

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 26.11.75 (P. 184991)

Pierwszeństwo: 26.11.74 dla zastrz. 1
Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 28.08.76

Opis patentowy opublikowano: 30.12.1978

Int. Cl.² C07D 243/16

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Lilly Industries Limited, London
(Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych tieno [1,5] benzodwuzepiny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych tieno[1,5]benzodwuzepiny.

Związki tej grupy działają na centralny układ nerwowy i/lub służą jako półprodukty do wytwarzania związków aktywnych. Odpowiednie pochodne tego typu stosuje się jako składniki aktywne kompozycji farmaceutycznych przeznaczonych do leczenia ludzi i zwierząt. Dokładniej, wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych związków zawierających pierścień tieno[1,5]benzodwuzepiny o wzorze 1, w którym układ o wzorze 2 oznacza pierścień tiofenu.

Sposoby wytwarzania pochodnych benzodwuzepiny są znane z opisów patentowych Wielkiej Brytanii nr nr 980853, 1291684, 1380242, 1380243, 1380244 oraz opisów patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr nr 2893992, 3102116, 3109843, 3136815, 3474099, 3654286, 3749786 i 3842082.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych tieno[1,5]benzodwuzepiny i jej addycyjnych soli kwasowych o wzorze 3, w którym R¹ i R² oznaczają niezależnie od siebie atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, alkenylową o 2—4 atomach węgla, cykloalkilową o 3—6 atomach węgla, atom chlorowca, grupę chlorowcoalkilową o 1—4 atomach węgla, nitrową, aminową, acyloaminową o 2—4 atomach węgla, hydroksylową, alkoksylową o 1—4 atomach węgla, alkilotiolową o 1—4 atomach węgla albo grupę o wzorze —SO₂N(R⁴)₂ lub o wzorze —SO₂R⁴, w

2

których R⁴ oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, R⁵ oznacza grupę o wzorze 4, w którym R⁶ oznacza atom wodoru, grupę fenyłową ewentualnie podstawioną atomem chlorowca lub grupą chlorowcoalkilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, cykloalkilową o 3—6 atomach węgla, alkenylową o 2—4 atomach węgla, alkanokarbonylową o 1—4 atomach węgla, benzyłową, karboalkoksylową o 1—4 atomach węgla lub grupę o wzorze —(CH₂)_nOX, w którym n jest równe 2 lub 3, a X oznacza atom wodoru lub grupę estrową, lub R⁵ oznacza grupę o wzorze —NH—(CH₂)_n—Z, w którym n jest równe 2 lub 3, a Z oznacza grupę o wzorze 4, w którym R⁶ ma znaczenie podane powyżej, grupę o wzorze 5, grupę o wzorze 6 lub grupę o wzorze 7, w którym R'' i R''' oznaczają niezależnie od siebie atom wodoru lub grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, albo Z oznacza grupę hydroksylową, a układ o wzorze 2 oznacza podstawiony lub niepodstawiony pierścień tiofenu skondensowany z układem dwuzepiny.

Korzystnymi związkami o wzorze 3 lub ich addycyjnymi solami kwasowymi są związki, w których R¹ i R² oznaczają niezależnie od siebie atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, atom chlorowca, grupę chlorowcoalkilową o 1—4 atomach węgla, nitrową, aminową, alkoksylową o 1—4 atomach węgla, alkilotiolową o 1—4 atomach węgla lub grupę o wzorze —SO₂N(R⁴)₂, w którym R⁴

oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, R^5 oznacza grupę o wzorze 4, w którym R^6 oznacza atom wodoru, grupę fenylovą, ewentualnie podstawioną atomem chlorowca, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla karboalkoksylową o 1—4 atomach węgla lub grupę o wzorze $-(CH_2)_nOH$, w którym n jest równe 2 lub 3, albo R^5 oznacza grupę o wzorze $-NH-(CH_2)_n-Z$, w którym n jest równe 2 lub 3, a Z oznacza grupę o wzorze 4, w którym R^6 ma znaczenie podane powyżej, grupę o wzorze 5, wzorze 6 lub wzorze 7, w którym R'' i R''' oznaczają atom wodoru lub grupę alkilową o 1—4 atomach węgla.

Znający zagadnienie zdają sobie sprawę, że nowe tieno[1,5]benzodwuzepiny otrzymane sposobem według wynalazku mogą występować w trzech postaciach o wzorach 8, 9 i 10.

W powyższych wzorach, dla uproszczenia, przedstawiono pierścień tiofenu w postaci niepodstawionej, ale jest zrozumiałe, że może być podstawiony na przykład jedną lub dwiema następującymi grupami: alkilowa o 1—8 atomach węgla, na ogół o 1—6 atomach węgla, alkenylowa o 2—4 atomach węgla, chlorowcoalkilowa o 1—4 atomach węgla, alkanokarbonylowa o 2—4 atomach węgla, nitrowa, atom chlorowca lub podstawiona albo niepodstawiona grupa fenylova. Ponadto w strukturach o wzorach 8 i 10 pierścień tiofenu może być skondensowany z pierścieniem cykloalkilowym o 3—8 atomach węgla.

Korzystnymi związkami, które otrzymuje się sposobem według wynalazku są związki o wzorach 3, 8, 9, 10 odpowiadające jednemu lub kilku następującym kryteriom:

A — R^1 oznacza atom chlorowca, takiego jak chlor lub fluor, w pozycji 6 lub 7,

B — R^1 oznacza atom chlorowca, takiego jak chlor lub fluor, w pozycji 7, a R^2 oznacza atom wodoru,

C — R^1 oznacza atom fluoru w pozycji 7, a R^2 oznacza atom wodoru,

D — R^2 oznacza atom wodoru,

E — R^1 lub R^2 oznacza grupę trójfluorometylową,

F — R^1 oznacza grupę trójfluorometylową w pozycji 6 lub 7, a R^2 atom wodoru,

G — R^1 lub R^2 oznacza grupę metylotiolową lub metoksyłową,

H — R^1 i R^2 oznaczają atom chlorowca, na przykład fluoru,

I — R^5 oznacza grupę o wzorze 4, w którym R^6 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, benzylovą lub grupę o wzorze $-(CH_2)_nOX$,

J — R^5 oznacza grupę o wzorze 11,

K — związek o wzorze 3 ma strukturę opisaną wzorem 8,

L — pierścień tiofenu jest podstawiony grupą alkilową o 1—4 atomach węgla, taką jak etylowa,

M — pierścień tiofenu jest niepodstawiony,

M — pierścień tiofenu jest podstawiony grupą odciągającą elektrony, taką jak atom chlorowca, grupa nitrowa, trójfluorometylowa lub alkanokarbonylowa o 2—4 atomach węgla.

Najbardziej korzystne są związki odpowiadające kryteriom podanym w punktach A — E, J i L.

Jednym ze szczególnie aktywnych związków, należącym do opisanej powyżej grupy, jest 2-etylo-7-fluoro-10- (4'-metylo-1'-piperazyńlo) -4H-tieno[2,3-b]benzodwuzepina w postaci zarówno wolnej zasady jak i dopuszczalnej w farmacji soli.

Określenie „grupa alkilowa o 1—4 atomach węgla”, stosowane w opisie, oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, taką jak metylowa, etylowa, izopropylowa, n-butylova, II-rz.-butylowa, izobutylova i III-rz.-butylowa. Określenie „grupa chlorowcoalkilowa o 1—4 atomach węgla” oznacza omówioną wyżej grupę alkilową podstawioną jednym lub więcej atomami chlorowca, na przykład trójfluorometylową. Określenie „grupa alkoksylowa o 1—4 atomach węgla” i „grupa alkilotiolowa o 1—4 atomach węgla” oznaczają omówione powyżej grupy alkilowe przyłączone odpowiednio przez atom tlenu lub siarki do pierścienia benzenu lub tiofenu. Określenie „grupa alkenylowa o 2—4 atomach węgla” dotyczy takich grup, jak winylowa, allylowa lub butenylowa. Określenie „grupa aminowa” dotyczy grupy o wzorze $-NH_2$ oraz podstawionych grup aminowych, takich jak grupa aminowa jednopodstawiona grupą alkilową o 1—4 atomach węgla lub grupa aminowa podstawiona dwoma grupami alkilowymi. Określenie „grupa acyloaminowa” oznacza grupę aminową podstawioną grupą acylovą o 2—4 atomach węgla. Określenie „grupa alkanokarbonylowa o 1—4 atomach węgla” dotyczy takich grup, jak formylowa lub acetylowa. Określenie „grupa cykloalkilowa o 3—8 atomach węgla” oznacza nasycony pierścień zawierający 3—8 atomów węgla, taki jak cyklopropylowy, cyklobutylowy, cyklopentylowy, cykloheksylowy lub cyklooktylowy. Określenie „podstawiona grupa fenylova” dotyczy grupy fenylovej podstawionej jedną lub więcej grupami, takimi jak atom chlorowca, grupa trójfluorometylowa, metylowa, metoksylova lub nitrowa.

Przykładami związków otrzymywanych sposobem według wynalazku są następujące:

2-etylo-10- (4'-metylo-1'-piperazyńlo) -4H-tieno[2,3-b] [1,5]-benzodwuzepina,

7-chloro-2-etylo-10-(4'-metylo-1'-piperazyńlo)-4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuzepina,

2-etylo-7-fluoro-10-(4'-metylo-1'-piperazyńlo)-4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuzepina,

2-etylo-7-trójfluorometylo-10-(4'-metylo-1'-piperazyńlo)-4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuzepina,

7-amino-2-etylo-10-(4'-metylo-1'-piperazyńlo)-4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuzepina,

2-etylo-7-nitro-10- (4'-metylo-1'-piperazyńlo) -4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuzepina,

2-etylo-6-fluoro-10- (4'-metylo-1-piperazyńlo) -4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuzepina,

2-metylo-7-N,N-dwumetylosulfonamido-10- (4'-metylo-1'-piperazyńlo) -4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuzepina,

2-pentylo-7-fluoro-10- (4'-metylo-1'-piperazyńlo)-4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuzepina,

2-etylo-6-metylo-10- (4'-metylo-1'-piperazyńlo)-4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuzepina,

2-metylo-7-metoksy-10- (4'-metylo-1'-piperazyńlo)-4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuzepina,

6,7-dwufuoro-2-etylo-10- (4'-metylo-1'-piperazyńlo)-

lo)-4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuazepina,
 2-etylo-7-metylotio-10- (4'-metylo-1'-piperazynylo)-
 -4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuazepina,
 6,8-dwufluoro-2-etylo-10- (4'-metylo-1'-piperazyny-
 lo)-4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuazepina,
 7-fluoro-10- (4'-metylo-1'-piperazynylo) -4H-tieno
 [2,3-b] [1,5]benzodwuazepina,
 7-chloro-10- (4'-metylo-1'-piperazynylo) -4H-tieno
 [2,3-b] [1,5]benzodwuazepina,
 7-chloro-1-metylo-10- (4'-metylo-1'-piperazynylo)-
 -4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuazepina,
 1,2-dwumetylo-7-chloro-10- (4'-metylo-1'-piperazy-
 nylo)-4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuazepina,
 7-chloro-2-metylo-10- (4'-metylo-1'-piperazynylo)-
 -4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuazepina,
 6-trójlfluorometylo-2-etylo-10- (4'-metylo-1'-piperaz-
 zynylo)-4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuazepina,
 2-winylo-7-fluoro-10- (4'-metylo-1'-piperazynylo)-
 -4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuazepina,
 2-winylo-7-trójlfluorometylo-10- (4'-metylo-1'-piper-
 azynylo)-4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuazepina,
 7-chloro-2-etylo-10- (4'-metylo-1'-piperazynylo)-
 -4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuazepina,
 2-etylo-7-fluoro-10- (4'-metylo-1'-piperazynylo)-4H-
 -tieno[3,2-b] [1,5]benzodwuazepina,
 2-etylo-10- (4'-metylo-1'-piperazynylo) -4H-tieno
 [3,2-b] [1,5]benzodwuazepina,
 2-etylo-7-trójlfluorometylo-10- (4'-metylo-1'-piperaz-
 zynylo)-4H-tieno[3,2-b] [1,5]benzodwuazepina,
 7-amino-2-etylo-10- (4'-metylo-1'-piperazynylo)-
 -4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuazepina,
 2-etylo-7-nitro-10- (4'-metylo-1'-piperazynylo)-4H-
 -tieno[3,2-b] [1,5]benzodwuazepina,
 2-etylo-6-fluoro-10- (4'-metylo-1'-piperazynylo)-4H-
 -tieno[3,2-b] [1,5]benzodwuazepina,
 2-metylo-7-N,N-dwumetylosulfonamido-10- (4'-me-
 tylo-1'-piperazynylo) -4H-tieno[3,2-b] [1,5]benzo-
 dwuazepina,
 2-metylo-7-metoksy-10- (4'-metylo-1'-piperazynylo)-
 -4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuazepina,
 6,7-dwufluoro-2-etylo-10- (4'-metylo-1'-piperazyny-
 lo)-4H-tieno[3,2-b] [1,5]benzodwuazepina,
 2-etylo-7-metylotio-10- (4'-metylo-1'-piperazynylo)-
 -4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuazepina,
 6,8-dwufluoro-2-etylo-10- (4'-metylo-1'-piperazyny-
 lo)-4H-tieno[3,2-b] [1,5]benzodwuazepina,
 7-fluoro-10- (4'-metylo-1'-piperazynylo)-4H-tieno
 [3,2-b] [1,5]benzodwuazepina,
 7-chloro-10- (4'-metylo-1'-piperazynylo)-4H-tieno-
 -[3,2-b] [1,5]benzodwuazepina,
 2,2-dwumetylo-7-chloro-10- (4'-metylo-1'-piperazy-
 nylo)-4H-tieno[3,2-b] [1,5]benzodwuazepina,
 7-chloro-2-metylo-10- (4'-metylo-1'-piperazynylo)-
 -4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuazepina,
 9-fluoro-12- (4'-metylo-1'-piperazynylo) -6H-1,2,3,4-
 -czterowodorobenzenu-[b]tieno[2,3-b] [1,5]benzodwu-
 azepina,
 2-etylo-7-fluoro-10-[4'- (2-hydroksyetylo) -1-pipera-
 zynylo]-4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuazepina,
 2-etylo-7-fluoro-10-[4'- (3-hydroksypropylo) -1-pi-
 perazynylo]-4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuazepina,
 2-oktylo-7-fluoro-10- (4'-metylo-1-piperazynylo)-
 -4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuazepina,
 2-etylo-7-fluoro-10- (1'-piperazynylo) -4H-tieno
 [2,3-b] [1,5]benzodwuazepina,

2-etylo-7-fluoro-10-[N- (N,N'-dwumetyloaminoetylo)
 amino]-4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuazepina,
 2-etylo-7-fluoro-10- (2'-N-piperydynoetylo) amino-
 -4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuazepina,
 2-etylo-7-fluoro-10- (4'-allilo-1'-piperazynylo) -4H-
 -tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuazepina,
 2-etylo-7-chloro-10-[3'- (4-fenylo-1-piperazynylo)
 propylo]-amino-4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuazepi-
 na,
 2-etylo-7-chloro-10-[3'- (4-hydroksyetylo-1-pipera-
 zynylo)-propylo]amino-4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzo-
 dwuazepina,
 3-metylo-10- (4'-metylo-1'-piperazynylo) -4H-tieno-
 -[3,4-b] [1,5]benzodwuazepina,
 3-metylo-7-chloro-10- (4'-metylo-1'-piperazynylo)-
 -4H-tieno[3,4-b] [1,5]benzodwuazepina,
 7-fluoro-10-(4'-acetylo-1'-piperazynylo)-4H-tieno-
 -[3,4-b] [1,5]benzodwuazepina,
 7-trójlfluorometylo-10-(4'-metylo-1'-piperazynylo)-
 -4H-tieno[3,4-b] [1,5]benzodwuazepina,
 7-amino-10-(4'-metylo-1'-piperazynylo)-4H-tieno
 [3,4-b] [1,5]benzodwuazepina,
 7-acetyloamino-10-(4'-metylo-1'-piperazynylo)-4H-
 -tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuazepina,
 7-metyloamino-10-(4'-metylo-1'-piperazynylo)-4H-
 -tieno-[2,3-b] [1,5]benzodwuazepina,
 7-dwumetyloamino-10-(4'-metylo-1'-piperazynylo)-
 -4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuazepina,
 7-nitro-10-(4'-metylo-1'-piperazynylo)-4H-tieno-
 -[3,4-b] [1,5]benzodwuazepina,
 6-fluoro-10-(4'-metylo-1'-piperazynylo)-4H-tieno
 [3,4-b] [1,5]benzodwuazepina,
 3-metylo-7-N,N-dwumetylosulfonoamido-10-(4'-me-
 tylo-1'-piperazynylo)-4H-tieno[3,4-b] [1,5]benzo-
 dwuazepina,
 2-etylo-7-hydroksy-10-(4'-metylo-1'-piperazynylo)-
 -4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodwuazepina,
 6-metylo-10-(4'-metylo-1'-piperazynylo)-4H-tieno
 [3,4-b] [1,5]benzodwuazepina,
 3-metylo-7-metoksy-10-(4'-metylo-1'-piperazynylo)-
 -4H-tieno[3,4-b] [1,5]benzodwuazepina,
 6,7-dwufluoro-10-(4'-metylo-1'-piperazynylo)-4H-
 -tieno[3,4-b] [1,5]benzodwuazepina,
 7-metylotio-10-(4'-metylo-1'-piperazynylo)-4H-tieno
 [3,4-b] [1,5]benzodwuazepina,
 6,8-dwufluoro-10-(4'-metylo-1'-piperazynylo)-4H-
 -tieno[3,4-b] [1,5]benzodwuazepina,
 7-chloro-10-(4'-metylo-1'-piperazynylo)-4H-tieno
 [3,4-b] [1,5]benzodwuazepina,
 7-fluoro-10-(4'-metylo-1'-piperazynylo)-4H-tieno
 [3,4-b] [1,5]benzodwuazepina,
 2-etylo-7-fluoro-10-[4'- (2-hydroksyetylo) -1-piperazy-
 nylo]-4H-tieno[3,2-b] [1,5]benzodwuazepina.

Jak wspomniano uprzednio, nowe tieno(1,5)
 benzodwuazepiny są użyteczne zarówno w postaci
 wolnych zasad jak i addycyjnych soli kwasowych.
 Są to addycyjne sole kwasowe, korzystnie dopusz-
 czalne w farmacji z odpowiednim kwasem nieor-
 ganicznym, na przykład chlorowodorem, bromo-
 wodorem, kwasem azotowym, siarkowym lub fos-
 forowymi albo z kwasami organicznymi, takimi jak
 kwasy karboksylowe, na przykład kwas glikolo-
 wy, maleinowy, hydroksymaleinowy, fumarowy,
 jabłkowy, winowy, cytrynowy, salicylowy, o-aceto-

ksybenzoesowy, nikotynowy lub izonikotynowy, lub z organicznymi kwasami sulfonowymi, na przykład metanosulfonowym, etanosulfonowym, 2-hydroksyetanosulfonowym, tolueno-p-sulfonowym lub naftaleno-2-sulfonowym.

Poza dopuszczalnymi w farmacji addycyjnymi solami kwasowymi sposobem według wynalazku otrzymuje się także inne addycyjne sole kwasowe, takie na przykład jak z kwasem pikrynowym lub szczawiowym. Sole takie mogą służyć jako półprodukty w procesie oczyszczania związków lub w procesie otrzymywania innych dopuszczalnych w farmacji soli, albo też służą do identyfikacji, charakteryzowania lub oczyszczania zasad.

Sposób wytwarzania związku o wzorze 1 polega na tym, że aminę o wzorze R^5H poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 12, w których to wzorach R^1 , R^2 i R^5 mają znaczenie podane poprzednio, ugrupowanie o wzorze 2 oznacza podstawiony lub niepodstawiony pierścień tiofenu omówiony poprzednio, a Q oznacza grupę odszczepiającą się podczas reakcji razem z atomem wodoru pochodzącym z aminy, a następnie w razie potrzeby, w przypadku gdy R^5 oznacza grupę o wzorze 4, w którym R^6 oznacza grupę karboalkoksylową o 1—4 atomach węgla otrzymany związek hydrolizuje się do aminy, w której R^6 oznacza atom wodoru.

Należy zwrócić uwagę, że powyższy sposób jest podobny do reakcji opisanych uprzednio w piśmiennictwie, na przykład w opisie patentowym Wielkiej Brytanii nr 1216523. Tak więc, skoro rodzaj związków wyjściowych i produktów końcowych jest znany, znający zagadnienie mogą wybrać odpowiedni typ grup Q lub/i X oraz odpowiednie warunki reakcji.

Jak wspomniano poprzednio Q może oznaczać grupę hydroksylową lub tiolową, alkoksylową lub alkilotiolową o 1—4 atomach węgla, taką jak metoksylową lub metylotiolową, arylooksylową, aryloalkilotiolową lub arylotiolową, które to grupy mogą być aktywowane odpowiednim podstawnikiem w pierścieniu aryłowym i są to na przykład takie grupy jak p-nitrobenzylotiolowa; Q może oznaczać grupę alkilo- lub ariolosulfonową, korzystnie aktywowaną podstawnikiem przy atomie siarki lub reszcie węglowodorowej, taką jak grupa tosylowa, atom chlorowca, korzystnie chloru, grupę aminową lub grupę jedno- albo dwualkiloaminową o 1—4 atomach węgla w każdej z grup alkilowych. Jeżeli Q we wzorze 12 oznacza grupę o wzorze 4, w której R^6 oznacza atom wodoru, to wzór 12 odpowiada wzorowi 13.

Korzystnie, Q oznacza grupę hydroksylową, tiolową, alkoksylową o 14 atomach węgla, alkilotiolową o 1—4 atomach węgla, atom chlorowca lub grupę aminową.

Najbardziej korzystne jest, jeśli Q oznacza grupę hydroksylową lub tiolową i związek przejściowy o wzorze 12 występuje w postaci amidu o wzorze 14 lub tioamidu o wzorze 15. Jeśli Q oznacza grupę hydroksylową, to znaczy związek o wzorze 12 jest amidem, reakcję można prowadzić w obecności czterochloru tytanu, który to chlorek reaguje z aminą o wzorze R^5H tworząc z nią kompleks

metaliczny. Podobne właściwości wykazują chloroki innych metali, takich jak cyrkon, hafn lub wanad. Reakcję korzystnie prowadzi się w obecności czynników wiążących kwas, takich jak amina trzeciorzędowa, na przykład trójetyleamina. Reakcję można także prowadzić w obecności nadmiaru aminy o wzorze R^5H służącego do wiązania kwasu.

Reakcję można prowadzić w każdym odpowiednim rozpuszczalniku organicznym, takim jak toluen lub chlorobenzen. Stwierdzono jednak, że szczególnie korzystne jest stosowanie anizolu, przynajmniej jako składnika mieszaniny, ze względu na jego zdolność tworzenia rozpuszczalnego kompleksu z czterochlorkiem tytanu.

Dla przyspieszenia, reakcję można prowadzić w temperaturze podwyższonej do $140^{\circ}C$, jednak korzystny zakres temperatur wynosi $50-100^{\circ}C$.

Amidyny o wzorze 12, to znaczy związki, w których Q oznacza grupę aminową można w podobny sposób kondensować z aminą o wzorze R^5H , ale wydajność takiej reakcji jest raczej mała. Na ogół korzystnie jest przekształcać amidynę w odpowiedni amid na drodze hydrolizy alkalicznej i otrzymany osad stosować do reakcji kondensacji.

Tioamidy o wzorze 12, w którym Q oznacza grupę tiolową można otrzymywać w reakcji odpowiedniego amidu z pięciosiarczkiem fosforu, prowadzonej w bezwodnym zasadowym rozpuszczalniku, takim jak bezwodna pirydyna. Amidy można przekształcać w iminotioetery, iminoetery lub iminohalogenki albo inne pochodne zawierające aktywną grupę Q , w reakcji z odpowiednim czynnikiem, na przykład pięciochlorkiem fosforu w przypadku iminochloru. Takie pochodne amidów są bardziej reaktywne w stosunku do aminy o wzorze R^5H i mogą być zazwyczaj stosowane bez konieczności używania czterochloru tytanu.

Związki o wzorze 12 można alkilować rozpuszczając aminę w odpowiednim obojętnym rozpuszczalniku polarnym, takim jak etanol, dodając czynnik alkilujący i ogrzewając mieszaninę w temperaturze wrzenia, w obecności zasady. We wzorze R^6X , X może oznaczać atom reaktywnego pierwiastka, takiego jak chlor, brom lub jod albo reaktywną grupę, taką jak tosylowa lub mesylo-

wa. Związki o wzorze 3, w którym R^5 oznacza grupę o wzorze 16 otrzymuje się korzystnie za pomocą hydrolizy odpowiednich pochodnych karboalkoksylowych o 1—4 atomach węgla.

Reakcje podstawienia elektrofilowego pierścienia aromatycznego można w razie potrzeby prowadzić na związkach o wzorze 3 lub wzorze 12 stosując znane sposoby i otrzymywać pochodne zawierające przy pierścieniu tiofenu podstawniki odciągające elektrony. Przykładowo, związek o wzorze 12 można acetylować stosując chlorek acetylu i chlorek cynowy. Amidy powyższe można także chlorować, stosując na przykład N-chloroimid kwasu bursztynowego i otrzymując odpowiednią chlorowaną pochodną. Związki o wzorze 3, w którym R^1 lub R^2 oznacza grupę aminową można acylować lub alkilować w zwykły sposób i otrzymywać odpowiednie pochodne N-acylo- lub N-alkiloaminowe. N-hydroksyalkilopiperazyny, to znaczy związki, w któ-

rych R^6 oznacza grupę o wzorze $-(CH_2)_nOH$, można estryfikować za pomocą chlorków kwasów tłuszczowych i otrzymywać odpowiednie estry, takie jak ester kwasu nonanokarboksylowego lub enantowego.

Związki o wzorze 3, wytwarzane w sposób opisany powyżej można izolować z mieszaniny reakcyjnej lub przekształcać je bezpośrednio w addycyjne sole kwasowe, stosując znane sposoby.

Do otrzymywania amidów o wzorze 12 można stosować nowy sposób polegający na wewnątrzcząsteczkowym zamknięciu pierścienia w aminoestrze o wzorze 17, w którym R^9 oznacza grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, na przykład etylową, a R^1 , R^2 i ugrupowanie o wzorze 2 mają znaczenie podane powyżej. Reakcję tę można prowadzić stosując pochodną sodową dwumetylosulfotlenku, w odpowiednim rozpuszczalniku, korzystnie dwumetylosulfotlenku.

Amidy o wzorze 12 można także otrzymywać za pomocą wewnątrzcząsteczkowego zamykania pierścienia w aminokwasie o wzorze 18, stosując dwucykloheksylokarbodwuimid oraz odpowiedni rozpuszczalnik, na przykład czterowodorofuran. Aminokwasy otrzymuje się z estrów na drodze hydrolizy zasadowej za pomocą na przykład roztworu wodorotlenku sodowego w etanolu.

Jak wspomniano poprzednio, dogodną metodą otrzymywania amidów o wzorze 12 jest reakcja przedstawiona na schemacie 1. Hydrolizę prowadzi się w warunkach alkalicznych, na przykład stosując roztwór węglańu potasowego w mieszaninie wody i etanolu.

Korzystną metodę otrzymywania amidyn o wzorze 19 ilustruje schemat 2, w którym skrót DMSO oznacza dwumetylosulfotlenek.

Amidyny o układzie [3,4-b] można alternatywnie otrzymywać w sposób przedstawiony na schemacie 3. We wzorach tego schematu X^1 i X^2 oznaczają ewentualne podstawniki pierścienia tiofenu. Jak widać na schemacie powyższa reakcja jest reakcją aromatyzacji, z zastosowaniem chloranilu i ksyleny.

W innej wersji, powyższą reakcję można prowadzić stosując o-fenilenodwuaminy zamiast o-nitroanilin.

Estry o wzorze 17 są związkami nowymi. Można je otrzymywać za pomocą kondensacji pochodnej tiofenu o wzorze 21, w którym R^9 ma znaczenie podane powyżej, z o-fluoronitrobenzenem o wzorze 22, w obecności pochodnej n-butylołilu lub w obecności zasady, takiej jak wodorek sodowy, amidek sodowy, trójetyloamina lub węglan potasowy, w dwumetylosulfotlenku. Otrzymuje się nitroester o wzorze 23, który można redukować katalitycznie do aminoestru o wzorze 17, stosując na przykład wodór i pallad na węglu aktywnym lub redukować chemicznie stosując cynk i chlorek amonu, wielosiarczek amonowy lub żelazo i kwas solny.

Przykładowo, 4H-tieno[2,3-b]benzodwuazepinony-10 można otrzymywać według sposobu przedstawionego na schemacie 4, w którym skrót DMSO oznacza dwumetylosulfotlenek, THF — czterowodorofuran, a DCC — dwucykloheksylokarbodwuimid.

W podobny sposób, poprzez przejściowe aminoestry, można otrzymywać inne [1,5]benzodwuazepinony-10.

Wyjściowe pochodne tiofenu, stosowane w sposobie według wynalazku są albo związkami znanymi, opisanymi, na przykład w Chem. Berichte, 99, 94–100 (1966), J. Am. Chem. Soc., 68, 2232 (1946) lub holenderskim zgłoszeniu patentowym nr 66 04742, albo też można je otrzymywać przy zastosowaniu znanych sposobów, ze znanych związków. Wyjściowe o-fluoronitrobenzeny są dostępne w handlu lub można je wytwarzać w prosty sposób z dostępnych w handlu substancji.

Półprodukty o wzorach 12, 17, 18, 19 i 20, przedstawione na rysunkach są związkami nowymi.

Jak wspomniano uprzednio, związki otrzymane sposobem według wynalazku wykazują użyteczne działanie na centralny układ nerwowy. Działanie to potwierdzono podczas wyczerpujących badań na zwierzętach, stosując dobrze sprawdzone metody, takie jak wywoływanie katalepsji, blokowanie odruchów warunkowych i odwracanie wywołanych amfetaminą stereotypów zachowania się u szczurów. W szczególności związki o wzorze 3 i ich addycyjne sole kwasowe są związkami działającymi silnie na centralny układ nerwowy, o właściwościach neuroleptycznych, uspokajających lub odprężających i przeciwwymiotnych. Tego rodzaju właściwości w połączeniu z wysokim indeksem terapeutycznym czynią je użytecznymi w leczeniu łagodnych stanów lękowych i rozmaitego rodzaju psychoz, takich jak schizofrenia i ostry obłęd.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku działają skutecznie w szerokim zakresie dawkowania. Indywidualne dawki zależą od takich czynników jak rodzaj podawanego związku, stan pacjenta oraz gatunek i wielkość zwierzęcia. Na ogół wymagana dawka wynosi 0,1–20 mg/kg dziennie, na przykład w leczeniu dorosłych ludzi podaje się 0,1–10 mg/kg.

Związki i ich sole otrzymane sposobem według wynalazku podaje się na ogół doustnie lub iniekcyjnie. Do tych celów stosuje się je w postaci kompozycji farmaceutycznych, sporządzonych w sposób znany w praktyce farmaceutycznej. Kompozycja zawiera co najmniej jeden związek aktywny lub jego dopuszczalną w farmacji sól w połączeniu z dopuszczalnym w farmacji nośnikiem. Podczas sporządzania kompozycji składnik aktywny miesza się zwykle lub rozcieńcza nośnikiem albo napełnia się nim kapsułki, opłatki lub inne pojemniki. Jeśli nośnik służy jako rozcieńczalnik, może on być substancją stałą, półstałą lub ciekłą, służącą jako nośnik, rozcieńczalnik lub środowisko dla składnika aktywnego. Przykładem odpowiednich nośników są następujące substancje: laktoza, dekstroza, sacharoza, sorbit, mannit, skrobia, guma arabska, fosforan wapniowy, alginiany, guma, trąbkant, żelatyna, syrop, metyloceluloza, hydroksybenzoestan metylu i propylu, talk, stearynian magnezu i oleje mineralne.

Z kompozycji zawierających związki otrzymane sposobem według wynalazku można w dobrze znany sposób sporządzać odpowiednie formy farmaceutyczne, zapewniające szybkie, ułatwione lub opóź-

nione uwalnianie się składnika aktywnego po podaniu pacjentowi.

W zależności od drogi podawania, z powyższych kompozycji sporządza się tabletki, kapsułki lub zawiesiny do stosowania doustnego albo roztwory iniekcyjne do stosowania pozajelitowego. Korzystnie, z kompozycji sporządza się pojedyncze dawki zawierające 1–200 mg, częściej 5–100 mg składnika aktywnego.

Poniższe przykłady ilustrują sposób według wynalazku. W przypadku gdy nie podano temperatury topnienia, strukturę produktów końcowych (tytułowych) określano na podstawie chromatografii cienkowarstwowej i/lub danych spektralnych.

Otrzymywanie siarczku α' -karboksymetylo- β' -karboksyetylo- β -etylowo-metylowego

Do roztworu 10,6 g (0,01 mola) tioglikolanu metylu i 0,1 ml piperydyny umieszczonego w kolbie trójszyjnej o pojemności 100 ml zaopatrzonej we wkraplacz, termometr i chłodnicę wkrapla się podczas mieszania 12,6 g (0,1 mola) butanokarboksylan-3 etylu. Temperaturę utrzymuje się w granicach 40–50°C i dodaje 0,6 ml piperydyny, w porcjach po 0,05 ml, w ciągu 45 minut. Mieszaninę reakcyjną ochładza się przemywając wodą, suszy siarczaniem magnezu i sączy, przemywając siarczan na sączu eterem. Połączone przesącze odparowuje się do sucha i otrzymuje się związek tytułowy w postaci żółtego produktu ciekłego.

Przykład I. a) 5-etylo-2-(2-nitroanilino)-tiofenokarboksylan-3 etylu

Do ochłodzonego do temperatury –40°C 40 g (0,2 mola) 2-amino-3-etylotiofenokarboksylan-3 etylu (Ber. 99, 94–100) w 150 ml bezwodnego czterowodorofuranu dodaje się podczas mieszania pod azotem 125 ml 10,2% (waga na objętość) roztworu n-butyloplitu w heksanie (0,2 mola), utrzymując temperaturę –30°C. Całość miesza się w ciągu 15 minut w temperaturze –30°C, a następnie przetłacza się strumieniem azotu poprzez odwróconą U-rurkę do roztworu 28 g (0,2 mola) o-fluoronitrobenzenu w 100 ml bezwodnego czterowodorofuranu, w temperaturze 15–30°C. Całość miesza się w ciągu nocy i otrzymany niebieski roztwór wlewa się do trzech objętości lodowatej wody, ekstrahuje 3×500 ml eteru etylowego, ekstrakt eterowy przemywa 2×500 ml wody, suszy i odparowuje do sucha. Otrzymany ciemnoczerwony olej rozpuszcza się w etanolu (200 ml) i chłodzi w ciągu nocy. Otrzymany krystaliczny związek tytułowy odsącza się i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°C. Po rekryształizacji z etanolu otrzymuje się czysty produkt o temperaturze topnienia 66–68°C.

b) 5-etylo-2-(4-fluoro-2-nitroanilino)-tiofenokarboksylan-3 etylu

Związek ten otrzymuje się w sposób podobny do stosowanego w punkcie a, ale stosuje się 2,5-dwufluoronitrobenzen zamiast o-fluoronitrobenzen. Po rekryształizacji z etanolu produkt ma temperaturę topnienia 90°C. Analiza elementarna: obliczono dla wzoru $C_{15}H_{15}FN_2O_4S$:

C — 53,24; H — 4,45; N — 8,28; F — 5,61;
S — 9,47;

znaleziono: C — 53,45; H — 4,75; N — 8,15; F — 5,71;
S — 9,75%.

W podobny sposób, stosując postępowanie opisane w punkcie a, otrzymuje się poniżej wymienione związki. W każdym przypadku podano odpowiedni nitrobenzen stosowany zamiast o-nitrobenzenu oraz temperaturę topnienia otrzymanego związku i w nawiasach rozpuszczalnik stosowany do rekryształizacji.

- c) 2-(3,5-dwufluoro-2-nitroanilino)-5-etylo-tiofenokarboksylan-3 etylu o temperaturze topnienia 74–75°C (etanol) z 2,4,6-trójkfluoronitrobenzenu,
- d) 5-etylo-2-(5-fluoro-2-nitroanilino)-tiofenokarboksylan-3 etylu o temperaturze topnienia 87–88°C (etanol) z 2,4-dwufluoronitrobenzenu,
- e) 2-(4-chloro-2-nitroanilino)-5-etylo-tiofenokarboksylan-3 etylu o temperaturze topnienia 75–76,5°C (etanol) z 5-chloro-2-fluoronitrobenzenu,
- f) 2-(2,4-dwunitroanilino)-5-etylo-tiofenokarboksylan-3 etylu o temperaturze topnienia 148°C (etanol) z 2,4-dwunitrofluorobenzenu,
- g) 2-(4-fluoro-2-nitroanilino)-4,5,6,7-czterowodorbzeno[b]tiofenokarboksylan-3 etylu.

Związek ten otrzymuje się w sposób podobny do podanego w punkcie a, ale stosuje się jako związki wyjściowe 2,5-dwufluoronitrobenzen i 2-amino-4,5,6,7-czterowodorbzeno[b]tiofenokarboksylan-3 etylu. Temperatura topnienia otrzymanego związku tytułowego wynosi 140–142°C (etanol).

- h) 2-(4,5-dwufluoro-2-nitroanilino)-5-etylo-tiofenokarboksylan-3 etylu o temperaturze topnienia 105°C z 2,4,5-trójknitrobenzenu,
- i) 3-(2-nitroanilino)-tiofenokarboksylan-2 metylu o temperaturze topnienia 184°C (toluen i metanol 2:1) z 2-fluoronitrobenzenu i 3-aminotiofenokarboksylan-2 metylu (opis patentowy Wielkiej Brytanii nr 837086),
- j) 3-(4-fluoro-2-nitroanilino)-tiofenokarboksylan-2 metylu o temperaturze topnienia 172–175°C (benzen) z 2,5-dwufluoronitrobenzenu i 3-aminotiofenokarboksylan-2 metylu.

W podobny sposób otrzymuje się następujące związki:

- k) 5-izopropyl-2-(4-fluoro-2-nitroanilino)-tiofenokarboksylan-3 etylu,
- l) 5-n-heksyl-2-(4-fluoro-2-nitroanilino)-tiofenokarboksylan-3 etylu,
- m) 4-metylo-2-(4-fluoro-2-nitroanilino)-tiofenokarboksylan-3 etylu,
- n) 4-metylo-5-etylo-2-(4-fluoro-2-nitroanilino)-tiofenokarboksylan-3 etylu.

Przykład II. a) 5-etylo-2-(2-nitroanilino)-tiofenokarboksylan etylu

Roztwór zawierający 56,4 g (0,4 mola) o-fluoronitrobenzenu i 100 g (0,5 mola) 2-amino-5-etylotiofenokarboksylan-3 etylu w 320 ml dwumetylosulfotlenku miesza się pod azotem i ogrzewa na łaźni olejowej. Po ogrzaniu do temperatury 60°C dodaje się 55 g (0,4 mola) węgla potasowego, miesza i ogrzewa w temperaturze 100°C aż do uzyskania całkowitego zaniku o-fluoronitrobenzenu (6,5 godziny), co sprowadza się za pomocą cieczowej chromatografii gazowej. Mieszaninę wlewa się do lodowatej wody, zakwasza stężonym kwasem sol-

nym i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Ekstrakt organiczny przemywa się wodą, suszy siarczanem magnezu i odparowuje rozpuszczalnik. Otrzymuje się półstały produkt, z którego po rekrystalizacji z etanolu otrzymuje się związek tytułowy w postaci osadu o temperaturze topnienia 66–68°C.

W podobny sposób, stosując postępowanie opisane w punkcie a, otrzymuje się wymienione poniżej związki. W każdym przypadku podano temperaturę topnienia otrzymanego związku, stosowany do rekrystalizacji rozpuszczalnik (w nawiasach) oraz związek wyjściowy, jeśli różni się od stosowanego w punkcie a.

- b) 2-(4-chloro-3-nitroanilino)-5-etylo-tiofenokarboksylan-3 etylu o temperaturze topnienia 75–76°C (etanol) z 5-chloro-2-fluoronitrobenzenu,
- c) 2-(2,4-dwunitroanilino)-5-etylo-tiofenokarboksylan-3 etylu o temperaturze topnienia 146–148°C (etanol) z 2,4-dwunitrofluorobenzenem,
- d) 5-etylo-2-(2-nitro-4-trójsulfonometyloanilino)-tiofenokarboksylan-3 etylu o temperaturze topnienia 102°C (etanol) z 4-fluoro-3-nitrotrójsulfonometylobenzenem,
- e) 5-etylo-2-(5-metylo-2-nitroanilino)-tiofenokarboksylan-3 etylu o temperaturze topnienia 55–57°C (etanol) z 3-fluoro-4-nitrotoluenem,
- f) 2-(4-dwufluorometylo-2-nitroanilino)-5-etylo-tiofenokarboksylan-3-etyl u o temperaturze topnienia 88–90°C (etanol) z 5-dwufluorometylo-2-fluoronitrobenzenem,
- g) 2-(4-N,N-dwumetylosulfonamido-2-nitroanilino)-5-etylo-tiofenokarboksylan-3 metylu o temperaturze topnienia 166–168°C (etanol) z 5-N,N-dwumetylosulfonamido-2-fluoronitrobenzenem i 2-amino-5-etylo-tiofenokarboksylan-3 metylu,
- h) 5-etylo-2-(4-metoksy-2-nitroanilino)-tiofenokarboksylan-3 metylu o temperaturze topnienia 125–127°C (etanol) z 2-fluoro-5-metoksynitrobenzenem i 2-amino-5-etylo-tiofenokarboksylan-3 metylu,
- i) 2-(4-fluoro-2-nitroanilino)-tiofenokarboksylan-3 etylu o temperaturze topnienia 125°C (etanol) z 2,5-dwufluoronitrobenzenem i 2-aminotiofenokarboksylan-3 etylu,
- j) 5-etylo-2-(4-metylotio-2-nitroanilino)-tiofenokarboksylan-3 etylu z 4-fluoro-3-nitrotioanizolem i 2-amino-5-etylo-tiofenokarboksylan-3 etylu,
- k) 2-(2-chloro-6-nitroanilino)-5-etylo-tiofenokarboksylan-3 etylu o temperaturze topnienia 67–70°C (etanol) z 2-amino-5-etylotiofenokarboksylan-3 etylu i 3-chloro-2-fluoronitrobenzenem,
- l) 5-etylo-2-(2-trójsulfonometylo-6-nitroanilino)-tiofenokarboksylan-3 etylu o temperaturze topnienia 72–73°C (etanol) z 2-amino-5-etylotiofenokarboksylan-3 etylu i 2-fluoro-3-trójsulfonometylnitrobenzenem,
- m) 3-(4-chloro-2-nitroanilino)-tiofenokarboksylan-2 metylu o temperaturze topnienia 207–208°C (octan etylu i heksan) z 5-chloro-2-fluoronitrobenzenem i 3-aminotiofenokarboksylan-2 metylu,
- n) 5-metylo-2-(2-nitro-4-fluoroanilino)-tiofenokarboksylan-3 metylu o temperaturze topnienia 149–151°C (etanol) z 2-amino-5-metylotiofenokarboksylan-3 metylu i 2,5-dwufluoronitrobenzenem,

karboksylan-3 metylu i 2,5-dwufluoronitrobenzenem,

- o) 2-(4-bromo-2-nitroanilino)-5-etylo-tiofenokarboksylan-3 etylu o temperaturze topnienia 76–78°C (etanol) z 2-amino-5-etylotiofenokarboksylan-3 etylu i 5-bromo-2-fluoronitrobenzenem,
- p) 2-(4-fluoro-2-nitroanilino)-5-fenylotiofenokarboksylan-3 metylu o temperaturze topnienia 150°C (chlorek metylenu) z 2-amino-5-fenylotiofenokarboksylan-3 metylu i 2,5-dwuchloronitrobenzenem,
- q) kwas 5-etylo-2-(2-nitroanilino)-tiofenokarboksylan-3. 6,0 g 5-etylo-2-(2-nitroanilino)-tiofenokarboksylan-3 etylu rozpuszcza się w 100 ml etanolu i 50 ml wody, po czym ogrzewa podczas mieszania do temperatury 60°C. Dodaje się 50 ml 5n roztworu wodorotlenku sodowego i miesza w temperaturze 60°C w ciągu 16 godzin. Mieszaninę reakcyjną ochładza się, rozcieńcza 500 ml wody. Po odsączeniu otrzymuje się stały związek o temperaturze 189–191°C (octan etylu).
- r) kwas 5-etylo-2-(4-fluoro-2-nitroanilino)-tiofenokarboksylan-3. Związek ten o temperaturze topnienia 198–200°C (octan etylu) otrzymuje się w podobny sposób, ale reakcję prowadzi się w temperaturze 25°C.
- s) 5-etylo-3-(4-fluoro-2-nitroanilino)-tiofenokarboksylan-2 metylu.

Przykład III. a) 3-(4-fluoro-2-nitroanilino)-tiofenokarboksylan-4 metylu

48,5 g (0,25 mola) chlorowodoru 3-karboksymetylo-4-aminotiofenu (J. Am. Chem. Soc., 68, 2232, 1946) rozpuszcza się w minimalnej ilości wody i wstrząsa w obecności nasyconego roztworu wodorowęglanu sodowego i eteru etylowego. Warstwę eterową suszy się siarczanem magnezu, sączy i odparowuje. Otrzymany olej rozpuszcza się w 100 ml dwumetyloformamidu, 2-metoksyetanolu lub korzystnie bezwodnego dwumetylosulfotlenku. Roztwór ogrzewa się do temperatury 100°C i dodaje podczas mieszania pod azotem 40 g (0,25 mola) 2,5-dwufluoronitrobenzenem i 35 ml trójetylaminy, po czym całość miesza się w temperaturze wrzenia w ciągu jednej godziny. Dodaje się następne 35 ml trójetylaminy i dalej miesza pod azotem i ogrzewa w temperaturze wrzenia w ciągu 40 minut. Mieszaninę ochładza się i wlewa podczas mieszania do 1,5 litra nasyconego roztworu chlorku sodowego, dodaje octan etylu i miesza. Dwufazową mieszaninę sączy się, rozdziela warstwy. Warstwę organiczną przemywa się solanką, suszy siarczanem magnezu, sączy i odparowuje, otrzymując brązową gumowatą pozostałość. Pozostałość tę rozpuszcza się w minimalnej ilości octanu etylu i sączy pod zmniejszonym ciśnieniem przez warstwę ziemi okrzemkowej Florisil. Ziemię okrzemkową na porowatym sączku przemywa się octanem etylu w celu całkowitego wymycia produktu. Przesącz odparowuje się do konsystencji oleju, rozpuszcza w 250 ml zimnego etanolu i pozostawia w temperaturze 0°C w ciągu 24 godzin. Otrzymane kryształy o barwie czerwono-pomarańczowej zawierają czasami ślady brązowej smoły, którą można usunąć uciierając produkt z małą ilością octanu etylu. Kryształiczny produkt sączy się, przemywa etanolem i eterem naf-

towym (frakcja 40—60°C), suszy pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje związek tytułowy o temperaturze topnienia 164°C.

b) 3-(2-nitro-4-trójfliuorometyloanilino)-tiofenokarboksylan-4 metylu.

Otrzymuje się w sposób podobny do opisanego w punkcie a. Temperatura topnienia 175°C (etanol).

c) 2-(4-fluoro-2-nitroanilino)-3-cyjano-4,5,6,7-czterowodorobenzo[b]tiofen.

Mieszaninę 2-amino-3-cyjano-4,5,6,7-czterowodorobenzo[b]tiofenu (3,6 g, 0,02 mola) i 3,2 g (0,02 mola) 2,5-dwufluoronitrobenzenu w 20 ml bezwodnego dwumetylosulfotlenku miesza się i ogrzewa na łaźni olejowej. Po osiągnięciu temperatury 60°C dodaje się 2,76 g (0,02 mola) węgla potasowego i całość miesza się w ciągu 5 godzin w temperaturze 100°C. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do lodowatej wody, zakwasza i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Ekstrakt organiczny przemywa się wodą, suszy siarczanem magnezu i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się związek tytułowy o temperaturze topnienia 137—139°C (octan etylu).

W podobny sposób stosując 2-amino-3-cyjano-5-etylotiofen otrzymuje się następujące związki:

d) 5-etylo-3-cyjano-2-(4-fluoro-2-nitroanilino)-tiofen,

e) 5-etylo-3-cyjano-2-(4-metoksy-2-nitroanilino)-tiofen,

f) 5-etylo-3-cyjano-2-(4-metylotio-2-nitroanilino)-tiofen,

g) 5-etylo-3-cyjano-2-(2-nitro-4-trójfliuorometyloanilino)-tiofen.

Przykład IV. a) 3-(4-chloro-2-nitroanilino)-4-cyjano-2,5-dwuwodorotiofen

38,1 g (0,25 mola) 3-cyjanoczworowodorotiofenu-4 (holenderskie zgłoszenie patentowe nr 6604742) i 51,8 g (0,28 mola) 4-chloro-2-nitroaniliny rozpuszcza się w około 200 ml wrzącego toluenu w kolbie trójszyjnej zaopatrzonej w nasadkę Deana-Starka. Do mieszaniny dodaje się kilka kropli eteru trójfliuoroborowego i całość pozostawia w temperaturze wrzenia w ciągu 4 godzin. Powstająca w czasie reakcji woda usuwana jest ze środowiska.

Po ochłodzeniu mieszaniny wypada brązowy osad, który odsąca się a następnie rekrystalizuje z bezwodnego etanolu, odbarwiając węglem aktywnym. Otrzymuje się produkt w postaci pomarańczowych kryształów, które odsąca się, przemywa etanolem i suszy w temperaturze 50°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się związek tytułowy o temperaturze topnienia 154—155°C.

b) 3-(4-metylotio-2-nitroanilino-4-cyjano-2,5-dwuwodorotiofen.

Otrzymuje się ten związek o temperaturze topnienia 141—142°C (etanol), stosując postępowanie podobne do opisanego w punkcie a.

c) 4-(4-fluoro-2-nitroanilino)-2-etylo-3-cyjano-2,5-dwuwodorotiofen.

Przykład V. a) 3-(4-chloro-2-nitroanilino)-4-cyjano-tiofen.

Do roztworu 12,3 g (0,5 mola) chloronilu w 100 ml gorącego ksyleny dodaje się 14,09 g (0,05 mola) 3-(4-chloro-2-nitroanilino)-4-cyjano-2,5-dwuwodorotiofenu w 150 ml ksyleny. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze wrzenia. Po ochłodzeniu odparowuje się ksylen pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały, czerwono-brązowy osad, który uciera się z metanolem i otrzymuje ceglasto-czerwony osad, który rekrystalizuje się z gorącego metanolu. Krystaliczny czerwony osad odsąca się, przemywa metanolem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°C. Otrzymuje się związek tytułowy o temperaturze topnienia 214°C.

b) 3-(4-metylotio-2-nitroanilino)-4-cyjanotiofen, o temperaturze topnienia 167—169°C (etanol) otrzymuje się w podobny sposób.

c) 4-(4-fluoro-2-nitroanilino)-2-etylo-3-cyjanotiofen.

Przykład VI. a) 2-(2-aminoanilino)-2-etylotiofenokarboksylan-3 etylu

20,7 g 5-etylo-2-(2-nitroanilino)-tiofenokarboksylan-3 etylu w 150 ml etanolu redukuje się katalitycznie nad 2,0 g 10% palladu na węglu aktywnym, pod ciśnieniem 4,2 kg/cm². Katalizator odsąca się, a przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się związek tytułowy o temperaturze topnienia 50—52°C (heksan).

W podobny sposób otrzymuje się następujące związki:

b) 2-(2-amino-4-fluoroanilino)-5-etylotiofenokarboksylan 3 etylu o temperaturze 82—84°C (heksan),

c) 2-(2-amino-3,5-dwufluoroanilino)-5-etylotiofenokarboksylan-3 etylu o temperaturze topnienia 106°C (etanol),

d) 2-(2-amino-5-fluoroanilino)-5-etylokarboksylan-3 etylu o temperaturze topnienia 100—101°C (etanol),

e) 2-(2-amino-4-chloroanilino)-5-etylotiofenokarboksylan-3 etylu o temperaturze topnienia 119—121°C (etanol),

f) 2-(2-amino-4-dwuaminoanilino)-5-etylotiofenokarboksylan-3 etylu o temperaturze topnienia 152—155°C (heksan),

g) 2-(2-amino-4-trójfliuorometyloanilino)-5-etylotiofenokarboksylan-3 etylu,

h) 2-(2-amino-5-metyloanilino)-5-etylo-tiofenokarboksylan-3 etylu

i) 2-(4-dwufluorometylo)-2-nitroanilino)-5-etylotiofenokarboksylan-3 etylu,

j) 2-(2-amino-4-N,N-dwu-metylosulfonamidoanilino)-5-etylotiofenokarboksylan-3 metylu,

k) 2-(2-amino-4-metoksyanilino)-5-etylotiofenokarboksylan-3 metylu,

l) 2-(2-amino-4-fluoroanilino)-4,5,6,7-czterowodorobenzo[b]tiofenokarboksylan-3 etylu,

m) 2-(2-amino-4-fluoroanilino)-tiofenokarboksylan-3 etylu,

n) 2-(2-amino-4-metylotioanilino)-5-etylotiofenokarboksylan-3 etylu,

o) 3-(2-aminoanilino)-tiofenokarboksylan-2 metylu.

Związek tytułowy o temperaturze topnienia 102°C otrzymuje się za pomocą redukcji 3-(2-nitroanilino)-tiofenokarboksylan-2 metylu.

p) 3-(2-amino-4-fluoroanilino)-tiofenokarboksylan-2 metylu.

Związek tytułowy otrzymuje się za pomocą redukcji 3-(4-fluoro-2-nitroanilino)-tiofenokarboksylan-2 metylu,

q) 3-(2-amino-4-chloroanilino)-tiofenokarboksylan-2 metylu,

r) 2-(2-amino-4-fluoroanilino)-5-metylotiofenokarboksylan-3 metylu o temperaturze topnienia 116–118°C,

s) 5-izopropyl-2-(4-fluoro-2-aminoanilino)-tiofenokarboksylan-3 etylu,

t) 5-n-heksyl-2-(4-fluoro-2-aminoanilino)-tiofenokarboksylan-3 etylu,

u) 4-metylo-2-(4-fluoro-2-aminoanilino)-tiofenokarboksylan-3 etylu,

v) 4-metylo-5-etylo-2-(4-fluoro-2-aminoanilino)-tiofenokarboksylan-3 etylu,

w) kwas 2-(2-aminoanilino)-5-etylotiofenokarboksylan-3.

8,0 g (0,027 mola) kwasu 5-etylo-2-(2-nitroanilino)-tiofenokarboksylan-3 w 150 ml etanolu redukuje się katalitycznie nad 900 mg 10% palladu na węglu aktywnym, pod ciśnieniem 4,2 kg/cm². Katalizator odsącza się, odparowuje przesącz pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje związek tytułowy.

x) 5-etylo-3-(2-amino-4-fluoroanilino)-tiofenokarboksylan-2 etylu.

Przykład VII. 2-(2-amino-4-nitroanilino)-5-etylo-tiofenokarboksylan-3 etylu

Przez roztwór 2-(2,4-dwunitroanilino)-5-etylotiofenokarboksylan-3 etylu (0,5 g) w 25 ml 6n roztworu amoniaku i 10 ml etanolu przepuszcza się gazowy siarkowódór w ciągu 2 godzin, mieszając roztwór i ogrzewając go w temperaturze wrzenia. Mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury pokojowej i odsącza wytrącony żółty osad, przemycza go wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się związek tytułowy o temperaturze topnienia po rekrytalizacji z octanu etylu 174–176°C.

Przykład VIII. 2-(2-amino-4-bromoanilino)-5-etylotiofenokarboksylan-3 etylu.

Do mieszaniny zawierającej 0,4 g proszku cynkowego, 0,4 g chlorku amonowego i 10 ml wody dodaje się 0,4 g (0,01 mola) 2-(4-bromo-2-nitroanilino)-5-etylotiofenokarboksylan-3 etylu i całość miesza w ciągu 24 godzin w temperaturze 50°C. Mieszaninę sączy się, przemycza osad na sączku kolejno wodą i octanem etylu. Warstwę organiczną oddziela się, przemycza wodą, suszy siarczanem magnezu, odparowuje przesącz pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje związek tytułowy.

Przykład IX. a) 3-(2-aminoanilino)-2,5-dwuwodorotiofenokarboksylan-4 metylu.

48,06 g (0,3 mola) 3-karboksymetyloczterowodorotiofenonu-4 i 32,4 g (0,3 mola) o-fenilenodwuaminy rozpuszcza się w 500 ml wrzącego etanolu, do którego dodaje się kilka kropli kwasu octowego. Całość ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze wrzenia, w atmosferze azotu. Następnie mieszaninę ochładza się, odsącza krystaliczny osad, przemycza go etanolem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany produkt rekrytalizuje się z

bezwodnego etanolu, odbarwiając go węglem aktywnym. Otrzymuje się żółty roztwór, z którego krystalizuje produkt w postaci białych igieł. Osad odsącza się, przemycza etanolem, suszy pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje związek tytułowy o temperaturze wrzenia 101°C.

b) 3-(2-amino-4,5-dwuchloroanilino)-2,5-dwuwodorotiofenokarboksylan-3 metylu.

Związek tytułowy o temperaturze topnienia 162°C otrzymuje się w sposób podobny do opisanego powyżej.

Przykład X. a) 3-(2-aminoanilino)-tiofenokarboksylan-4 metylu.

Mieszaninę zawierającą 25,03 g (0,1 mola) 3-(2-aminoanilino)-2,5-dwuwodorotiofenokarboksylan-4 metylu oraz 24,6 g (0,1 mola) chloranilu w 900 ml ksyleny, ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze wrzenia. Rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały ciemnobrązowy osad uciera się z octanem etylu i otrzymuje jasnobrązowy produkt, który odsącza się, przemycza octanem etylu i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskuje się związek tytułowy o temperaturze topnienia 120–122°C.

W podobny sposób otrzymuje się 3-(2-amino-4,5-dwuchloroanilino)-tiofenokarboksylan-4 metylu o temperaturze topnienia 162–163°C.

Przykład XI. 3-(2-aminoanilino)-tiofenokarboksylan-4 metylu.

Do 200 mg 5% palladu na węglu aktywnym w 50 ml cykloheksanu (lub norbornadienu albo norbornyleny) dodaje się 2,5 g (0,001 mola) 3-(2-aminoanilino)-2,5-dwuwodorotiofenokarboksylan-4 metylu. Całość miesza się i ogrzewa w temperaturze wrzenia, w ciągu 4 godzin. Przebieg reakcji kontroluje się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Mieszaninę reakcyjną ochładza się, odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostały ciemnobrązowy olej chromatografuje się na kolumnie wypełnionej Florisilem, stosując do elucji chloroform. Otrzymuje się związek tytułowy w postaci pomarańczowego osadu o temperaturze topnienia 120–122°C.

Przykład XII. a) 3-(2-amino-5-trójlfluorometylanilino)-4-cyjano-2,5-dwuwodorotiofen.

Do roztworu 24 g (0,136 mola) 4-trójlfluorometylo-o-fenilenodwuaminy i 17,3 g (0,136 mola) 3-keto-4-cyjano-2,5-dwuwodorotiofenonu w 200 ml ciepłego etanolu, dodaje się 3 ml kwasu octowego a następnie całość ogrzewa w temperaturze wrzenia, w ciągu 24 godzin, a następnie pozostawia do ochłodzenia. Wytrącony osad odsącza się a przesącz odparowuje do małej objętości i znów odsącza osad. Otrzymuje się związek tytułowy w postaci białego osadu o temperaturze topnienia 189°C.

b) w podobny sposób otrzymuje się 3-(2-amino-5-chloroanilino)-4-cyjano-2,5-dwuwodorotiofen o temperaturze topnienia 164–165°C,

c) 3-(2-aminoanilino)-4-cyjano-2,5-dwuwodorotiofen.

80 g (0,629 mola) 3-keto-4-cyjano-czterowodorotiofenu i 68 g (0,629 mola) o-fenilenodwuaminy rozpuszcza się w 1,5 litra gorącego technicznego metanolu. Do roztworu dodaje się 3 ml kwasu octowego lodowatego i całość miesza i ogrzewa w

temperaturze wrzenia w ciągu 24 godzin. Następnie mieszaninę ochładza się i sączy, otrzymując związek tytułowy o temperaturze topnienia 163°C.

Przykład XIII. a) 10-amino-7-chloro-4H-tieno[3,4-b][1,5]-benzodwuazepina

17,18 g (0,06 mola) 3-(4-chloro-2-nitroanilino)-4-cyjanotiofenu w 300 ml etanolu i 100 ml octanu etylu uwodarnia się stosując jako katalizator 3,5 g 10% palladu na węglu aktywnym oraz prowadząc proces w aparacie Parra. Otrzymuje się 3-(4-chloro-2-aminoanilino)-4-cyjanotiofen. Po upływie dwóch godzin katalizator odsącza się a przesącz odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany jasnobrązowy osad rozpuszcza się w 100 ml bezwodnego etanolu w kolbie trójszyjnej o pojemności 500 ml. Do roztworu wkrapla się ostrożnie, podczas mieszania, 12 ml stężonego kwasu solnego i mieszaninę ogrzewa w temperaturze wrzenia w ciągu około 24 godzin. Do ochłodzonego roztworu wkrapla się 60 ml 10% roztworu wodorotlenku sodowego do odczynu lekko alkalicznego. Podczas wkrapiania wytrąca się osad związku tytułowego. Osad odsącza się, przemywa wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°C. Otrzymuje się bladożółto-brązowy produkt o temperaturze topnienia 239–240°C.

W podobny sposób otrzymuje się następujące związki:

- b) 10-amino-7-metylotio-4H-tieno[3,4-b][1,5]-dwuazepinę o temperaturze topnienia 195–197°C,
- c) 12-amino-9-fluoro-6H-1,2,3,4-czterowodorobenzo-tieno[2,3-b][1,5]-benzodwuazepinę,
- d) 10-amino-2-etylo-7-fluoro-4H-tieno[2,3-b][1,5]-benzodwuazepinę,
- e) 10-amino-2-etylo-7-metoksy-4H-tieno[2,3-b][1,5]-benzodwuazepinę,
- f) 10-amino-2-etylo-7-metylotio-4H-tieno[2,3-b][1,5]-benzodwuazepinę,
- g) 10-amino-2-etylo-7-trójfluorometylo-4H-tieno[2,3-b][1,5]-benzodwuazepinę,
- h) 10-amino-1-etylo-7-fluoro-4H-tieno[3,4-b][1,5]-benzodwuazepinę.

Przykład XIV. a) Chlorowodorek 10-amino-4H-dwuodorotieno[3,4-b][1,5]-benzodwuazepiny

84,5 g (0,39 mola) 3-(2-aminoanilino)-4-cyjanotiofenu zawieszają się podczas mieszania w 1,5 litra gorącego etanolu skażonego alkoholem metylowym. Do zawiesiny wkrapla się 57 ml (0,66 mola) stężonego kwasu solnego, po czym miesza się i ogrzewa w temperaturze wrzenia w ciągu jednej godziny. Po ochłodzeniu odsącza się wytrącony osad, przemywa małą ilością skażonego etanolu i eterem naftowym (frakcja 40–60°C), po czym suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze 50°C. Otrzymuje się związek tytułowy o temperaturze topnienia 292°C (z rozkładem).

b) 10-amino-4H-2,5-dwuodorotieno[3,4-b][1,5]-benzodwuazepina.

Do zawiesiny 54,5 g chlorowodorku z punktu a w 1 litrze chloroformu dodaje się jednorazowo, podczas mieszania 500 ml 10% roztworu wodorotlenku sodowego. Całość miesza się w ciągu 2 godzin i odsącza wytrącony osad, przemywa go wodą, etanolem i eterem, po czym suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się wolną zasadę w

postaci białego osadu o temperaturze topnienia 240–250°C (z rozkładem).

c) 9-10-dwuoduro-4H-2,5-dwuoduro-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuazepinion-10

- 5 Do roztworu zawierającego 300 mg 50% (waga na wagę) zawiesiny wodoru sodowego w oleju, w bezwodnym dwumetylosulfotlenku dodaje się podczas mieszania pod azotem w temperaturze 90°C, 0,5 g (0,002 mola) 3-(2-aminoanilino)-2,5-dwuodorotiofenokarboksylanu-4 metylu w 2 ml bezwodnego dwumetylosulfotlenku. Gdy roztwór przestanie się burzyć, miesza się go w ciągu 2 godzin, po czym wlewa do 300 ml mieszaniny solanki i lodu, ekstrahuje octanem etylu, ekstrakt suszy nad siarczanem magnezu, sączy i odparowuje do małej objętości. Do otrzymanej zawiesiny dodaje się eteru etylowego i sączy. Przesącz odparowuje się do sucha i uciera z chloroformem. Otrzymuje się związek tytułowy w postaci żółtego produktu o
- 10 temperaturze topnienia 210°C (z rozkładem).

Przykład XV. a) 10-amino-4H-dwuodorotieno[3,4-b][1,5]benzodwuazepina.

- 80 g (0,629 mola) 3-cyjanoczworowodorotiofenonu-4 oraz 68 g (0,629 mola) o-fenilenodwuaminy
- 25 rozpuszcza się w 1,5 litra technicznego etanolu skażonego metanolem, ogrzewając całość, podczas mieszania, w temperaturze wrzenia. Dodaje się 3 ml kwasu octowego i roztwór miesza się i ogrzewa w temperaturze wrzenia w ciągu 5 godzin. Po ochłodzeniu dodaje się ostrożnie, podczas mieszania, 92 ml (1,08 mola) stężonego kwasu solnego. Roztwór ogrzewa się w temperaturze wrzenia w
- 30 ciągu 1 godziny, ochładza i wkrapla podczas mieszania 500 ml 10% roztworu wodorotlenku sodowego, utrzymując temperaturę poniżej 40°C. Całość miesza się w ciągu jednej godziny, odsącza wytrącony osad, przemywa go wodą, etanolem, acetonem, eterem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się związek tytułowy o
- 40 temperaturze topnienia 230–240°C (z rozkładem).

b) 10-amino-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuazepina

- 43 g (0,198 mola) 10-amino-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuazepiny zawieszają się mieszając w 1 litrze wrzącego ksylenu, po czym dodaje się 49 g chloranilu i całość miesza w ciągu 2–6 godzin w
- 45 temperaturze wrzenia, a następnie pozostawia na noc w temperaturze pokojowej. Zawiesinę sączy się, osad przemywa ksylenem aż do otrzymania bezbarwnego przesącza. Osad suszy się na sączku. Suchy, czarny produkt zawieszają się w 200 ml
- 50 gorącej wody, po czym dodaje się 36 ml 5n kwasu solnego i otrzymuje zabarwiony na czerwono roztwór, który ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 10 minut.

- 55 Roztwór sączy się i pozostałą smołę ekstrahuje następną porcją 36 ml 5n kwasu solnego w 200 ml wody i sączy. Połączone gorące przesącze wkrapla się do chłodzonego lodem roztworu 14,4 g (0,36 mola) wodorotlenku sodowego w 100 ml wody, z
- 60 taką szybkością by temperatura nie przekraczała 40°C. Roztwór miesza się w ciągu jednej godziny, sączy, osad przemywa wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze 50°C. Otrzymuje się związek tytułowy o
- 65 temperaturze topnienia 190°C (z rozkładem).

Przykład XVI. a) 10-amino-6-trójf fluorometylo-4H-2,5-dwuodorotieno[3,4-b][1,5]benzodwuażepina

10,5 g (0,0368 mola) 3-(2-amino-5-trójf fluorometyloanilino)-4-cyano-2,5-dwuodorotiofenu rozpuszcza się na gorąco w 100 ml technicznego etanolu skażonego metanolem. Do roztworu dodaje się ostrożnie, podczas mieszania, 3,2 ml (0,0368 mola) stężonego kwasu solnego. Otrzymany roztwór o barwie czerwonej ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu jednej godziny, po czym ochładza i wkrapla podczas mieszania roztwór 1,6 g wodorotlenku sodowego w 10 ml wody, z taką szybkością by temperatura mieszaniny nie przekraczała 40°C. Jasnożółty osad wytworzonej amidy odsącza się, przemywa wodą, etanolem, eterem nadtowym (frakcja 40–60°C) i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°C. Przesącza rozcieńcza się nadmiarem wody, odsącza wytrącony osad, suszy go i dołącza do pierwszej porcji. Otrzymuje się związek tytułowy o temperaturze topnienia 200–210°C (z rozkładem).

W podobny sposób otrzymuje się:

b) 10-amino-6-chloro-4H-2,5-dwuodorotieno[3,4-b][1,5]benzodwuażepinę.

Przykład XVII. Produkty otrzymane według przykładu XVIa i XVIIb „aromatyzuje” się stosując postępowanie podane w przykładzie XVb i otrzymuje się:

a) 10-amino-6-trójf fluorometylo-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuażepinę o temperaturze topnienia 178°C (z rozkładem),

b) 10-amino-6-chloro-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuażepinę.

Przykład XVIII. a) 9,10-dwuodoro-2-etylo-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuażepinon-10.

7,2 g (0,15 mola) wodoru sodowego ogrzewa się w temperaturze 70°C, podczas mieszania, w 100 ml bezwodnego dwumetylosulfotlenku aż do zaprzestania wydzielania się gazu. Do otrzymanego roztworu karbanionu sodowo-metylosulfinyłowego dodaje się 14,5 g (0,05 mola) 2-(2-aminoanilino)-5-etylotiofenokarboksylanu-3 etylu i całość miesza się w ciągu 15 minut. Mieszaninę wlewa się do 600 ml lodowatej wody i miesza w ciągu 15 minut. Osad odsącza się, przemywa dobrze wodą, suszy, przemywa czterochlorkiem węgla i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 60°C. Otrzymuje się związek tytułowy o temperaturze topnienia 218–220°C, po rekrystalizacji z chloroformu.

b) 2-etylo-7-fluoro-9,10-dwuodoro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuażepinon-10.

W podobny sposób z 2-(2-amino-4-fluoroanilino)-5-etylotiofenokarboksylanu-3 etylu otrzymuje się związek tytułowy o temperaturze topnienia 210–212°C, po rekrystalizacji z etanolu.

W podobny sposób, stosując postępowanie opisane w przykładzie XVIIIa, otrzymuje się niżej wymienione związki. W każdym przypadku podano stosowaną pochodną tiofenu, temperaturę topnienia otrzymanego związku oraz stosowany do rekrystalizacji rozpuszczalnik.

c) 6,8-dwufluoro-9,10-dwuodoro-2-etylo-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuażepinon-10 o temperaturze

topnienia 230–232°C (chloroform), z 2-(2-amino-3,5-dwufluoroanilino)-5-etylotiofenokarboksylanu-3 etylu,

d) 9,10-dwuodoro-2-etylo-6-fluoro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuażepinon-10 o temperaturze topnienia 255–257°C (octan etylu), z 2-(2-amino-5-fluoroanilino)-5-etylotiofenokarboksylanu-3 etylu,

e) 7-chloro-9,10-dwuodoro-2-etylo-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuażepinon-10 o temperaturze topnienia 216–218°C (octan etylu), z 2-(2-amino-4-chloroanilino)-5-etylotiofenokarboksylanu-3 etylu,

f) 7-amino-9,10-dwuodoro-2-etylo-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuażepinon-10 o temperaturze topnienia 230°C (z rozkładem, chloroform i metanol),

g) 9,10-dwuodoro-2-etylo-6-metylo-4H-tieno[2,2-b][1,5]benzodwuażepinon-10 o temperaturze topnienia 205–207°C (octan etylu), z 1-(2-amino-5-metyloanilino)-5-etylotiofenokarboksylanu-3 etylu,

h) 9,10-dwuodoro-7-N,N-dwumetylosulfonamido-2-etylo-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuażepinon-10 o temperaturze topnienia 258–260°C (octan etylu), z 2-(2-amino-4-N,N-dwumetylosulfonamidoanilino)-5-etylotiofenokarboksylanu-3 metylu,

i) 9,10-dwuodoro-2-etylo-7-nitro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuażepinon-10 o temperaturze topnienia 264–266°C (octan etylu), z 2-(2-amino-4-nitroanilino)-5-etylotiofenokarboksylanu-3 etylu,

j) 9,10-dwuodoro-7-fluoro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuażepinon-10 o temperaturze topnienia 235–240°C (czterochlorek węgla i heksan), z 2-(2-amino-4-fluoroanilino)-tiofenokarboksylanu-3 etylu,

k) 9-fluoro-6H-1,2,3,4,11,12-sześciowodorobenzotieno[2,3-b][1,5]benzodwuażepinon-12 o temperaturze topnienia 238°C (octan etylu), z 2-(2-amino-4-fluoroanilino)-4,5,6,7-czterowodorobenzo[b]tiofenokarboksylanu-3 etylu,

l) 9,10-dwuodoro-2-etylo-7-trójf fluorometylo-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuażepinon-10, z 2-(2-amino-4-trójf fluorometyloanilino)-5-etylotiofenokarboksylanu-3 etylu,

m) 9,10-dwuodoro-2-etylo-7-metoksy-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuażepinon-10, z 2-(2-amino-4-metoksyanilino)-5-etylotiofenokarboksylanu-3 etylu,

n) 9,10-dwuodoro-2-etylo-7-metylotio-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuażepinon-10, z 2-(2-amino-4-metylotioanilino)-5-etylotiofenokarboksylanu-3 etylu,

o) 6,7-dwufluoro-9,10-dwuodoro-2-etylo-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuażepinon-10, o temperaturze topnienia 290°C, z 5-etylo-2-(3,5-dwufluoro-2-nitroanilino)tiofenokarboksylanu-3 etylu,

p) 9,10-dwuodoro-7-fluoro-2-fenilo-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuażepinon-10 o temperaturze topnienia 250–252°C (z rozkładem, octan etylu),

q) 9,10-dwuodoro-7-fluoro-2-metylo-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuażepinon-10 o temperaturze topnienia 250–252°C (octan etylu),

r) 9,10-dwuodoro-4H-tieno[3,2-b][1,5]benzodwuażepinon-10 o temperaturze topnienia 226°C

- (czterochlorek węgla), z 3-(2-aminoanilino)tiofenokarboksylanu-2 metylu,
- s) 9,10-dwuwodoro-7-fluoro-4H-tieno[3,2-b][1,5]benzodwuażepinon-10 o temperaturze topnienia 225—230°C (octan etylu), z 3-(2-amino-4-fluoroanilino)tiofenokarboksylanu-2 metylu,
- t) 7-chloro-9,10-dwuwodoro-4H-tieno[3,2-b][1,5]benzodwuażepinon-10 o temperaturze topnienia 255—256°C (octan etylu), z 3-(2-amino-4-chloroanilino)tiofenokarboksylanu-2 metylu,
- u) 9,10-dwuwodoro-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuażepinon-10 o temperaturze topnienia 233—234°C,
- v) 9,10-dwuwodoro-7-fluoro-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuażepinon-10 o temperaturze topnienia 238°C (z rozkładem),
- w) 6,7-dwuchloro-9,10-dwuwodoro-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuażepinon-10 o temperaturze topnienia 284—287°C,
- x) 2-izopropyl-7-fluoro-9,10-dwuwodoro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuażepinon-10,
- y) 2-n-heksyl-7-fluoro-9,10-dwuwodoro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuażepinon-10,
- z) 1-metylo-7-fluoro-9,10-dwuwodoro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuażepinon-10,
- aa) 1-metylo-2-etylo-7-fluoro-9,10-dwuwodoro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuażepinon-10,
- bb) 2-etylo-7-fluoro-9,10-dwuwodoro-4H-tieno[3,2-b][1,5]benzodwuażepinon-10,
- cc) 2-etylo-9,10-dwuwodoro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuażepinon-10,

Do roztworu kwasu 5-etylo-2-(aminoanilino)tiofenokarboksylowego-3 w 200 ml czterowodorofuranu destylowanego znad wodorku litowo-glinowego dodaje się 13,0 g węglanu potasowego w 20 ml karbodwuimidu. Całość miesza się w atmosferze azotu w ciągu 16 godzin, sączy i odparowuje przesącz do sucha. Pozostałość ogrzewa się w temperaturze wrzenia z czterochlorkiem węgla i pozostawia do krystalizacji. Otrzymuje się związek tytułowy o temperaturze topnienia 218—220°C (chloroform).

Przykład XIX. a) 7-chloro-9,10-dwuwodoro-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuażepinon-10.

Do roztworu 4 g (0,15 mola) 10-amino-7-chloro-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuażepiny w 100 ml wody, dodaje się 13,0 g węglanu potasowego w 20 ml wody. Następnie w celu rozpuszczenia amidyny dodaje się 40 ml bezwodnego etanolu i mieszaninę ogrzewa łagodnie w temperaturze wrzenia w ciągu 17 godzin, oddestylowując w czasie ostatniej godziny łagodnie etanol.

Mieszaninę ochładza się, dodaje octanu etylu i wkrapla stężony kwas solny do odczynu słabo kwaśnego. Fazę wodną ekstrahuje się octanem etylu, ekstrakt suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały jasnobrażowy osad uciera się z eterem, sączy i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze 50°C. Otrzymuje się związek tytułowy w postaci żółtego osadu o temperaturze topnienia 212—213°C.

W podobny sposób otrzymuje się następujące amidy:

b) 9,10-dwuwodoro-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwu-

ażepinon-10 o temperaturze topnienia 234°C (z rozkładem),

- c) 9,10-dwuwodoro-7-metylotio-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuażepinon-10,
- d) 9,10-dwuwodoro-6-trójsfluorometylo-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuażepinon-10 o temperaturze topnienia 213°C,
- e) 9,10-dwuwodoro-2-etylo-7-fluoro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuażepinon-10 o temperaturze topnienia 211°C,
- f) 9,10-dwuwodoro-2-etylo-7-fluoro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuażepinon-10,
- g) 9,10-dwuwodoro-2-etylo-7-metylotio-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuażepinon-10,
- h) 9,10-dwuwodoro-2-etylo-7-trójsfluorometylo-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuażepinon-10,
- i) 9-fluoro-6H-1,2,3,4,11,12-sześciowodorobenzotieno[2,3-b][1,5]benzodwuażepinon-12,
- j) 9,10-dwuwodoro-2-etylo-6-trójsfluorometylo-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuażepinon-10,
- k) 1-etylo-7-fluoro-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuażepinon-10.

Przykład XX. 9,10-dwuwodoro-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuażepinon-10.

Roztwór zawierający 0,33 g 9,10-dwuwodoro-4H-2,5-dwuwodorotieno[3,4-b][1,5]benzodwuażepinonu-10 w cykloheksanie (lub norbornadienie albo norbonylenie) miesza się w temperaturze wrzenia z 0,1 g 5% palladu na węglu aktywnym. Przebieg reakcji kontroluje się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej.

Mieszaninę reakcyjną ochładza się, rozpuszczalnik odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując ciemnobrązowy olej, który chromatografuje się na kolumnie wypełnionej Florisilem, stosując do elucji 5% roztwór metanolu w chloroformie. Otrzymuje się związek tytułowy w postaci białego osadu o temperaturze topnienia 230—232°C.

Przykład XXI. 7-N-acyloamino-9,10-dwuwodoro-2-etylo-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuażepinon-10

Do zawiesiny 100 mg 7-amino-9,10-dwuwodoro-2-etylo-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuażepinonu-10 w 5 ml chlorku metylenu dodaje się 0,1 ml trójetyloaminy i 10,1 ml bezwodnika octowego. Całość miesza się w ciągu 18 godzin, po czym odsącza się wytrącony osad, przemywa go wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 60°C. Otrzymuje się związek tytułowy o temperaturze topnienia 264°C.

Przykład XXII. 3-chloro-9,10-dwuwodoro-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuażepinon-10

Do roztworu 4,32 g (0,02 mola) 4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuażepinonu-10 w gorącym chlorku metylenu dodaje się podczas mieszania 3,0 g (0,025 mola) N-chloroimidu kwasu bursztynowego i ślady nadtlenku benzoilu. Całość ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 1 godziny i gorący roztwór sączy. Niebieski osad przemywa się trzykrotnie gorącym etanolem. Połączone przesącze odparowuje się otrzymując brązowy osad, który ekstrahuje się w aparacie Soxhleta benzenem i przemywa następnie wodnym roztworem węglanu potasowego. Po wysuszeniu roztworu i odparowaniu

otrzymuje się jasnożółty związek tytułowy o temperaturze topnienia 229°C.

Przykład XXIII. 1-acetylo-9,10-dwuwodoro-2-etylo-7-fluoro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepinon-10.

Do roztworu 0,26 g (0,001 mola) 9,10-dwuwodoro-2-etylo-7-fluoro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepiny w 3 ml chlorku acetylu dodaje się podczas mieszania 2 krople chlorku cynowego oraz 5 ml benzenu i całość miesza w ciągu 18 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę rozcieńcza się wodą i ekstrahuje chloroformem. Ekstrakt przemycywa się wodą, suszy siarczanem magnezu i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się związek tytułowy o temperaturze topnienia 215–218°C, po rekrystalizacji z mieszaniny metanolu i heksanu.

Przykład XXIV. a) 9,10-dwuwodoro-2-etylo-7-fluoro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepinon-10

Do roztworu 17 g (0,076 mola) pięciosiarczku fosforu w 400 ml bezwodnej pirydyny dodaje się, podczas mieszania, 20 g (0,076 mola) 9,10-dwuwodoro-2-etylo-7-fluoro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepinonu-10. Roztwór miesza się w ciągu 1,5 godziny, rozgrzewając łagodnie w temperaturze wrzenia, a następnie wlewa do lodowatej wody, miesza w ciągu 1 godziny, przemycywa zimną wodą i suszy. Po rekrystalizacji z mieszaniny etanolu i wody otrzymuje się związek tytułowy w postaci brązowych płytek o temperaturze topnienia 203–206°C.

b) 9,10-dwuwodoro-2-etylo-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepinon-10

W sposób podobny do opisanego w przykładzie XXIVa otrzymuje się z 9,10-dwuwodoro-2-etylo-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepinonu-10 związek tytułowy o temperaturze topnienia 233–236°C (etanol i woda).

W podobny sposób otrzymuje się następujące związki:

c) 9,10-dwuwodoro-2-etylo-7-nitro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepinon-10,

d) 9,10-dwuwodoro-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuzazepinon-10 o temperaturze topnienia 221°C.

Inne amidy podane w przykładzie XVIII można w podobny sposób przekształcać w odpowiednie tioamidy, stosując postępowanie opisane w przykładzie XXIVa. W każdym przypadku tożsamość otrzymywanych produktów potwierdzano za pomocą chromatografii cienkowarstwowej i analizy elementarnej.

Przykład XXV. a) 2-etylo-6-fluoro-10-(4-metylo-1-piperazynylo)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepina

Mieszaninę 0,5 g 9,10-dwuwodoro-2-etylo-6-fluoro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepinonu-10, 4 ml tlenochlorku fosforu oraz 0,15 ml N-N-dwumetyloaniliny ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 3 godzin. Mieszaninę odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość odparowuje dwukrotnie z ksylenem. Surowy iminochlorok rozpuszcza się w 1 ml dioksanu i dodaje 3 ml N-metylo-piperazyny. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze wrzenia, a następnie odpa-

rowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się wodny roztwór amoniaku i eteru etylowego. Warstwę eterową ekstrahuje się 1n kwasem solnym. Ekstrakt alkalizuje się 0,88 n amoniakiem i wytrącony osad ekstrahuje się eterem, przemycywa wodą, suszy siarczanem magnezu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się związek tytułowy o temperaturze topnienia 175–177°C po rekrystalizacji z octanu etylu i heksanu.

b) w podobny sposób otrzymuje się 2-etylo-7-fluoro-10-(1-piperazynylo)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepinę o temperaturze topnienia 138–140°C (czterochlorek węgla i heksan).

Przykład XXVI. a) 2-etylo-10-(4-metylo-1-piperazynylo)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepina

Do zawiesiny 2,4 g (0,01 mola) 9,10-dwuwodoro-2-etylo-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepinonu-10 w 10 ml N-metylopiperazyny dodaje się 1,2 ml (0,011 mola) czterochlorku tytanu w 5 ml bezwodnego anizolu. Całość miesza się w ciągu dwóch godzin w temperaturze 120°C. Mieszaninę wlewa się do lodowatej wody i wstrząsa aż do otrzymania szarego osadu. Zawiesinę ekstrahuje się chlorkiem metylenu, powtarzając operację do momentu gdy rozpuszczalnik przestanie się barwić na żółto. Połączone ekstrakty przemycywa się wodą, suszy siarczanem magnezu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany żółty osad uciera się z eterem, sączy i rekrystalizuje z heksanu. Otrzymuje się związek tytułowy o temperaturze topnienia 195–197°C.

Wolną zasadę przekształca się w sól z kwasem maleinowym, która po rekrystalizacji z etanolu i eteru etylowego ma temperaturę topnienia 186–188°C.

b) 2-etylo-7-fluoro-10-(4-metylo-1-piperazynylo)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepina

Związek tytułowy o temperaturze topnienia 161–163°C otrzymuje się z 9,10-dwuwodoro-2-etylo-7-fluoro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepinonu-10, stosując postępowanie podobne do podanego w punkcie a.

Analiza elementarna:

obliczono dla wzoru $C_{18}H_{21}FN_4S$:

C-62,76, H-6,14, N-16,26, F-5,51, S-9,30;

znaleziono: C-62,99, H-5,87, N-16,06, F-5,67, S-9,32%.

Wolną zasadę przekształca się w sól z kwasem maleinowym, która po rekrystalizacji z etanolu i eteru etylowego ma temperaturę topnienia 125–127°C.

Analiza elementarna:

obliczono dla wzoru $C_{22}H_{25}FN_4O_4S$:

C-57,37, H-5,47, N-12,16, F-4,12, S-6,96;

znaleziono: C-57,53, H-5,54, N-11,99, F-4,16, S-6,93%.

W podobny sposób, stosując postępowanie z punktu a, otrzymuje się następujące benzodwuzazepiny. Podano wyjściowy amid, temperaturę topnienia produktu oraz w nawiasach stosowany do rekrystalizacji rozpuszczalnik.

c) 2-etylo-6-fluoro-10-(4-metylo-1-piperazynylo)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepina o temperaturze topnienia 206–208°C (heksan) o temperaturze topnienia soli z kwasem maleinowym 125–127°C (etanol i eter etylowy), z 9,10-dwu-

- wodoro-2-etylo-6-fluoro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepinonu-10,
- d) 6,8-dwufluoro-2-etylo-10-(4-metylo-1-piperazynylo)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepina o temperaturze topnienia 243—246°C (czterochlorek węgla i heksan) o temperaturze topnienia soli z kwasem maleinowym 122—124°C (etanol i eter etylowy), z 6,8-dwufluoro-2-etylo-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepinonu-10,
- e) 7-chloro-2-etylo-10-(4-metylo-1-piperazynylo)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepina o temperaturze topnienia 235—240°C o temperaturze topnienia soli z kwasem maleinowym 119—121°C (etanol i eter etylowy) z 7-chloro-9,10-dwuowodoro-2-etylo-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepinonu-10,
- f) 2-etylo-6-metylo-10-(4-metylo-1-piperazynylo)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepina o temperaturze topnienia 177—179°C (chloroform i heksan) z 9,10-dwuowodoro-2-etylo-6-metylo-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepinonu-10,
- g) 7-N,N-dwumetylosulfonamido-2-etylo-10-(4-metylo-1-piperazynylo)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepina o temperaturze topnienia 225—227°C (octan etylu i heksanu) z 9,10-dwuowodoro-7-N,N-dwumetylosulfonamido-2-etylo-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepinonu-10,
- h) 7-fluoro-10-(4-metylo-1-piperazynylo)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepina o temperaturze topnienia 228—230°C (chlorek metylenu i heksan) z 9,10-dwuowodoro-7-fluoro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepinonu-10,
- i) 2-fluoro-12-(4-metylo-1-piperazynylo)-6H-1,2,3,4-czterowodorobenzotieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepina o temperaturze topnienia 196—199°C (chlorek metylenu i heksan) z 8-fluoro-6H-1,2,3,4,11,12-sześciowodorotieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepinonu-12,
- j) 7-fluoro-2-metylo-10-(4-metylo-1-piperazynylo)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepina o temperaturze topnienia 160—165°C (z rozkładem, octan etylu i heksan),
- k) dwuchlorowodorek 7-fluoro-2-fenilo-10-(4-metylo-1-piperazynylo)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepiny. Wolną zasadę otrzymuje się z 7-fluoro-2-metylo-9,10-dwuowodoro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepinonu-10, a następnie przekształca w dwuchlorowodorek o temperaturze topnienia 235—240°C (z rozkładem, metanol, i heksan),
- l) 7-trójsfluorometylo-2-etylo-10-(4-metylo-1-piperazynylo)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepina z 7-trójsfluorometylo-2-etylo-9,10-dwuowodoro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepinonu-10,
- m) 10-(4-metylo-1-piperazynylo)-4H-tieno[3,2-b][1,5]benzodwuzazepina o temperaturze topnienia 206°C (czterochlorek węgla) z 9,10-dwuowodoro-4H-tieno[3,2-b][1,5]benzodwuzazepinonu-10,
- n) 7-fluoro-10-(4-metylo-1-piperazynylo)-4H-tieno[3,2-b][1,5]benzodwuzazepina o temperaturze topnienia 206—208°C z 7-fluoro-9,10-dwuowodoro-4H-tieno[3,2-b][1,5]benzodwuzazepinonu-10,
- o) 7-chloro-10-(4-metylo-1-piperazynylo)-4H-tieno[3,2-b][1,5]benzodwuzazepina o temperaturze topnienia 225—226°C (chloroform) z 7-chloro-9,10-

- dwuwodoro-4H-tieno[3,2-b][1,5]benzodwuzazepinonu-10,
- p) 7-chloro-(4-metylo-1-piperazynylo)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuzazepina o temperaturze topnienia 169—170°C z 7-chloro-9,10-dwuowodoro-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuzazepinonu-10,
- q) 7-metylotio-10-(4-metylo-1-piperazynylo)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuzazepina,
- r) 10-(4-metylo-1-piperazynylo)-7-trójsfluorometylo-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuzazepina o temperaturze topnienia 202°C (czterochlorek węgla i eter naftowy frakcja 40—60°C) z 6-trójsfluorometylo-9,10-dwuowodoro-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuzazepinonu-10,
- s) 3-chloro-10-(4-metylo-1-piperazynylo)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuzazepina z 3-chloro-9,10-dwuowodoro-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuzazepinonu-10,
- t) 10-(4-metylo-1-piperazynylo)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuzazepina o temperaturze topnienia 200—201°C,
- u) 7-fluoro-10-(4-metylo-1-piperazynylo)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuzazepina o temperaturze topnienia 190,5—191,5°C,
- v) 6,7-dwuchloro-10-(4-metylo-1-piperazynylo)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuzazepina o temperaturze topnienia 200—202°C,
- w) 2-izopropilo-7-fluoro-10-(4-metylo-1-piperazynylo)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepina,
- x) 2-n-heksylo-7-fluoro-10-(4-metylo-1-piperazynylo)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepina,
- y) 1-metylo-2-etylo-7-fluoro-10-(4-metylo-1-piperazynylo)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepina,
- z) 1-metylo-2-etylo-7-fluoro-10-(4-metylo-1-piperazynylo)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepina,
- aa) 6,7-dwufluoro-2-etylo-10-(4-metylo-1-piperazynylo)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzazepina o temperaturze topnienia 172°C (heksan i czterochlorek węgla),
- bb) 7-fluoro-10-(4-metylo-1-piperazynylo)-1-etylo-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuzazepina,
- cc) 2-etylo-7-fluoro-10-(4-metylo-1-piperazynylo)-4H-tieno[3,2-b][1,5]benzodwuzazepina.
- Przykład XXVII. Powtarza się postępowanie opisane w przykładzie XXVI, ale stosuje tioamidy wytwarzane w sposób podany w przykładzie XXIV zamiast amidów i otrzymuje się benzodwuzazepiny wymienione w przykładach XXVIIa-cc.
- Przykład XXVIII. 10-(4-metylo-1-piperazynylo)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuzazepina
- Roztwór 10 g 4H-2,5-dwuodorotieno[3,4-b][1,5]benzodwuzazepinonu-10 w 5 ml bezwodnego anizolu ogrzewa się do temperatury 120°C i miesza z dodatkiem 0,04 ml czterochorku tytanu i N-metylo-piperazyny. Po upływie 1,5 godziny mieszaninę wytrząsa się z octanem etylu, warstwę octanową odziera się i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze 70°C. Stałą pozostałość chromatografuje się na kolumnie z Florisilem, stosując do elucji 5% roztwór metanolu w chloroformie. Zebrane frakcje odparowuje się do sucha i otrzymuje związek tytułowy w postaci żółtego osadu o temperaturze topnienia 200—201°C.
- Przykład XXIX. 10-(4-metylo-1-piperazynylo)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuzazepina

Do mieszaniny zawierającej 2,17 g 10-amino-4H-2,5-dwuwodorotieno[3,4-b][1,5]benzodwuzepiny, 10 ml N-metylopiperazyny i anizolu, umieszczonej w kolbie okrągłodennej o pojemności 100 ml dodaje się powoli, podczas mieszania w temperaturze pokojowej, kompleks otrzymany z 2,6 ml czterochloru tytanu i 15 ml anizolu. Po zakończeniu dodawania mieszaninę miesza się pod azotem i ogrzewa do temperatury 120°C. Przebieg reakcji kontroluje się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej, która wykazuje powstawanie zaromatyzowanego związku wyjściowego przed kondensacją z N-metylopiperazyną. Całość ogrzewa się w ciągu nocy w temperaturze 120°C, ochładza i wlewa do wody. Mieszaninę alkaliczuje się rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego i wytrząsa z chloroformem. Ekstrakt organiczny przemywa się wodą, suszy i odparowuje do konsystencji oleju pod zmniejszonym ciśnieniem. Po chromatografii na kolumnie z żelam krzemionkowym, przy zastosowaniu do elucji 5% roztworu metanolu w chloroformie, otrzymuje się związek tytułowy.

Przykład XXX. 10-(4-metylo-1-piperazylo)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuzepina

Do 215 mg 10-amino-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuzepiny w 1 ml anizolu dodaje się 2,5 ml N-metylopiperazyny, prowadząc reakcję w atmosferze azotu, w temperaturze pokojowej. Następnie podczas mieszania w temperaturze pokojowej dodaje się 0,12 ml czterochloru tytanu w 1 ml anizolu. Całość miesza się w ciągu nocy w temperaturze 110°C, w atmosferze azotu.

Otrzymany roztwór ochładza się, wlewa do wody, alkaliczuje rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego i wytrząsa z chloroformem. Warstwę organiczną oddziela się, przemywa wodą, suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do konsystencji oleju, który chromatografuje się na kolumnie z żelam krzemionkowym, stosując do eluowania 5% roztwór metanolu w chloroformie. Otrzymuje się związek tytułowy w postaci jasno-żółtego osadu o temperaturze topnienia 200–201°C.

Podobnie, z odpowiednich pochodnych 10-amino-nych otrzymuje się benzodwuzepiny wymienione w przykładzie XXVla-cc, wydajność jednak w wielu przypadkach jest bardzo mała.

Przykład XXXI. a) 10-(4-karboksy-1-piperazylo)-2-etylo-7-fluoro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzepina

Do zawiesiny 2,6 g (0,01 mola) 9,10-dwuwodoro-2-7-fluoro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzepinonu-10 w mieszaninie 5 ml anizolu, 10 ml toluenu i 9,6 g (0,06 mola) N-piperazynokarboksylanu etylu dodaje się roztwór 1,2 ml (0,011 mola) czterochloru tytanu w 5 ml bezwodnego anizolu i 10 ml toluenu. Całość ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 3 godzin a następnie wlewa do 200 ml lodowatej wody i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Ekstrakt przemywa się wodą, suszy siarczanem magnezu i odparowuje otrzymując 5 g gumowatego osadu, który uciera się z eterem etylowym. Otrzymuje się związek tytułowy w postaci żółtego osadu o temperaturze topnienia 168–171°C (chlorek metylenu i heksanu). Sól z kwasem maleinowym po rekryst-

talizacji z etanolu i eteru etylowego ma temperaturę topnienia 149–151°C.

W podobny sposób otrzymuje się następujące związki:

- 5 b) 10-(4-karboetoksy-1-piperazylo)-2-etylo-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzepinę o temperaturze topnienia 169°C czterochlorek węgla i n-heksan),
- c) 10-(4-karboetoksy-1-piperazylo)-7-chloro-2-etylo-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzepinę o temperaturze topnienia 155–158°C (octan etylu i heksan). Związek tytułowy o temperaturze topnienia 155–158°C (octan etylu i heksan). W podobny sposób otrzymuje się z 7-chloro-9,10-dwu-
10 wodoro-2-etylo-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzepinonu-10,
- 15 d) 10-(4-karboetoksy-1-piperazylo)-2-etylo-6-fluoro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzepina o temperaturze topnienia 176–178°C (octan etylu heksan),
- 20 e) 10-(4-karboksyetoksy-1-piperazylo)-4H-tieno[3,2-b][1,5]benzodwuzepina o temperaturze topnienia 166°C (chloroform),
- f) 10-(4-karboetoksy-1-piperazylo)-7-fluoro-4H-tieno[3,2-b][1,5]benzodwuzepina o temperaturze topnienia 162–164°C (octan etylu),
- 25 g) 10-(4-karboetoksy-1-piperazylo)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuzepina o temperaturze topnienia 186–187°C,
- 30 h) 10-(4-karboetoksy-1-piperazylo)-7-fluoro-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuzepina o temperaturze topnienia 197–199°C,
- i) 10-(4-karboetoksyetylo-1-piperazylo)-6,7-dwu-chloro-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuzepina o
35 temperaturze topnienia 213–214°C,
- j) 10-(4-karboksyetylo-1-piperazylo)-7-chloro-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuzepina o temperaturze topnienia 195–196°C.

Przykład XXXII. a) 2-etylo-7-fluoro-10-(1-piperazylo)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzepina
1,0 g 10-(4-karboetoksy-1-piperazylo)-2-etylo-7-fluoro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzepiny i 6,0 g wodorotlenku potasowego w tabletkach ogrzewa się w ciągu 16 godzin w temperaturze wrzenia w 50 ml
45 96% etanolu. Otrzymaną zawiesinę odparowuje się do sucha i dodaje do pozostałości wody i chloroformu. Warstwę chloroformową przemywa się wodą, suszy siarczanem magnezu i odparowuje do sucha. Otrzymuje się związek tytułowy w postaci
50 żółtego osadu o temperaturze topnienia 138–140°C (czterochlorek węgla i heksanu).

W podobny sposób otrzymuje się następujące benzodwuzepiny:

- 55 b) 2-etylo-10-(1-piperazylo)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzepinę o temperaturze topnienia 170–171°C (octan etylu i heksan),
- c) 7-chloro-2-etylo-10-(1-piperazylo)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzepinę o temperaturze topnienia 167–169°C,
- 60 d) 10-(1-piperazylo)-4H-tieno[3,2-b][1,5]benzodwuzepinę o temperaturze topnienia 203–206°C (octan etylu),
- e) 7-fluoro-10-(1-piperazylo)-4H-tieno[3,2-b][1,5]benzodwuzepinę o temperaturze topnienia 165–167°C (czterochlorek węgla),
- 65

- f) 10-(1-piperazyńlo)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuzepinę o temperaturze topnienia 233—235°C,
 g) 7-fluoro-10-(1-piperazyńlo)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuzepinę o temperaturze topnienia 192—193°C,
 h) 6,7-dwuchloro-10-(1-piperazyńlo)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuzepinę o temperaturze topnienia 213—214°C,
 i) 7-chloro-10-(1-piperazyńlo)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuzepinę o temperaturze topnienia 178—179°C.

Przykład XXXIII. a) 2-etylo-7-fluoro-10-[3-N(4-metylo-1-piperazyńlo)propyloamino]-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzepina

Mieszaninę zawierającą 2 g (0,0072 mola) 9,10-dwuwodoro-2-etylo-7-fluoro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzepinioneu-10, 1,3 ml 1-(3-aminopropylo)-4-fenylo-piperazyńny, 8 ml trójetiloaminy oraz 10 ml bezwodnego dwumetyloformamidu ogrzewa się w atmosferze azotu, w temperaturze 65°C, aż do stwierdzenia za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (rozwijanie eterem etylowym) końca reakcji (20 godzin). Mieszaninę wlewa się do roztworu nadmiaru kwasu maleinowego, przemywa dwukrotnie eterem i alkaliczuje za pomocą 0,88n roztworu amoniaku, o czym ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakt octanowy przemywa się wodą, suszy siarczanem magnezu i odparowuje rozpuszczalnik. Otrzymuje się związek tytułowy w postaci żółtego półstałego produktu, który po rekrystalizacji z mieszaniny octanu etylu i n-heksanu ma temperaturę topnienia 181°C.

W podobny sposób otrzymuje się następujące związki:

- b) 10-(3-N,N-dwumetyloaminopropyloamino)-2-etylo-7-fluoro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzepiny dwumaleinian o temperaturze topnienia 193—195°C (izopropanol i n-heksan),
 c) 2-etylo-7-fluoro-10-(3-N-morfolinopropyloamino)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzepiny dwumaleinian o temperaturze topnienia 196—198°C (izopropanol i n-heksan),
 d) 2-etylo-7-fluoro-10-(2-hydroksyetyloamino)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzepiny maleinian o temperaturze topnienia 196—198°C (etanol, octan etylu i n-heksan),
 e) 10-(2-N,N-dwumetyloaminoetyloamino)-2-etylo-7-fluoro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzepiny maleinian o temperaturze topnienia 183—184°C (etanol, octan etylu i n-heksan),
 f) 2-etylo-7-fluoro-10-(3-hydroksypropyloamino)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzepiny maleinian o temperaturze topnienia 174—175°C (etanol, octan etylu i n-heksan),
 g) 2-etylo-7-fluoro-10-(2-N-piperydynoamino)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzepiny półtorafumaran o temperaturze topnienia 184—185°C (etanol, octan etylu i n-heksan),
 h) 2-etylo-7-fluoro-10-(2-N-morfolinoetyloamino)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzepiny fumaran o temperaturze topnienia 189—203°C (etanol, octan etylu i n-heksan),
 i) 2-etylo-7-fluoro-10-(4-metylo-1-piperazyńlo)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzepina o tempera-

turze topnienia 153—155°C (octan etylu i n-heksan),

- j) 2-etylo-7-fluoro-10-(4-fenylo-1-piperazyńlo)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzepina o temperaturze topnienia 154—156°C (chlorek metylenu i heksan),
 k) 10-(4-benzylo-1-piperazyńlo)-2-etylo-7-fluoro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzepina o temperaturze topnienia (dwuchlorowodorek) 265—270°C (etanol, eter etylowy),
 l) 10-(4-(m-chlorofenylo)-1-piperazyńlo)-2-etylo-7-fluoro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzepiny chlorowodorek o temperaturze topnienia 250—260°C,
 m) 2-etylo-7-fluoro-10-(4-(m-trójfliuorometylofenylo)-1-piperazyńlo)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodwuzepiny chlorowodorek o temperaturze topnienia 184—187°C,
 n) 10-(2-N-piperydynoetyloamino)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodwuzepina o temperaturze topnienia 182—183°C.

Przykład XXXIV. a) Chlorowodorek 10-(4-(3-nonanokarbonyloksypropylo)-1-piperazyńlo)-4H-tieno[3,2-b][1,5]benzodwuzepiny

Do 1,71 g (0,005 mola) 10-(4-(3-hydroksypropylo)-1-piperazyńlo)-4H-tieno[3,2-b][1,5]benzodwuzepiny w 40 ml bezwodnego benzenu wkrapla się podczas mieszania 1,42 g (0,0075 mola) chlorku nonanokarbonylu i roztwór ogrzewa się w temperaturze 75°C aż do zakończenia reakcji, co sprawdza się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po przemyciu mieszaniny otrzymuje się związek tytułowy.

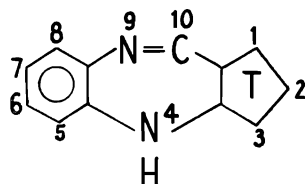
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych tieno [1,5]benzodwuzepiny o wzorze 3 i jej addycyjnych soli kwasowych, w którym to wzorze R¹ i R² oznaczają niezależnie od siebie atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, alkenylową o 2—4 atomach węgla, cykloalkilową o 3—6 atomach węgla, atom chlorowca, grupę chlorowcoalkilową o 1—4 atomach węgla, nitrową, aminową, acyloaminową o 2—4 atomach węgla (hydroksylową, alkoxylową o 1—4 atomach węgla, alkylotiolową o 1—4 atomach węgla lub grupę o wzorze —SO₂N(R⁴), lub o wzorze —SO₂R⁴, w których R⁴ oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, R⁵ oznacza grupę o wzorze 4, w którym R⁶ oznacza atom wodoru, grupę fenylową ewentualnie podstawioną atomem chlorowca lub grupą chlorowcoalkilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, cykloalkilową o 3—6 atomach węgla, alkenylową o 2—4 atomach węgla, alkeno-karbonylową o 1—4 atomach węgla, benzylową, karboalkoksylową o 1—4 atomach węgla lub grupę o wzorze —(CH₂)_nOX, w którym n jest równe 2 lub 3, a X oznacza atom wodoru lub grupę estrową, lub R⁵ oznacza grupę o wzorze —NH—(CH₂)_nZ, w którym n jest równe 2 lub 3, a Z oznacza grupę o wzorze 4, w którym R⁶ ma znaczenie podane powyżej, grupę o wzorze 5, grupę o wzorze 6 lub grupę o wzorze 7, w którym R⁷ i R⁸ oznaczają niezależnie od siebie atom wodoru lub grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, albo

Z oznacza grupę hydroksylową, a układ o wzorze 2 oznacza podstawiony lub niepodstawiony pierścień tiofenu skondensowany z układem dwuazepiny, **znamienny tym**, że aminę o wzorze R^5H poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 12, w których to wzorach, R^1 , R^2 i R^5 mają znaczenie podane powyżej, ugrupowanie o wzorze 2 oznacza podstawiony lub niepodstawiony pierścień tiofenu zdefiniowany poprzednio, a Q oznacza grupę hydroksylową, tiolową, alkoksylową o 1—4 atomach węgla, alkilotiolowego 1—4 atomach węgla lub atom chlorowca, czyli grupę odszczepiającą się podczas reakcji razem z atomem wodoru pochodzącym z aminy o wzorze R^5H .

2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych tleno[1,5]benzodwuazepiny o wzorze 3 i jej addycyjnych soli kwasowych, w którym, to wzorze R^1 i R^2 oznaczają niezależnie od siebie atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, alkenylową o 2—4 atomach węgla, cykloalkilową o 3—6 atomach węgla, atom chlorowca, grupę chlorowcoalkilową o 1—4 atomach węgla, nitrową, aminową, acyloaminową o 2—4 atomach węgla, hydro-

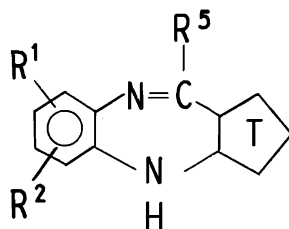
ksylową, alkoksylową o 1—4 atomach węgla alkilotiolową o 1—4 atomach węgla lub grupę o wzorze $-SO_2N(R^4)_2$ lub o wzorze $-SO_2R^4$, w których R^4 oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, R^5 oznacza grupę o wzorze 4, w którym R^6 oznacza atom wodoru, a układ o wzorze 2 oznacza podstawiony lub niepodstawiony pierścień tiofenu skondensowany z układem dwuazepiny, **znamienny tym**, że aminę o wzorze R^5H poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 12, w których to wzorach R^1 i R^2 mają znaczenie podane powyżej, R^5 oznacza grupę o wzorze 4, w którym R^6 oznacza grupę karboalkoksylową o 1—4 atomach węgla, ugrupowanie o wzorze 2 oznacza podstawiony lub niepodstawiony pierścień tiofenu zdefiniowany poprzednio, a Q oznacza grupę hydroksylową, tiolową, alkoksylową o 1—4 atomach węgla, alkilotiolową o 1—4 atomach węgla lub atom chlorowca, czyli grupę odszczepiającą się podczas reakcji razem z atomem wodoru pochodzącym z aminy o wzorze R^5H , a następnie otrzymany związek hydrolizuje się do aminy, w której R^6 oznacza atom wodoru.



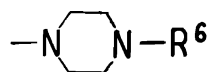
Wzór 1



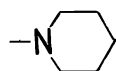
Wzór 2



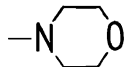
Wzór 3



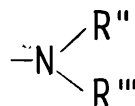
Wzór 4



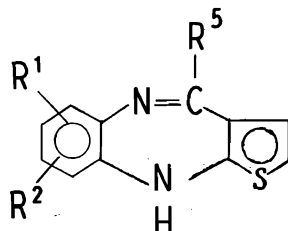
Wzór 5



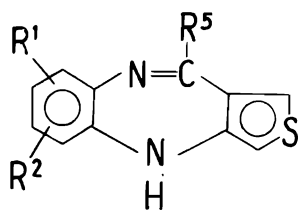
Wzór 6



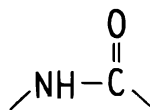
Wzór 7



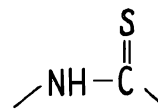
Wzór 8



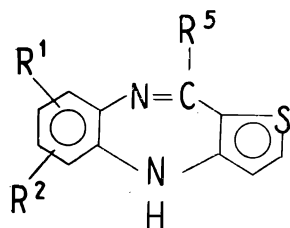
Wzór 9



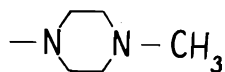
Wzór 14



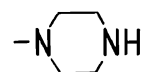
Wzór 15



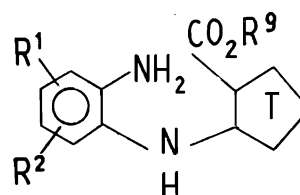
Wzór 10



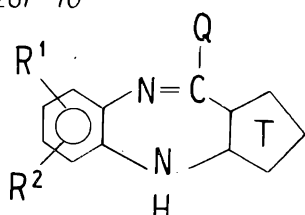
Wzór 11



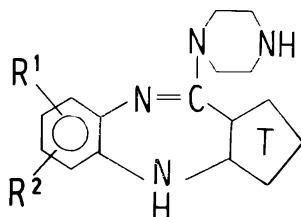
Wzór 16



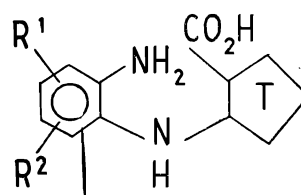
Wzór 17



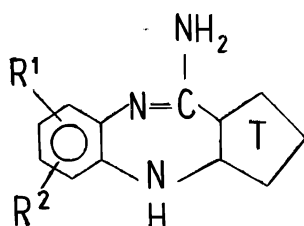
Wzór 12



Wzór 13

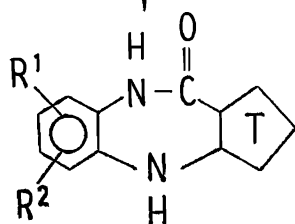


Wzór 18

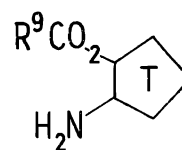


Wzór 19

hydroliza



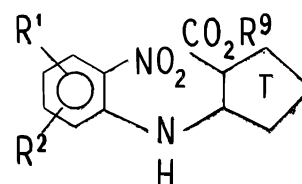
Wzór 20



Wzór 21

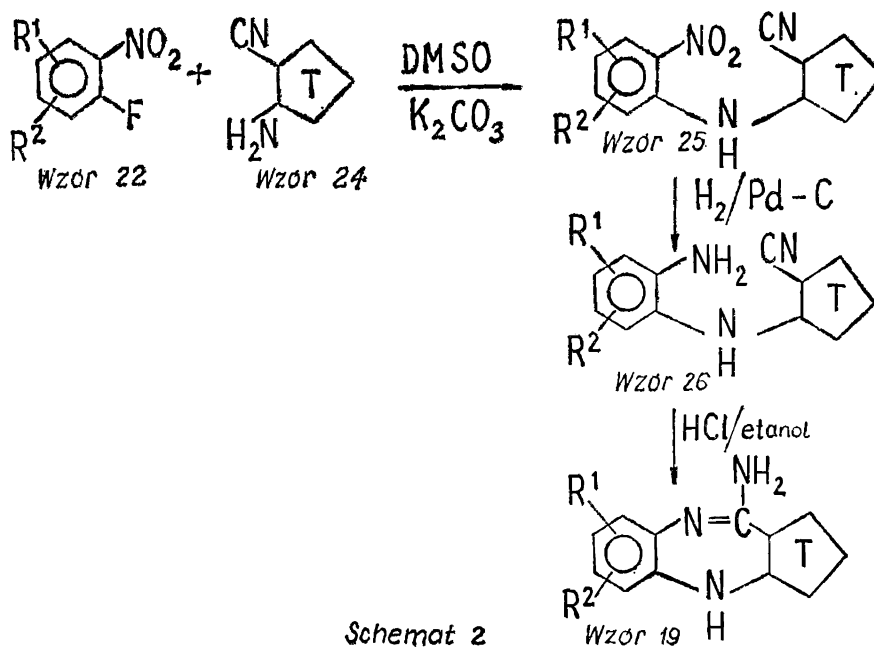


Wzór 22

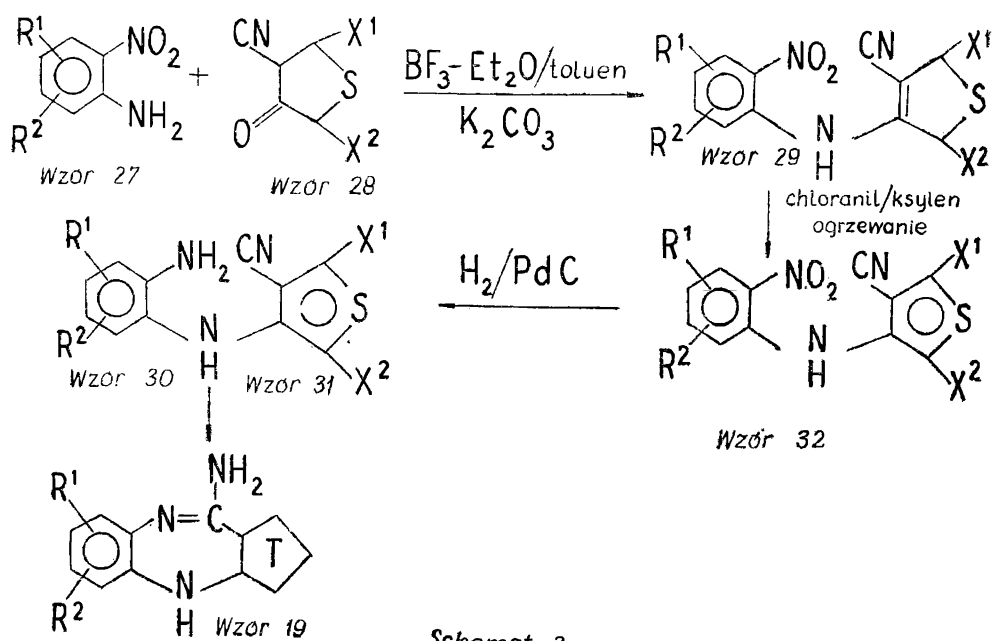


Wzór 23

Schemat 1



Schemat 2



Schemat 3

