reakcję z środkiem, wprowadzającym grupę hydroksyalkilową, produkty końcowe o ogólnym wzorze 1, w którym reszta o wzorze 5 oznacza niższą grupę 4-hydroksyalkilo-1-piperazynową. Na przykład podstawiony w pozycji 6- lub 7- chlorowcem lub niższą grupą alkoksylową 4-[3-(piperazyno)-propylideno]-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen lub jego pochodną 9,10-dwuwodorową zadaje się tlenkiem alkilenu, na przykład tlenkiem etylenu lub tlenkiem propylenu w absolutnym etanolu, lub ogrzewa ten związek z chloro-, bromo-, lub jodoalkanolem w obecności środka wiążącego kwas, na przykład z chloropropanolem w obecności węgla alkalicznego.

Tak otrzymane związki o ogólnym wzorze 1 można przeprowadzać w ich sole addycyjne z kwasami w znany sposób przez działanie kwasami organicznymi lub nieorganicznymi. Najodpowiedniejszymi solami są, na przykład chlorowodorki, bromowodorki, fosforany, siarczany, octany, maloniany, fumarany, maleiniany, winiany, jabłczany, sześciowodorobenzoesany lub p-toluenosulfoniany.

Związki o wzorze 1 odznaczają się silnym działaniem neuroleptycznym i sedatywnym przy niewielkiej toksyczności. Hamują one aktywność motoryczną, spontaniczną i zwiększoną przez podanie amfetaminy jak również warunkowe reakcje ucieczki i różne reakcje emocjonalne u zwierząt doświadczalnych. W wyższych dawkach związki te wywołują stan kataleptyczny. Wskutek działania neuroleptycznego znajdują zastosowanie w terapii różnych schorzeń psychicznych, na przykład psychoz i neuroz. Posiadają one również działanie antycholinergiczne i potęgują działanie noradrenaliny, co umożliwia ich zastosowanie w leczeniu stanów depresji. Wymienione związki podaje się najlepiej w postaci ich farmaceutycznie dopuszczalnych, rozpuszczalnych w wodzie soli.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można stosować bezpośrednio lub w odpowiednich formach leku do użytku doustnego lub pozajelitowego. Celem otrzymania odpowiednich postaci leku przerabia się je z nieorganicznymi lub organicznymi, farmakologicznie obojętnymi środkami pomocniczymi. Jako środki 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 — naturalne lub uwodornione oleje i woski itd. Poza tym preparaty mogą zawierać odpowiednie środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające, ułatwiające rozpuszczanie, słodzące, barwiące, aromatyzujące itd.

Pochodne 4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-onu oraz ich pochodne 9,10-dwuwodorowe o ogólnym wzorze 2 są nowe i mogą być otrzymane w następujący sposób, który również stanowi część wynalazku:

O-ftalid podstawiony w pozycji 5 lub 6 przez atom wodoru lub niższą grupę alkoksylową ogrzewa się przez kilka godzin w obojętnym organicznym rozpuszczalniku, korzystnie w czterochlorku węgla, z N-bromosukcynimidem w obecności katalitycznych ilości nadtlenu dwubenzoilu i ogrzewa powstałą pochodną 3-bromoftalidu z wodą, przy czym powstaje odpowiednia pochodna kwasu aldehydoftalowego. Następnie kondensuje się pochodną kwasu aldehydoftalowego w odpowiednim bezwodnym organicznym rozpuszczalniku i w obecności alkalicznego środka kondensującego z fosfonianem 2-tienylo-dwuetylowym, redukuje otrzymaną pochodną kwasu 2-[2-(2-tienylo)-winylo]-benzoesowego do pochodnej kwasu 2-[2-(2-tienylo)-etylo]-benzoesowego i poddaje ją wewnątrzcząsteczkowemu zamknięciu pierścienia, przy czym otrzymuje się pochodną 9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]-tiofen-4-onu.

Jako środek redukujący można zastosować amalgamat sodowy w uwodnionym alkoholu, a jako środek kondensujący do zamknięcia pierścienia — kwas polifosforowy.

Jeżeli jako produkty wyjściowe o wzorze 2 požądane są związki nieuwodornione w pozycji 9, 10, to można wprowadzić wiązanie podwójne, na przykład w sposób następujący: wyżej otrzymaną pochodną 9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta [1,2-b]tiofen-4-onu ogrzewa się z imidem kwasu N-bromobursztynowego w absolutnym czterochlorku węgla i w obecności katalitycznych ilości nadtlenu dwubenzoilu, a następnie ogrzewa otrzymany produkt reakcji z trójalkiloaminą. Požadany związek wyjściowy wyodrębnia się w znany sposób i oczyszcza.

W następujących przykładach, które wyjaśniają wykonanie sposobu według wynalazku, jednak nie ograniczają jego zakresu, podano wszystkie temperatury w stopniach Celsjusza. Nie są one korygowane.

Przykład I. a) 6-chloro-4-(3-dwumetyloaminopropylideno)-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-ol.

1,1 g magnezu aktywowanego jodem zalewa się 10 ml absolutnego czterohydrofuranu i zadaje kilkoma kroplami bromku etylenu. Po rozpoczęciu reakcji wkrapla się roztwór 5,4 g chlorku 3-dwumetyloaminopropylowego w 10 ml absolutnego czterohydrofuranu tak, żeby rozpuszczalnik wrzał i ogrzewa mieszaninę jeszcze w ciągu 1 godziny. Następnie wkrapla się w temperaturze 20° w ciągu 15 minut roztwór 4,8 g 6-chloro-9,10-dwuwodoro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b]tiofen-4-onu w 10 ml absolutnego czterohydrofuranu i ogrzewa mieszaninę do wrzenia jeszcze w ciągu 15 minut. Oziębioną mieszaninę reakcyjną wlewa się następnie do 50 ml nasyconego wodnego roztworu chlorku amonowego, dodaje 150 ml eteru i sączy całość przez bardzo czystą ziemię okrzemkową. Po oddzieleniu fazy organicznej wytrząsa się fazę wodną jeszcze dwa razy z eterem, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje w próżni. Oleistą pozostałość krystalizuje się z etanolu,

oczyszczając roztwór węglem zwierzęcym. Temperatura topnienia 140,5—141,5°.

b) 6-chloro-4-(3-dwumetyloaminopropylideno)-9,10-dwuwodoro-4H-benzo [4,5] cyklohepta[1,2-b]tiofen.

5 g 6-chloro-4-(3-dwumetyloaminopropylideno)-9,10-dwuwodoro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-olu ogrzewa się w mieszaninie 75 ml kwasu octowego lodowatego i 30 ml stężonego kwasu solnego w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną, mieszaninę reakcyjną odparowuje potem przy ciśnieniu 15 mm Hg do połowy, rozcieńcza 600 ml wody i alkalizuje silnie ługiem sodowym. Wodny alkaliczny roztwór ekstrahuje się następnie trzy razy chlorkiem metylenu, połączone wyciągi chlorku metylenu przemycza wodą i suszy nad siarczanem magnezowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika krystalizuje się oleista pozostałość z ligroiny (temperatura wrzenia 70—80°). 6-chloro-4-(3-dwumetyloaminopropylideno)-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen topnieje w temperaturze 106—107°.

Chlorowodorek: Roztwór zasady w izopropanolu zadaje się obliczoną ilością izopropanolowego roztworu kwasu chlorowodorowego i odparowuje mieszaninę reakcyjną do połowy. Po kilku godzinach odsąca się wytrącony chlorowodorek i krystalizuje go z izopropanolu. Temperatura topnienia 261—263° (z rozkładem).

Stosowany jako produkt wyjściowy 6-chloro-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on otrzymuje się następująco:

Kwas 5-chloroaldehydoftalowy.

Mieszaninę 60 g 6-chloroftalidu, 61,5 g N-bromosukcynimidu i 0,15 g nadtlenu benzoilu ogrzewa się do wrzenia w 4000 ml bezwodnego czterochlorku węgla podczas mieszania w ciągu 22 godzin. Gorący roztwór sączy się i odparowuje przesącz przy ciśnieniu 15 mm Hg. Surowy 3-bromo-6-chloroftalid ogrzewa się następnie z 400 ml wody w ciągu 8 godzin do temperatury 100° i sączy roztwór przez bardzo czystą ziemię okrzemkową. Po ochłodzeniu odsąca się wytrącony kwas, ogrzewa ziemię okrzemkową jeszcze w ciągu kilku godzin z ługami macierzystymi do wrzenia, sączy na gorąco i odparowuje roztwór pod zmniejszonym ciśnieniem do mniejszej objętości, przy czym otrzymuje się dalszą porcję kwasu. Po wysuszeniu w próżni w temperaturze 90° kwas topnieje w temperaturze 136—138°.

Kwas 5-chloro-2-[2-(2-tienylo)-winylo]-benzoesowy.

Do zawiesiny 45,6 g metanolanu sodu w 135 ml dwumetyloformamidu wkrapla się 1—2 ml roztworu 70 g kwasu 5-chloroaldehydoftalowego i 89 g fosfonianu 2-tienyłodwuetylowego w 135 ml dwumetyloformamidu, przy czym mieszanina ogrzewa się do temperatury 35—40°. Następnie kolbę wkłada się do łaźni lodowej i wkrapla bardzo szybko cały roztwór kwasu 5-chloroaldehydoftalowego i fosfonianu 2-tienyłodwuetylowego, żeby temperatura wewnętrzna pozostała przy 35—40°. Następnie miesza się mieszaninę reakcyjną w temperaturze pokojowej jeszcze w ciągu 30 mi-

nut. Podczas dobrego chłodzenia zadaje się roztwór reakcyjny w temperaturze 10–15° powoli 4300 ml wody i wytrząsa z 300 ml benzenu. Wodny roztwór zakwasza się następnie ostrożnie w temperaturze 10–15° 2 n kwasem solnym do wartości pH 3–4. Po kilku godzinach odsącza się wydzielony kwas i suszy. Temperatura topnienia 152–153° (z benzenu).

Kwas 5-chloro-2-[2-(2-tienylo)-etylo]-benzoesowy.

18,8 g sodu topi się pod bezwodnym toluenem, po czym wkrapla się podczas częstego mieszania 1250 g czystej rtęci tak, żeby toluen wrzał. Następnie ogrzewa się mieszaninę podczas mieszania do temperatury 120–140° i po oddestylowaniu całego toluenu chłodzi się do temperatury 60°. Jednorodny amalgamat zalewa się roztworem 50 g kwasu 5-chloro-2-[2-(2-tienylo)-winylo]-benzoesowego w 350 ml 95% etanolu i wytrząsa mieszaninę energicznie w ciągu 1 1/2–2 godzin. Następnie oddziela się rtęć, przemycza trzy razy etanolem i rozcieńcza połączone etanolowe roztwory 5000 ml wody. Roztwór sączy się przez bardzo czystą ziemię okrzemkową i zakwasza powoli 2 n kwasem solnym podczas mieszania i chłodzenia do wartości pH 1. Po kilku godzinach odsącza się wydzielony kwas i krystalizuje z etanolu. Temperatura topnienia 134–135°.

6-chloro-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta-[1,2-b]tiofen-4-on.

90 ml 84% kwasu fosforowego i 126 g pięciotlenku fosforu miesza się w temperaturze 125–130° w ciągu 30 minut. Następnie dodaje się w tej temperaturze 30 g drobno sproszkowanego kwasu 5-chloro-2-[2-(2-tienylo)-etylo]-benzoesowego podczas 30 minut. Mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny w temperaturze 125–130°, wlewa do 1500 ml lodowatej wody, sączy roztwór przez bardzo czystą ziemię okrzemkową i ekstrahuje trzy razy chlorkiem metylenu. Fazę organiczną przemycza się 2 n roztworem węgla sodowego i następnie wodą, suszy nad siarczanem magnezowym, odparowuje rozpuszczalnik i destyluje pozostałość w wysokiej próżni, przy czym 6-chloro-9,10-dwuwodoro-4H-benzo-[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on destyluje jako olej w temperaturze 185–195° przy ciśnieniu 0,1 mm Hg i krystalizuje. Temperatura topnienia 107–108° (z eteru).

Przykład II. a) 6-chloro-4-[3-(4-metylopi-perazyno)-propylo]-9,10-dwuwodoro-4H-benzo [4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-ol.

Analogicznie jak w przykładzie I pod a) otrzymuje się ten związek z 7,9 g 4-metylo-1-(3-chloropropylo)-piperazyny, 1,1 g magnezu i 4,8 g 6-chloro-9,10-dwuwodoro-4H-benzo [4,5]cyklohepta [1,2-b]tiofen-4-onu w 30 ml czterohydrofuranu. Temperatura topnienia 178–179° (z etanolu).

b) 6-chloro-4-[3-(4-metylopi-perazyno)-propylidenol]-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen.

Analogicznie jak opisano w przykładzie I pod b) otrzymuje się ten związek przez ogrzewanie

3,5 g wyżej otrzymanego połączenia w mieszaninie 50 ml kwasu octowego lodowatego i 20 ml stężonego kwasu solnego.

Dwuchlorowodorek: otrzymuje się przez zadanie etanolowego roztworu zasady obliczoną ilością etanolowego roztworu kwasu chlorowodorowego. Temperatura topnienia 260–262° (z rozkładem) z etanolu.

Przykład III. Analogicznie jak opisano w przykładzie I pod a i b) otrzymuje się 7-chloro-4-[2-(1-metylo-2-piperydylo)-etylo]-9,10-dwuwodoro-4H-benzo [4,5]cyklohepta-[1,2-b]tiofen-4-ol z 7,43 g 2-(1-metylo-2-piperydylo)-1-chloroetanu, 1,1 g magnezu i 4,97 g 7-chloro-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-onu w 30 ml absolutnego czterohydrofuranu. Przez ogrzewanie w mieszaninie 76 g kwasu octowego lodowatego i 31 ml stężonego kwasu solnego odszczepia się 1 mol wody, przy czym otrzymuje się 7-chloro-4-[2-(1-metylo-2-piperydylo)-etylideno]-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen. Temperatura topnienia 126–127° (z etanolu).

Stosowany jako produkt wyjściowy 7-chloro-9,10-dwuwodoro-4H-benzo [4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on otrzymuje się następująco:

3-bromo-5-chloroftalid.

Mieszaninę 72,5 g 5-chloroftalidu, 76,6 g N-bromosukcynimidu i 0,25 g nadtlenu dwubenzolu ogrzewa się do wrzenia w 4300 ml absolutnego czterochloru węgla podczas mieszania w ciągu 22 godzin. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej sączy się i odparowuje przesącz do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°. Z krystalicznej pozostałości otrzymuje się po przekrystalizowaniu z acetonu czysty 3-bromo-5-chloroftalid o temperaturze topnienia 108–110°.

Kwas 4-chloroaldehydoftalowy,

59,1 g 3-bromo-5-chloroftalidu zawiesza się w 600 ml wody i ogrzewa zawiesinę podczas starannego mieszania w ciągu 8 godzin do temperatury 100°. Następnie chłodzi się do temperatury 0°, odsącza kwas 4-chloroaldehydoftalowy i przemycza lodową wodą aż do zubożenia. Bez dalszego oczyszczania otrzymuje się czysty kwas 4-chloroaldehydoftalowy o temperaturze topnienia 184–186°.

Kwas 4-chloro-4-[2-(2-tienylo)-winylo]-benzoesowy.

Zawiesinę suchego metanolanu sodu, otrzymanego z 10,4 g sodu w 110 ml dwumetyloformamidu, zadaje się podczas starannego mieszania kroplami roztworem mieszaniny 36,9 g kwasu 4-chloroaldehydoftalowego i 47 g fosfonianu 2-tienyldwuetylowego w 130 ml dwumetyloformamidu. Szybkość wkraplania reguluje się tak, żeby temperatura wewnętrzna wynosiła stale 35–45°. Następnie miesza się jeszcze w ciągu 15 minut w temperaturze pokojowej i wlewa następnie do 6000 ml wody. Alkaliczny wodny roztwór zakwasza się ostrożnie rozcieńczonym kwasem solnym do wartości pH 3. Wytrąconą substancję odsącza się i po przekrystalizowaniu surowego etanolu

otrzymuje się czysty kwas 4-chloro-2-[2-(2-tienylo)-winylo]-benzoesowy o temperaturze topnienia 198—200°.

Kwas 4-chloro-2-[2-(2-tienylo)-etylo]-benzoesowy.

Amalgamat sodowy otrzymany z 7 g sodu i 520 g rtęci, zadaje się w temperaturze 50° zawiesiną 18,5 g kwasu 4-chloro-2-[2-(2-tienylo)-winylo]-benzoesowego w 35 ml 95% etanolu w jednej porcji. Następnie miesza się w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej i oddziela etanolowy roztwór produktu reakcji od rtęci, odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 60° i rozpuszcza pozostałość w 1000 ml wody. Roztwór sący się i zakwasza przesącz stężonym kwasem solnym. Produkt reakcji ekstrahuje się eterem, wyciągi suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 30°. Krystaliczną pozostałość przekrystalizowuje się z etanolu. Otrzymuje się czysty kwas 4-chloro-2-[2-(2-tienylo)-etylo]-benzoesowy o temperaturze topnienia 127—128°.

7-chloro-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta-[1,2-b]tiofen-4-on.

104 g pięciotlenku fosforu i 74 ml 80% kwasu fosforowego miesza się i ogrzewa mieszaninę podczas mieszania w ciągu 30 minut do temperatury 140°. W tej samej temperaturze dodaje się następnie 25,7 g kwasu 4-chloro-2-[2-(2-tienylo)-etylo]-benzoesowego i miesza w ciągu dalszych 3 godzin w temperaturze 140°. Następnie wlewa się jeszcze gorącą mieszaninę reakcyjną do 1400 ml wody. Ekstrahuje się kilka razy eterem, suszy połączone wyciągi nad siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 30°. Gęstą pozostałość destyluje się na łaźni powietrznej pod silnie zmniejszonym ciśnieniem. Temperatura wrzenia 170—180° przy ciśnieniu 0,1 mm Hg. Destylat krystalizuje się z mieszaniny eteru metylowego i eteru naftowego. Czysty 7-chloro-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on topnieje w temperaturze 63—64°.

Przykład IV. a) 7-chloro-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-ol.

Związek ten otrzymuje się w wyżej opisany sposób z 9 g chlorku 3-dwumetyloaminopropylowego, 1,71 g magnezu i 8 g 7-chloro-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-onu w 50 ml absolutnego czterohydrofuranu. Temperatura topnienia 140—142° z etanolu.

b) 7-chloro-4-(3-dwumetyloaminopropylideno)-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen.

Z 9 g substancji otrzymanej sposobem opisanym pod a) otrzymuje się ten związek przez ogrzewanie w 90 ml kwasu octowego lodowatego i 36 ml stężonego kwasu solnego. Temperatura wrzenia 140—150° przy ciśnieniu 0,1 mm Hg. Chlorowodorek: Zasadę rozpuszcza się w etanolu, zadaje roztwór obliczoną ilością etanolowego roztworu kwasu chlorowodorowego, odparowuje

do sucha i krystalizuje z mieszaniny acetonu i eteru. Temperatura topnienia 200—201° (z rozkładem).

Przykład V. Analogicznie jak w przykładzie I pod a) z 13,7 g 4-metylo-1-(3-chloropropyl)-piperazyny, 1,78 g magnezu i 8,4 g 7-chloro-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-onu w 50 ml absolutnego czterohydrofuranu otrzymuje się 7-chloro-4-[3-(4-metylopiperazyno)-propyl]-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-ol. Przez ogrzanie z mieszaniną 112 ml kwasu octowego lodowatego i 45 ml stężonego kwasu solnego odszczepia się 1 mol wody, przy czym otrzymuje się 7-chloro-4-[3-(4-metylopiperazyno)-propylideno]-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen.

Dwuchlorowodorek: Etanolowy roztwór zasady zadaje się obliczoną ilością etanolowego roztworu kwasu solnego. Temperatura topnienia 226—231° (z rozkładem).

Przykład VI. a) 7-chloro-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-ol.

Związek Grignarda, otrzymany z 10,55 g chlorku 3-dwumetyloaminopropylowego i 1,99 g aktywowanego magnezu w 55 ml absolutnego czterohydrofuranu zadaje się podczas mieszania kroplami roztworem 9,3 g 7-chloro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-onu w 155 ml absolutnego czterohydrofuranu. Następnie miesza się w ciągu 20 minut w temperaturze 90° i wlewa mieszaninę reakcyjną do roztworu 31 g chlorku amonowego w 210 ml wody, ekstrahuje kilka razy eterem, suszy połączone wyciągi nad siarczanem sodowym i odparowuje mieszaninę reakcyjną przy ciśnieniu 15 mm Hg. Gęsta pozostałość krystalizuje po roztarciu z eterem. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje się pożądaną związek o temperaturze topnienia 143—145°C.

b) 7-chloro-4-(3-dwumetyloaminopropylideno)-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen.

Roztwór 6,6 g 7-chloro-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-olu ogrzewa się do wrzenia w mieszaninie 66 ml kwasu octowego lodowatego i 26,4 ml stężonego kwasu solnego w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną i następnie zagęszcza do małej objętości przy ciśnieniu 15 mm Hg, alkalizuje 2 n roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje kilkakrotnie chloroformem. Połączone wyciągi przemycywa się wodą do zobojętnienia, suszy nad siarczanem sodowym i następnie odparowuje do sucha przy ciśnieniu 15 mm Hg. Surowy 7-chloro-4-(3-dwumetyloaminopropylideno)-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen destyluje się w wysokiej próżni, w temperaturze łaźni powietrznej 180—200°. Fosforan: Roztwór czystej zasady w acetonie zadaje się obliczoną ilością 1 n kwasu fosforowego, następnie odparowuje do sucha i krystalizuje pozostałość z mieszaniny etanol-aceton. Czysty fosforan topnieje w temperaturze 187—192° (z rozkładem).

Zastosowany jako produkt wyjściowy 7-chloro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on otrzy-

muje się następująco: Mieszaninę 24,8 g 7-chloro-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-onu (otrzymywanie opisano na końcu przykładu III), 17,8 g N-bromosukcynimidu i 50 mg nadtlenu dwubenzolu w 2500 ml absolutnego czterochloru węgla ogrzewa się w ciągu 22 godzin do temperatury 100° podczas mieszania. Po ochłodzeniu się mieszaniny reakcyjnej, sący się i odparowuje przesąc pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50° do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w 250 ml trójetyloaminy i ogrzewa roztwór do wrzenia w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną odparowuje następnie do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i rozpuszcza pozostałość w 200 ml 2 n kwasu solnego. Ekstrahuje się kilka razy chlorkiem metylenu, przemywa połączone wyciągi wodą do zobojętnienia i po osuszeniu nad siarczanem sodowym odparowuje do sucha. Celem oczyszczenia krystalizuje się surowy produkt dwa razy z acetonu i raz z etanolu. Czysty 7-chloro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on topnieje w 141—142°.

Przykład VII. 6-chloro-4-[2-(1-metylo-2-piperydylo)-etylideno]-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen.

1,1 g magnezu aktywowanego jodem zalewa się czterohydrofuranem i zadaje kilkoma kroplami bromku etylenu. Po rozpoczęciu reakcji wkrapla się roztwór 7,2 g chlorku 2-[1(metylopiperydylo-2)]-etylowego w 10 ml czterohydrofuranu tak, żeby rozpuszczalnik wrzał i ogrzewa mieszaninę jeszcze w ciągu 2 godzin do wrzenia. Następnie w ciągu 15 minut wkrapla się roztwór 4,8 g 6-chloro-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-onu w 10 ml czterohydrofuranu i ogrzewa do wrzenia podczas mieszania przez dalszych 30 minut.

Po ochłodzeniu wlewa się mieszaninę reakcyjną do roztworu 30 g chlorku amonowego w 150 ml wody, rozcieńcza 150 ml chlorku metylenu i sączy całość przez bardzo czystą ziemię okrzemkową. Po oddzieleniu fazy organicznej ekstrahuje się wodny roztwór chlorkiem metylenu, połączone wyciągi chlorku metylenu przemywa wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje rozpuszczalnik przy ciśnieniu 15 mm Hg.

Surowy 6-chloro-4-[2-(1-metylo-2-piperydylo)-etylo]-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-ol rozpuszcza się w 18% kwasie solnym, roztwór przemywa dwa razy eterem, alkalizuje podczas chłodzenia węglanem sodowym i ekstrahuje trzy razy chlorkiem metylenu. Połączone roztwory chlorku metylenu suszy się nad siarczanem magnezowym i odparowuje rozpuszczalnik przy ciśnieniu 15 mm Hg. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w izopropanolu, zadaje obliczoną ilością kwasu salicylowego w izopropanolu i pozostawia roztwór przez 24 godziny w temperaturze 0°. Osad odsąca i krystalizuje z izopropanolu. Temperatura topnienia salicylanu 6-chloro-4-[2-(1-metylo-2-piperydylo)-etylideno]-

-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofenu: 171—172,5°.

Przykład VIII. a) 6-chloro-4-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-ol.

0,82 g magnezu aktywowanego jodem zalewa się czterohydrofuranem i zadaje kilkoma kroplami bromku etylenu. Po rozpoczęciu reakcji wkrapla się roztwór 4,4 g chlorku 3-dwumetyloamino-2-metylopropyloowego w 10 ml czterohydrofuranu tak, żeby rozpuszczalnik wrzał i ogrzewa następnie do wrzenia jeszcze w ciągu 2 godzin. Następnie wkrapla się w temperaturze 20° w ciągu 5 minut roztwór 4,5 g 6-chloro-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-onu w 15 ml czterohydrofuranu i ogrzewa do wrzenia podczas mieszania jeszcze w ciągu 30 minut.

Po ochłodzeniu wlewa się mieszaninę reakcyjną do 200 ml 20% roztworu chlorku amonowego i wytrząsa wodny roztwór trzy razy z eterem. Połączone wyciągi eterowe przemywa się dwa razy wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik przy ciśnieniu 15 mm Hg. Oleistą pozostałość krystalizuje z heksanu. Temperatura topnienia 149—151°.

b) 6-chloro-4-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylideno)-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen.

5 g 6-chloro-4-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-olu rozpuszcza się w 50 ml kwasu octowego lodowatego, zadaje 20 ml stężonego kwasu solnego i ogrzewa w ciągu 30 minut do wrzenia. Rozpuszczalnik odparowuje się następnie przy ciśnieniu 15 mm Hg. Oleistą pozostałość suszy się i rozpuszcza w 3 ml acetonu. Po kilku minutach wytrąca się chlorowodorek. Odsąca się go i przekrystalizowuje z mieszaniny etanolu i eteru. Temperatura topnienia 225—226°.

Przykład IX. a) 6-chloro-4-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen.

Otrzymuje się go analogicznie jak w przykładzie VIII pod a) z 0,82 g magnezu, 4,4 g chlorku 3-dwumetyloamino-2-metylopropyloowego w czterohydrofuranie i 4,5 g 6-chloro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-onu. Temperatura topnienia 188—190° (z heksanu).

b) 6-chloro-4-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylideno)-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen.

Roztwór 5 g 6-chloro-4-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-olu w 50 ml izopropanolu, 50 ml etanolu i 10 ml 6 n kwasu solnego w izopropanolu miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze 60°. Rozpuszczalnik odparowuje się przy ciśnieniu 15 mm Hg i rozpuszcza pozostałość w 3 ml acetonu. Po pewnym czasie wytrąca się chlorowodorek, który odsąca się i przekrystalizowuje z mieszaniny etanolu i eteru. Temperatura topnienia 241—243°.

Użyty jako produkt wyjściowy 6-chloro-4H-

-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on otrzymuje się w analogiczny sposób z 6-chloro-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-onu (przykład I), jak odpowiednią pochodną 7-chloro- (przykład VI). Temperatura topnienia 152—153° z benzenu.

Przykład X. a) 6-chloro-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-ol.

Związek ten otrzymuje się w sposób analogiczny jak w przykładzie VIII pod a) z 1 g magnezu, 4,5 g chlorku 3-dwumetyloaminopropylowego w czterohydrofuranie i 3,8 g 6-chloro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-onu.

Temperatura topnienia 164—165° (z etanolem).

b) 6-chloro-4-(3-dwumetyloaminopropylideno)-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen.

Otrzymuje się go analogicznie jak w przykładzie IX pod b) z 8 g 6-chloro-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-olu, 10 ml izopropanolu i 10 ml 6 n izopropanolowego kwasu solnego. Chlorowodorek topnieje w temperaturze 183—186° (z rozkładem) z izopropanolem.

Maleinian topnieje w temperaturze 115—118° (z mieszaniny etanolu i eteru).

Przykład XI. a) 6-chloro-4-[3-(4-metylopiperazyno)-propyl]-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-ol.

Związek ten otrzymuje się tak jak w przykładzie VIII pod a) z 1,1 g magnezu, 7,9 g chlorku 3-(1-metylopiperazyno)-propylowego w czterohydrofuranie i 4,8 g 6-chloro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-onu. Temperatura topnienia 136,5—137,5° (z 95% etanolem).

b) 6-chloro-4-[3-(4-metylopiperazyno)-propylideno]-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen.

4 g 6-chloro-4-[3-(4-metylopiperazyno)-propyl]-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-olu rozpuszcza się w 10 ml gorącego absolutnego etanolu i zadaje otrzymany roztwór 5 ml 6 n izopropanolowego roztworu kwasu solnego, przy czym natychmiast wytrąca się chlorowodorek, który odsącza się i przekrystalizowuje z mieszaniny metanolu i etanolu. Temperatura topnienia 215—220° (z rozkładem).

Przykład XII. a) 6-chloro-4-[3-(4-etoksykarbonylopiperazyno)-propylideno]-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen.

Roztwór 11,2 g estru etylowego kwasu chloromrówkowego w 67 ml absolutnego benzenu zadaje się w temperaturze pokojowej, podczas mieszania, kroplami roztworem 13 g 6-chloro-4-[3-(4-metylopiperazyno)-propylideno]-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofenu (otrzymanego sposobem opisanym w przykładzie II) w 67 ml absolutnego benzenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie w ciągu 2 godzin do temperatury 100°. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej, mieszaninę reakcyjną rozcieńcza 120 ml benzenu i ekstrahuje trzy razy po 100 ml wody. Roztwór benzenowy suszy następnie nad siar-

czaniem sodowym i odparowuje do sucha w temperaturze 50° przy ciśnieniu 15 mm Hg. Pozostały 6-chloro-4-[3-(4-etoksykarbonylopiperazyno)-propylideno]-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen przerabia się bezpośrednio dalej bez oczyszczania.

b) 6-chloro-4-[3-(piperazyno)-propylideno]-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen.

Roztwór 6,6 g wodorotlenku potasowego i 10 g 6-chloro-4-[3-(4-etoksykarbonylopiperazyno)-propylideno]-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofenu w 80 ml absolutnego n-butanolu ogrzewa się do wrzenia w ciągu 7 godzin w atmosferze azotu pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się następnie do sucha przy ciśnieniu 15 mm Hg i rozpuszcza pozostałość w 120 ml wody. Roztwór wodny zakwasza się do wartości pH 2 stężonym kwasem solnym podczas chłodzenia lodem i wytrząsa trzy razy z eterem. Kwaśny wodny roztwór alkalizuje się wodorotlenkiem amonowym i uwolnioną zasadę ekstrahuje trzy razy chlorkiem metylenu. Połączone wyciągi suszy się nad siarczanem sodowym, sączy przez węgiel aktywny i odparowuje przesącz do sucha w temperaturze 50° przy ciśnieniu 15 mm Hg. Pozostałość destyluje się na łaźni powietrznej w wysokiej próżni, przy czym 6-chloro-4-[3-(piperazyno)-propylideno]-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen przechodzi przy temperaturze łaźni 220—235° i przy ciśnieniu 0,1 mm Hg.

Dwuchlorowodorek: Roztwór destylowanej zasady w acetonie zadaje się obliczoną ilością etanolowego roztworu kwasu chlorowodorowego, odparowuje do sucha i krystalizuje pozostałość z mieszaniny izopropanolu i eteru. Dwuchlorowodorek topnieje w temperaturze 254° (z rozkładem).

Przykład XIII. 6-chloro-4-[3-[4-(β-hydroksyetylo) piperazyno]-propylideno]-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen.

Roztwór 6,5 g 6-chloro-4-[3-(piperazyno)-propylideno]-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofenu (otrzymanego sposobem opisanym w przykładzie XII) i 1,7 g tlenku etylenu w 40 ml absolutnego etanolu ogrzewa się w zatopionej rurze w ciągu 1 godziny do temperatury 100°. Zawartość rury odparowuje następnie do sucha przy ciśnieniu 15 mm Hg i rozpuszcza pozostałość w acetonie. Roztwór ten zadaje się obliczoną ilością etanolowego roztworu kwasu chlorowodorowego ogrzewa do wrzenia po dodaniu niewielkiej ilości etanolu, sączy roztwór przez węgiel aktywny i odparowuje przesącz. Stałą pozostałość przekrystalizowuje się z izopropanolem. Dwuchlorowodorek 6-chloro-4-[3-[4-(β-hydroksyetylo)-piperazyno]-propylideno]-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofenu topnieje w temperaturze 195—198° (z rozkładem).

Przykład XIV. a) 6-bromo-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-ol.

1,1 g magnezu aktywowanego jodem zalewa się

10 ml bezwodnego czterohydrofuranu i zadaje kilka kroplami bromku etylenu. Po rozpoczęciu reakcji wkrapla się roztwór 5,4 g chlorku 3-dwumetyloaminopropylowego w 10 ml czterohydrofuranu w ten sposób, żeby rozpuszczalnik wrzał i ogrzewa mieszaninę jeszcze w ciągu 1 godziny do wrzenia. Podczas chłodzenia wkrapla się w temperaturze 20° w ciągu 15 minut roztwór 5,4 g 6-bromo-9,10-dwuwodoro-4H-benzo-[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-onu w 15 ml czterohydrofuranu i ogrzewa mieszaninę podczas mieszania jeszcze w ciągu 10 minut. Ochłodzoną mieszaninę reakcyjną wlewa się następnie do 200 ml 20% roztworu chlorku amonowego, wytrząsa wielokrotnie z chlorkiem metylenu, połączone roztwory chlorku metylenu przemywa się wodą i suszy nad siarczanem magnezowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika krystalizuje się oleistą pozostałość z etanolu. Po przekrystalizowaniu z etanolu 6-bromo-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-ol topnieje w 128–129°.

b) 6-bromo-4-(3-dwumetyloaminopropylideno)-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen.

Roztwór 4,2 g 6-bromo-4-(3-dwumetyloaminopropyl)-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-olu w 10 ml absolutnego etanolu zadaje się 5 ml 5 n izopropanolowego roztworu kwasu chlorowodorowego i ogrzewa roztwór 30 minut na łaźni wodnej. Po ochłodzeniu dodaje się 2 ml eteru i pozostawia. Wytrącony chlorowodorek odsąca się i przekrystalizowuje z mieszaniny etanolu i eteru z dodatkiem węgla zwierzęcego. Chlorowodorek topnieje w temperaturze 246–248° (z rozkładem).

Używany jako produkt wyjściowy 6-bromo-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on otrzymuje się następująco:

Kwas 5-bromoaldehydoftalowy.

Mieszaninę 1000 g 6-bromotolidu, 81 g N-bromosukcynimidu i 0,2 g nadtlenku dwubenzoylu w 6000 ml bezwodnego czterochlorku węgla ogrzewa się do wrzenia podczas mieszania w ciągu 22 godzin, po czym sący na gorąco i odparowuje rozpuszczalnik przy ciśnieniu 15 mm Hg. Surowy 3,6-dwubromotolid ogrzewa się następnie z 2500 ml wody przez 4 godziny pod chłodnicą zwrotną, otrzymany gorący roztwór sący przez bardzo czystą ziemię okrzemkową, chłodzi przesącz i odsąca wytrącony kwas. Po zagęszczeniu ługów macierzystych do 500 ml otrzymuje się dalszą porcję kwasu. Po wysuszeniu w wysokiej próżni 60° kwas 5-bromoaldehydoftalowy topnieje w temperaturze 136–138°.

Kwas 5-bromo-2-[2-(2-tienylo)-winylo]-benzoesowy.

Do zawiesiny 27,4 g metylanu sodowego w 100 ml dwumetyloformamidu wkrapla się 1–2 ml roztworu 52 g kwasu 5-bromoaldehydoftalowego i 53,4 g fosfonianu 2-tienyldwuetylowego w 80 ml dwumetyloformamidu, przy czym mieszanina og-

rzewa się do temperatury 35°. Następnie kolbę wkłada się do łaźni lodowej i wkrapla cały roztwór kwasu 5-bromoaldehydoftalowego i fosfonianu 2-tienyldwuetylowego bardzo szybko tak, żeby temperatura wewnętrzna pozostała w granicach 35–40°. Następnie miesza się mieszaninę jeszcze w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej. Podczas chłodzenia zadaje się roztwór w temperaturze 10–15° 2500 ml wody i wytrząsa wodny alkaliczny roztwór z 150 ml benzenu. Wodny roztwór zakwasza się następnie ostrożnie w temperaturze 5–10° 2 n kwasem solnym do wartości pH 3,5. Po kilku godzinach odsąca się wytrącony kwas i przekrystalizowuje z mieszaniny benzenu i etanolu. Temperatura topnienia 174–175°.

Kwas 5-bromo-2-[2-(2-tienylo)-etylo]-benzoesowy.

Roztwór 40 g kwasu 5-bromo-2-[β-(2-tienylo)-winylo]-benzoesowego w 800 ml kwasu octowego lodowatego ogrzewa się do temperatury 75°. W tej temperaturze dodaje się następnie 40 g czernonego fosforu i 220 ml 56% kwasu jodowodorowego i ogrzewa do wrzenia podczas mieszania w ciągu 10 minut. Jeszcze gorącą mieszaninę reakcyjną sący się przez bardzo czystą ziemię okrzemkową i wlewa przesącz powoli do 4000 ml wody z lodem. Wodny roztwór dekantuje się, a gęstą pozostałość rozciera ze świeżą wodą. Stały produkt oddziela się następnie i rozpuszcza w 600 ml benzenu, roztwór benzenowy suszy nad siarczanem sodowym, przesącz zagęszcza i chłodzi. Wytrącony kwas po wysuszeniu w temperaturze 80° przy ciśnieniu 15 mm Hg topnieje w temperaturze 122–124°.

6-bromo-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on.

Mieszaninę 100 ml 84% kwasu fosforowego i 140 g pięciotlenku fosforu miesza się najpierw w 125–130° przez 30 minut. W tej temperaturze dodaje się następnie porcjami w przeciągu 30 minut 30 g kwasu 5-bromo-2-[β-(2-tienylo)-etylo]-benzoesowego. Mieszaninę miesza się dalej w tej temperaturze przez 45 minut, chłodzi do temperatury 70° i wlewa podczas mieszania do 1500 ml lodowatej wody. Produkt reakcji ekstrahuje się następnie trzy razy chlorkiem metylenu, połączone wyciągi chlorku metylenu przemywa trzy razy 2 n roztworem węglanu sodowego i dwa razy wodą, suszy nad węglanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik przy ciśnieniu 15 mm Hg. Oleistą pozostałość destyluje się w wysokiej próżni, przy czym 6-bromo-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on destyluje w temperaturze 200–220° przy 2–3 mm Hg.

Brązowy destylat rozpuszcza się następnie w eterze, eterowy roztwór rozcieńcza 30 ml etanolu, sący przez węgiel aktywny i odparowuje eter. Etanolowy roztwór chłodzi się powoli i odsąca zielonkawy produkt o temperaturze topnienia 88–90°. Po przekrystalizowaniu z etanolu keton topnieje w temperaturze 93–94,5°.

Przykład XV. a) 6-metoksy-4-(3-dwumety-

loaminopropilo)-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]-cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-ol.

1,9 g magnezu aktywowanego jodem zalewa się 10 ml absolutnego czterohydrofuranu i zadaje kilkoma kroplami bromku etylenu. Po rozpoczęciu reakcji wkrapla się roztwór 8,7 g chlorku 3-dwumetyloaminopropylowego w 10 ml czterohydrofuranu w ten sposób, żeby rozpuszczalnik wrzał i ogrzewa mieszaninę jeszcze w ciągu 1 godziny do wrzenia. Następnie podczas chłodzenia w temperaturze 20° wkrapla się w ciągu 15 minut roztwór 7,5 g 6-metoksy-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-onu w 15 ml czterohydrofuranu i ogrzewa mieszaninę jeszcze w ciągu 30 minut. Ochłodzoną mieszaninę reakcyjną wlewa się następnie do 200 ml 20% roztworu chlorku amonowego, wytrząsa kilkakrotnie z chlorkiem metylenu, połączone wyciągi przemywa wodą i suszy nad siarczanem magnezowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika krystalizuje się oleista pozostałość z eteru z dodatkiem węgla zwierzęcego. Temperatura topnienia 125–128°.

b) 6-metoksy-4-(3-dwumetyloaminopropylideno)-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen.

5 g 6-metoksy-4-(3-dwumetyloaminopropilo)-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-olu rozpuszcza się w 75 ml kwasu octowego lodowatego i zadaje otrzymany roztwór 30 ml stężonego kwasu solnego. Roztwór pozostawia się podczas częstego mieszania w ciągu 5 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie wlewa się mieszaninę reakcyjną do 250 ml lodowatej wody i alkalizuje silnie podczas chłodzenia ługiem sodowym. Wodny roztwór wytrząsa się następnie trzy razy z eterem, wyciąg eterowy suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje w temperaturze 50°.

Chlorowodorek: Roztwór surowej zasady w izopropanolu zadaje się obliczoną ilością izopropanolowego kwasu solnego, rozcieńcza niewielką ilością eteru i pozostawia na pewien czas. Wytrącony chlorowodorek odsącza się i przekrystalizowuje dwa razy z izopropanolu. Temperatura topnienia 213–215° (z rozkładem).

Stosowany jako produkt wyjściowy 6-metoksy-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on otrzymuje się następująco:

Kwas 5-metoksyaldehydroftalowy.

Mieszaninę 20,5 g 6-metoksyftalidu, 20,5 g N-bromosukcynimidu i 0,06 g nadtlenu benzoilu w 1000 ml bezwodnego czterochlorku węgla ogrzewa się do wrzenia podczas mieszania w ciągu 22 godzin. Roztwór sący się na gorąco i odparowuje rozpuszczalnik przy wartości 15 mm Hg. Surowy 3-bromo-6-metoksyftalid ogrzewa się następnie z 500 ml wody przez 4 godziny pod chłodnicą zwrotną, otrzymany gorący roztwór sący przez bardzo czystą ziemię okrzemkową i chłodzi przesącz. Wytrącony kwas odsącza się, a ługi matczyne zagęszcza do połowy, przy czym otrzymuje się dalszą porcję kwasu. Po wysuszeniu w wysokiej próżni w temperaturze 60° kwas topnieje w temperaturze 142–143°.

Kwas 5-metoksy-2-[2-(2-tienylo)-winylo]-benzo-esowy.

Do zawiesiny 26,6 g metylanu sodu w 80 ml dwumetyloformamidu wkrapla się 1–2 ml roztworu 40 g kwasu 5-metoksyaldehydroftalowego i 52 g fosfonianu 2-metylodwuetylowego w 80 ml dwumetyloformamidu, przy czym mieszaninę ogrzewa się do temperatury 30°. Kolbę wkłada się do łaźni lodowej i wkrapla bardzo szybko cały roztwór kwasu 5-metoksyaldehydroftalowego i fosfonianu 2-tienyldwuetylowego w 80 ml dwumetyloformamidu tak, żeby temperatura wewnętrzna utrzymała się w granicach 30–35°. Następnie miesza się całość w temperaturze pokojowej jeszcze w ciągu 30 minut. Podczas chłodzenia zadaje się roztwór reakcyjny w 10–15° 2500 ml wody i wytrząsa wodny roztwór z 150 ml benzenem. Wodny roztwór zakwasza się następnie ostrożnie w temperaturze 5–10° 2 n kwasem solnym do wartości pH 3–4. Po 2–3 godzinach odsącza się wytrącony kwas i przekrystalizowuje z benzenem. Temperatura topnienia 170–171°.

Kwas 5-metoksy-2-[2-(2-tienylo)-etylo]-benzo-esowy.

19 g sodu topi się pod bezwodnym toluenem, po czym wkrapla się podczas częstego mieszania 1250 g czystej rtęci tak, żeby toluen wrzał. Następnie ogrzewa się mieszaninę podczas mieszania w temperaturze 120–140° i po odparowaniu całego toluenu chłodzi do temperatury 60°. Jednorodny amalgamat zalewa się roztworem 49 g kwasu 5-metoksy-2-[2-(2-tienylo)-winylo]-benzo-esowego w 400 ml 95% etanolu i wytrząsa mieszaninę energicznie w ciągu 90 minut. Następnie oddziela się rtęć, przemywa trzy razy etanolem i rozcieńcza połączone etanolowe roztwory 3000 ml wody. Roztwór sący się przez bardzo czystą ziemię okrzemkową i zakwasza powoli podczas mieszania 2 n kwasem solnym do wartości pH 1. Po kilku godzinach odsącza się wytrącony kwas i przekrystalizowuje go z mieszaniny chloroformu i heksanu. Temperatura topnienia 120–122°.

6-metoksy-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on.

Mieszaninę 80 ml 84% kwasu fosforowego i 112 g pięciotlenku fosforu miesza się najpierw w temperaturze 125–130° w ciągu 30 minut. Następnie otrzymany kwas polifosforowy chłodzi się do temperatury 90° i zalewa 250 ml bezwodnego toluenu. W atmosferze azotu wkrapla się następnie w tej samej temperaturze w przeciągu 30 minut roztwór 22 g kwasu 5-metoksy-2-[2-(2-tienylo)-etylo]-benzo-esowego w 100 ml toluenu i miesza całość w ciągu 8 godzin.

Mieszaninę reakcyjną wlewa się następnie do 1000 ml wody, oddziela warstwę toluenu i wodną fazę wytrząsa jeszcze trzy razy z toluenem. Połączone roztwory organiczne przemywa się trzy razy 2 n roztworem węgla sodowego i dwa razy wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni, przy czym 6-metoksy-9,10-dwuwodoro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on prze-

chodzi w temperaturze 165—180° przy ciśnieniu 0,1—0,5 mm Hg. Przerabia się go bezpośrednio bez dalszego oczyszczania.

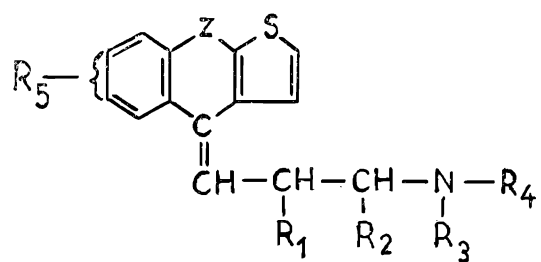
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofenu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru lub niższe grupy alkilowe, R_3 i R_4 oznaczają niższą grupę alkilową, lub też reszta o wzorze 5 oznacza grupę pirolidynową, piperidynową, morfolinową, piperazynową, 4-metylopiperazynową lub niższą grupę 4-hydroksyalkilopiperazynową, albo R_4 oznacza niższą grupę alkilową, a R_3 z R_1 tworzą razem grupę dwu- lub trójmetylenową, albo też R_3 z R_2 tworzą razem grupę trój- lub czterometylenową, przy czym podstawniki R_2 i R_1 oznaczają każdorazowo atomy wodoru, R_5 oznacza atom chlorowca lub niższą grupę alkoksylową, a Z oznacza grupę $-\text{CH}=\text{CH}-$ lub $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, **znamienny tym**, że pochodną 4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-onu o ogólnym wzorze 2, w którym R_5 i Z mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z magnezooorganicznym związkiem chlorowcowym o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu, R'_3 i R'_4 oznaczają niższą grupę alkilową, lub reszta o wzorze 6 oznacza grupę pirolidynową, piperidynową, morfolinową lub 4-metylopiperazynową, albo R'_4 oznacza niższą grupę alkilową, a R'_3 z R_1 tworzą razem grupę dwu- lub trójmetylową, lub R'_3 z R_2 tworzą razem grupę trój- lub czterometylenową, a Hal oznacza atom chlorowca, produkt reakcji hydrolizuje się do pochodnej 4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-olu o ogólnym wzorze 4, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, od której następnie odszczepia się wodę, otrzymaną pochodną, jeżeli reszta o wzorze 6 oznacza grupę 4-metylopiperazynową, ewentualnie zadaje się estrem alkilowym kwasu chloromrówkowego i od powstałych pochodnych 3-(4-alkoksykarbonylopiperazyno)-propylidenowych odszczepia hydrolitycznie grupę alkoksykarbonylową, otrzymane pochodne piperazynowe poddaje ewentualnie reakcji ze środkiem hydroksyalkilującym, a otrzymane pochodne 4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofenu przeprowadza ewentualnie w ich sole addycyjne z kwasami.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że pochodną 4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-onu o wzorze 2, w którym R_5 oznacza atom chloru, a Z oznacza ugrupowanie $-\text{CH}=\text{CH}-$ lub $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ poddaje się reakcji ze związkiem Grignarda o wzorze 3, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe, a R'_3 i R'_4 oznaczają niższe rodniki alkilowe, lub reszta o wzorze 6 oznacza grupę pirolidynową, piperidynową, morfolinową lub 4-metylopiperazynową, albo R'_4 oznacza niższy rodnik alkilowy, R'_3 razem

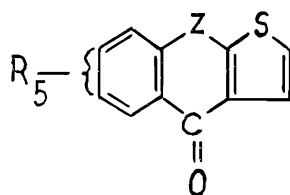
- z R_1 oznaczają grupę alkilową zawierającą 2 lub 3 atomy węgla a R'_3 wraz z R_2 oznaczają grupę trzy- lub cztero- metylenową, a Hal oznacza chlor, brom lub jod, produkt reakcji poddaje się hydrolizie do pochodnej 4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-olu o wzorze 4, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie i którą następnie traktuje się środkami odszczepiającymi wodę, a otrzymany związek o wzorze 1, w którym R_1 , R_2 , R_5 i Z mają wyżej podane znaczenie, a R_3 i R_4 mają takie samo znaczenie jak R'_3 i R'_4 , ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że pochodną 4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-onu o wzorze 2, w którym R_5 oznacza atom chloru lub bromu lub grupę metoksyłową, a Z oznacza ugrupowanie $-\text{CH}=\text{CH}$ lub $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ poddaje się reakcji z magnezooorganicznym związkiem chlorowcowym o wzorze 3, w którym Hal oznacza atom chloru, a R_1 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R_2 oznacza atom wodoru, zaś R'_3 i R'_4 oznaczają grupy metylowe lub reszta o wzorze 6 oznacza grupę 4-metylo-1-piperazynową, lub R_1 oznacza atom wodoru, R'_4 oznacza grupę metylową, a R'_3 wraz z R_2 oznaczają razem grupę czterometylenową, produkt reakcji hydrolizuje się do pochodnej 4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-olu, z której następnie odszczepia się wodę, uzyskany zaś związek, w którym reszta o wzorze 6 oznacza grupę 4-metylopiperazynową, ewentualnie traktuje się estrem alkilowym kwasu chloromrówkowego, z powstałych pochodnych 3-(4-alkoksykarbonylo-piperazyno)-propylidenu odszczepia się hydrolitycznie grupę alkoksykarbonylową, utworzone pochodne piperazynowe ewentualnie traktuje się środkiem hydroksyalkilującym i otrzymane pochodne 4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofenu o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R_2 oznacza atom wodoru, a R_3 i R_4 oznaczają grupy metylowe, albo reszta o wzorze 5 oznacza grupę 4-metylopiperazynową, piperazynową lub niższą grupę 4-hydroksyalkilo-1-piperazynową, albo R_1 oznacza atom wodoru, R_4 oznacza grupę metylową, a R_3 razem z R_2 oznaczają grupę czterometylenową, a R_5 i Z mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami.
 4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako związek o wzorze 3 stosuje się chlorek 3-dwumetyloaminopropylomagnezowy.
 5. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako związek o wzorze 3 stosuje się 4-metylo-1-(3'-chloromagnezopropylo)-piperazynę.
 6. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako związek o wzorze 3 stosuje się chlorek 2-(1'-metylo-2'-piperidylo)-1-etylomagnezowy.
 7. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że jako związek o wzorze 3 stosuje się chlorek 3-dwumetyloamino-2-metylopropylomagnezowy.

8. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że 6-chloro-4-[3-(4-metylo-piperazyno)-propylideno]-9,10-dwuwodoro-4H-benzo [4,5] cyklohepta[1,2-b]tiofen traktuje się chloromrówczanem etylu, utworzony 6-chloro-4-[3-(4-etoksykarbo-
- nylo-piperazyno) -propylideno] -9,10-dwuwodo-
- ro-4H -benzo [4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen odda-
- je się odszczepieniu grupy etoksykarbonylowej
- przez alkaliczną hydrolizę, a otrzymany 6-chlo-
- ro -4-[3-(piperazyno) -propylideno] -9,10-dwu-
- wodoro-4H- benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen

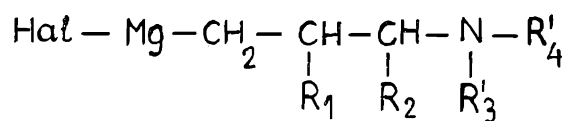
- ewentualnie przeprowadza się w jego dwuchlo-
- rek.
9. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że 6-chloro -4-[3-(piperazyno)- propylideno] -9,10-
- dwuwodoro -4H-benzo [4,5]cyklohepta [1,2-b]-
- tiofen poddaje się reakcji z tlenkiem etylenu,
- a otrzymany 6-chloro-4{3-[4-(β-hydroksyetylo)-
- piperazyno] -propylideno}- 9,10- dwuwodoro-
- 4H-benzo [4,5] cyklóhepta [1,2-b]tiofen ewen-
- tualnie przeprowadza się w jego dwuwodoro-
- chlorek.



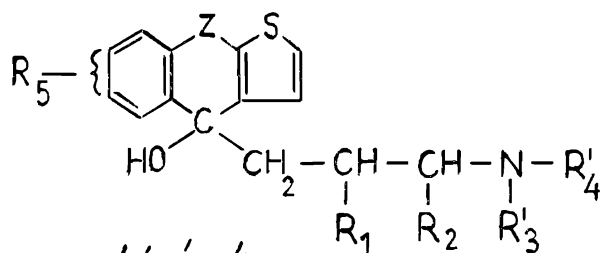
Wzór 1



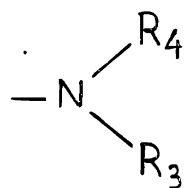
Wzór 2



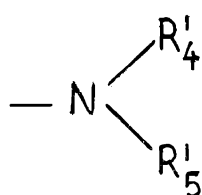
Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6