



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 29.11.1968 (P. 130 321)

Pierwszeństwo: 30.11.1967 Szwajcaria

Opublikowano: 30.04.1974

Kl. 12p,4/01

MKP C07d 93/40

Właściciel patentu: Ciba-Geigy A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych tiazepiny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych tiazepiny.

Pochodne tiazepiny o wzorze ogólnym 1, w którym n oznacza liczbę o wartości 2 lub 3, R oznacza atom wodoru lub grupę metylową, X oznacza atom wodoru lub chloru, a Z oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub hydroksyalkilową, grupę alkanokarbonyloksyalkilową zawierającą 3—9 atomów węgla lub grupę cyklopropylową oraz ich sole addycyjne z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami nie były dotychczas opisane w literaturze.

Stwierdzono, że związki takie, a zwłaszcza 10-(4-metylo-1-piperazynylo)-tieno (3,2-b) (1,5) benzotiazepina i 4-(tieno/3,2-b) (1,5) benzotiazepin-10-ylo)-piperazyno-1-etanol oraz ich sole odznaczają się cennymi właściwościami farmakologicznymi. Przy stosowaniu doustnym, doodbytniczym i pozajelitowym działają one hamująco na centralny układ nerwowy, na przykład zmniejszają zdolność do ruchów czynnych, działają przeciwdrgawkowo i przeciwwymiotnie. Nowe związki potęgują działanie narkotyków i są antagonistyczne w stosunku do związków o działaniu pobudzającym ośrodkowo, na przykład amfetaminy. Są one także antagonistami adrenaliny, acetylocholino, serotoniny i histaminy. Właściwości te stwierdzono na podstawie przeprowadzonych standardowych badań (według Theobalda i współpr., Arch. int. Pharmacodyn. 148, 560/1964).

2

W związkach o wzorze ogólnym 1 grupa R może znajdować się w pozycji 3-pierścienia piperazynowego lub sześciowodoru-1H-1,4-dwuazepinowego. Jako niższą grupę alkilową Z może oznaczać, na przykład grupę metylową, etylową, propylową, izopropylową, butylową, izobutylową, lub II-rz. butylową. Z może oznaczać także grupy hydroksyalkilowe, takie jak na przykład grupa 2-hydroksyetylowa, 3-hydroksypropylowa lub 2-metylo-3-hydroksypropylowa oraz takie grupy alkanokarbonyloksyalkilowe, jak na przykład grupa 2-acetoksyetylowa, 2-propionyloksyetylowa, 2-butyryloksyetylowa, 2-waleryloksyetylowa, 2-pentanokarbonyloksyetylowa, 2-heksanokarbonyloksyetylowa, 3-acetoksypropylowa, 2-metylo-3-acetoksypropylowa, 3-propionyloksypropylowa lub 2-metylo-3-propionyloksypropylowa.

Według wynalazku sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 polega na reakcji związku o wzorze ogólnym 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie, a Q oznacza atom chlorowca lub niższą grupę alkoksylową ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym n i R mają wyżej podane znaczenie, a Z' ma znaczenie jak Z lub oznacza rodnik acylowy albo z pochodną metalu alkalicznego, taką jak pochodna sodowa, potasowa lub litowa, związku o wzorze ogólnym 3, w którym R, Z' i n mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie otrzymany produkt reakcji hydrolizuje w celu przeprowadzenia grupy Z' w atom wodoru i ewen-

tualnie otrzymany produkt reakcji hydrolizuje w celu przeprowadzenia grupy Z' w atom wodoru i ewentualnie otrzymany produkt reakcji przeprowadza się w znany sposób w związek, w którym Z' oznacza niższą grupę alkilową, hydroksyalkilową lub alkanokarbonyloksyalkilową, zawierającą 3—9 atomów węgla lub otrzymany produkt reakcji, w którym Z oznacza niższą grupę hydroksylową acyluje do związku, w którym Z stanowi grupę alkanokarbonyloksyalkilową, zawierającą 3—9 atomów węgla, albo otrzymany produkt reakcji, w którym Z oznacza grupę alkanokarbonyloksyalkilową zawierającą 3—9 atomów węgla hydrolizuje do związku, w którym Z oznacza niższą grupę hydroksyalkilową i ewentualnie otrzymamy związek o wzorze 1 przeprowadza w sól addycyjną z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami.

Jako niższa grupa alkoksylowa podstawnik Q w związkach o wzorze 2 oznacza korzystnie grupę metoksylową lub etoksylową.

Reakcję w sposobie według wynalazku prowadzi się korzystnie w środowisku obojętnego rozpuszczalnika. Odpowiednimi obojętnymi rozpuszczalnikami są na przykład węglowodory, takie jak benzen lub toluen, chlorowcowe pochodne węglowodorów, takie jak chloroform, eter, takie jak eter dwuetylowy i dioksan, a także niższe ketonowe pochodne alkanów, takie jak aceton lub metyloetyloketon.

W przypadku, gdy w reakcji kondensacji związku o wzorze ogólnym 2 ze związkiem o wzorze ogólnym 3 wydziela się kwas (mol kwasu na mol związku o wzorze 2 i mol związku o wzorze 3) można stosować nadmiar związku o wzorze 3, służącego jednocześnie jako środek wiążący kwasy. W tym samym charakterze służyć mogą trzeciorzędowe zasady organiczne, takie jak trójetylamina lub pirydyna. Zasady te mogą być także środowiskiem reakcji.

Zależnie od znaczenia n, R, Q, X i Z reakcja jest mniej lub bardziej egzotermiczna. W celu doprowadzenia reakcji do końca korzystne jest ogrzanie mieszaniny reakcyjnej.

Jeżeli w procesie stosuje się zamiast związku o wzorze ogólnym 3 jego pochodną zawierającą metal alkaliczny, na przykład pochodną sodową, potasową lub litową, korzystne jest przeprowadzenie reakcji w środowisku węglowodoru, na przykład benzenu lub toluenu.

Końcowej przemiany produktów reakcji polegającej na wymianie podstawnika Z' na atom wodoru dokonać można na drodze hydrolizy. Do podstawników Z' stanowiących rodniki acylowe zaliczają się na przykład niższe rodniki alkanokarbonylowe, takie jak rodnik acetylowy, rodniki arylokarbonylowe, takie jak rodnik benzoylowy, reszty jednofunkcyjnych pochodnych kwasu węglowego lub tiowęglowego, takie jak rodnik metoksykarbonylowy, etoksykarbonylowy, fenoksykarbonylowy lub benzyloksykarbonylowy albo odpowiednie rodniki tiokarbonylowe. Proces hydrolizy przeprowadza się za pomocą wodorotlenków metali alkalicznych, na przykład wodorotlenku potasowego lub sodowego, w podwyższonej temperaturze, w środowisku wysokowrzącego rozpuszczalnika orga-

nicznego, którego cząsteczki zawierają grupy wodorotlenowe, takiego jak glikol etylenowy lub dwuetylenowy, albo niższe eter jednoalkilowe takich glikoli, bądź też w środowisku niższych alkanoli. W przypadku użycia niższego alkanolu reakcję korzystnie jest prowadzić w zamkniętym naczyniu. Hydrolizy dokonać można także na przykład przez ogrzewanie w temperaturze wrzenia w środowisku alkanolowego roztworu chlorowodoru.

Stosowane jako substancje wyjściowe związki o wzorze Z, w których X oznacza atom wodoru wytwarzać można na przykład wychodząc z o-aminotiofenolu. Tiofenol ten kondensuje się w obecności węglanu potasowego i tlenku miedziowego z 3-bromotiofenem z wytworzeniem o-(3-tienylotio)-aniliny, którą następnie przeprowadza się działaniem fosgeny w o-(3-tienylotio)-fenyloizocyjanian. Otrzymany izocyjanian ulega pod działaniem chlorku glinowego reakcji zamknięcia pierścienia, w wyniku czego otrzymuje się tieno(3,2-b)(1,5) benzotiazepin-10(9H)-on. Laktam ten ma budowę zgodną ze wzorem 4, w którym X ma znaczenie jak we wzorze 1. Inne związki o wzorze ogólnym 4, w których X oznacza atom chloru, otrzymuje się w analogiczny sposób. Związki o wzorze ogólnym 4 przeprowadza się, na przykład za pomocą pięciochlorku fosforu, w wyjściowe substancje o wzorze ogólnym 2, w którym Q oznacza atom chloru.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1, w których Z oznacza atom wodoru można alkilować w celu ich przeprowadzenia w związki, w których Z jest niższą grupą alkilową. Dokonuje się tego poddając te związki reakcji z reaktywnymi estrami niższych alkanoli, najkorzystniej w środowisku rozpuszczalnika, w obecności środków wiążących kwasy. Jako reaktywne estry niższych alkanoli można stosować halogenki, na przykład chlorki lub bromki, estry kwasów sulfonowych, na przykład estry metylo- lub etylo- kwasu o- albo p-toluenosulfonowego, lub też estry kwasu siarkowego, na przykład siarczan dwumetylu albo dwuetylu. Odpowiednimi środkami wiążącymi kwasy są na przykład węglany metali alkalicznych, na przykład węglan potasowy, wodorotlenki metali alkalicznych, na przykład wodorotlenek sodowy, lub trzeciorzędowe zasady organiczne, na przykład pirydyna. Jako rozpuszczalniki stosuje się takie, które w warunkach reakcji są obojętne, a więc na przykład węglowodory takie jak benzen lub toluen albo alkanole takie jak metanol lub etanol.

Wymienione wyżej związki o wzorze ogólnym 1 można także alkilować poddając je działaniu niższych alifatycznych, nasyconych związków karboksylowych i redukując dalej otrzymane produkty pośrednie bez ich wydzielenia. Związki o wzorze ogólnym 1, zawierające w pierścieniu piperazynowym lub sześciowodoro-1H-1,4-dwuzapinowym wolną grupę iminową można ogrzewać na przykład z formaldehydem, aldehydem octowym, aldehydem propionowym, aldehydem masłowym, aldehydem izomasłowym, acetonem lub butanonem, w środowisku rozpuszczalnika, na przykład niższe-

go alkanolu, a następnie poddać działaniu wodoru w obecności katalizatorów — metali szlachetnych moderowanych siarczkami, osadzonych na odpowiednim nośniku. Jako katalizatory stosować można na przykład pallad lub platynę moderowane siarczkami, osadzone na węglu, a jako rozpuszczalniki — metanol lub etanol. Zamiast wodoru w obecności katalizatorów w procesie stosować można także inne środki redukujące, na przykład kwas mrówkowy. W tym przypadku związek o wzorze ogólnym 1 ogrzewa się z kwasem mrówkowym i niższym aldehydem alifatycznym, najlepiej bez rozpuszczalnika.

Otrzymane w sposób według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1, w których Z jest atomem wodoru można przeprowadzić w związki, w których Z oznacza grupę hydroksyalkilową. W celu wprowadzenia tej grupy wymienione związki ogrzewa się w środowisku rozpuszczalnika z tlenkiem alkilenu, na przykład tlenkiem etylenu lub tlenkiem trójmetylenu, albo też z reaktywnym jednoestrem niższego alkanodiolu. Odpowiednimi estrami są na przykład chlorowcopochodne, takie jak 2-bromometanol lub 3-bromopropanol, albo odpowiednie chloropochodne. Jako rozpuszczalniki stosuje się korzystnie niższe alkanole, na przykład metanol lub etanol. Podczas kondensacji 1 mola reaktywnego jednoestru niższego alkanodiolu z 1 molem wymienionej pochodnej piperazyny lub sześciowodor-1H-1,4-dwuazepiny odszczepia się 1 mol kwasu. Jakkolwiek kwas ten wiąże się z dwuzasadowym produktem reakcji, nie powodując zmniejszenia zasadowości środowiska, to jednak celowe jest stosowanie dodatków substancji wiążących kwasy, na przykład węglanów metali alkalicznych, takich jak węglan sodowy lub potasowy.

Związki o wzorze ogólnym 1, w których Z jest atomem wodoru można także przeprowadzić według wynalazku w związki, w których Z oznacza grupę alkanokarbonyloksyalkilową, zawierającą 3—9 atomów węgla. Produkty te otrzymuje się poddając związki o wzorze 1, zawierające wolną grupę iminową w pierścieniu piperazynowym lub sześciowodoro-1H-1,4-dwuazepinowym, reakcji z reaktywnym estrem alkanokarbonyloksyalkanolu. Korzystne jest użycie w reakcji bromków i chlorków alkanokarbonyloksyalkanów, na przykład estru 2-bromoetylowego lub 3-bromopropylowego kwasu octowego, estru 2-bromoetylowego kwasu enantowego albo odpowiednich pochodnych chlorowych. Korzystne jest prowadzenie tego procesu w środowisku rozpuszczalnika, takiego jak węglowodory, na przykład benzen lub toluen i alkanony, na przykład aceton lub metyloetyloketon.

Wydzielony w reakcji kwas, powstający w równomolowej ilości w stosunku do substancji wyjściowej, wiąże się na przykład za pomocą węglanu metalu alkalicznego, takiego jak węglan sodowy lub potasowy, albo trzeciorzędowej zasady organicznej, takiej jak pirydyna. Trzeciorzędowe zasady organiczne mogą być użyte w nadmiarze; służą one wtedy jednocześnie jako środowisko reakcji.

Do tych samych produktów dojść można ogrzewając związki o wzorze ogólnym 1, w których Z

oznacza niższą grupę hydroksyalkilową, z bezwodnikiem niższego kwasu alkanokarbonylowego, na przykład kwasu octowego, propionowego lub masowego, albo odpowiednim halogenkiem kwasowym. W zachodzącej reakcji kondensacji następuje także odszczepienie kwasu, który korzystnie jest wiązać z odpowiednim środkiem, takim jak trzeciorzędowa zasada organiczna, na przykład pirydyna. Trzeciorzędowa zasada organiczna może być użyta w nadmiarze. Jako rozpuszczalnik stosować można również chlorowcopochodne węglowodorów, na przykład chloroform.

Hydrolizę związków o wzorze ogólnym 1, w których Z jest niższą grupą alkanokarbonyloksyalkilową, do takich, w których Z jest niższą grupą hydroksyalkilową prowadzi się w obecności zasad, na przykład w środowisku alkoholowego roztworu wodorotlenku metalu alkalicznego, takiego jak metanolowy lub etanolowy roztwór wodorotlenku sodowego lub potasowego, albo w obecności kwasów mineralnych, na przykład stężonego kwasu solnego.

Otrzymane w sposób według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 można ewentualnie przeprowadzić znanymi metodami w ich sole addycyjne z nieorganicznymi albo organicznymi kwasami. W tym celu można na przykład działać na roztwór związku o wzorze 1 w organicznym rozpuszczalniku odpowiednim kwasem lub jego roztworem. Korzystne jest użycie rozpuszczalników, w których wytworzona sól jest trudno rozpuszczalna. Wyodrębnia się ją przez filtrację. Do takich rozpuszczalników należą na przykład metanol, aceton, metyloetyloketon, mieszaniny acetonu z etanolem, metanolu z eterem lub etanolu z eterem.

W celach leczniczych stosować można zamiast wolnych zasad ich dopuszczalne farmakologicznie sole addycyjne z kwasami, to znaczy sole takich kwasów, których aniony przy wchodzących w rachubę dawkach nie są toksyczne. Jest dogodne, jeśli sole takie są dobrze krystalizujące i nie są lub są w niewielkim tylko stopniu higroskopijne. W syntezie soli związków o wzorze ogólnym 1 stosować można na przykład chlorowodór, bromowodór, kwas siarkowy, fosforowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, β -hydroksyetanosulfonowy, octowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, mlekowy, szczawiowy, bursztynowy, fumarowy, maleinowy, benzoesowy, salicylowy, fenylooctowy, migdałowy i embonowy.

Nowe związki stosować można na przykład doustnie lub pozajelitowo. Dzienna dawka wolnej zasady lub jej farmakologicznie dopuszczalnej soli wynosi dla organizmów stałocieplnych, zgodnie z badaniami testowymi, 0,5—10 mg/kg.

Jednostkowe formy użytkowe do stosowania doustnego powinny zawierać najlepiej 1—90% związku o wzorze ogólnym 1 lub jego farmakologicznie dopuszczalnej soli, jako substancji czynnej. Sole takie sporządza się przez zmieszanie substancji czynnej z na przykład stałym, sproszkowanym nośnikiem, takim jak laktoza, sacharoza, sorbit i mannit; skrobią taką jak skrobia ziemniaczana, kukurydziana, amylopektyna lub sproszkowany blaszeniec albo pulpa cytrusowa; pochodnymi celu-

lozy lub żelatyny i ewentualnie środkami poślizgowymi, takimi jak stearyniany magnezowy i wapniowy lub glikol polietylenowy (do wyrobu rdzeni drażetek lub tabletek). Rdzenie drażetek powleka się na przykład stężonym roztworem cukru, zawierającym na przykład dodatki gumy arabskiej, talku i/lub dwutlenku tytanu, albo też roztworem lakieru w łatwotnym rozpuszczalniku organicznym lub mieszaninie rozpuszczalników. Polewy takie mogą być także barwione, na przykład w celu znaczenia różnych dawek substancji czynnej.

Jako jednostkowe formy użytkowe do podawania doustnego stosować można także kapsułki wtykowe z żelatyny, a także miękkie zamknięte kapsułki z żelatyny i zmiękczacza, na przykład gliceryny. Kapsułki wtykowe powinny zawierać substancję czynną najlepiej w postaci granulatu, na przykład w mieszaninie z wypełniaczami, takimi jak skrobia kukurydziana, i/lub środkami poślizgowymi, takimi jak talk lub stearynian magnezowy, oraz ewentualnie stabilizatorami, takimi jak pirosiarczyn sodowy ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) lub kwas askorbinowy. W miękkich kapsułkach substancja czynna jest rozpuszczona lub zawieszona w odpowiedniej cieczy, takiej jak ciekły glikol polietylenowy; także w tym przypadku stosować można dodatki stabilizatorów.

Jednostkowymi formami użytkowymi do stosowania doodbytniczego mogą być na przykład czopki, stanowiące mieszaninę substancji czynnej lub jej soli i tłuszczowego podłoża albo też żelatynowe kapsułki doodbytnicze, zawierające mieszaninę substancji czynnej lub jej soli z glikolem polietylenowym.

Sucha masa do ampułek przeznaczonych do stosowania pozajelitowego powinna zawierać rozpuszczalną w wodzie sól substancji czynnej, ewentualnie z dodatkiem substancji stabilizujących i buforujących, a także substancji rozpuszczalnych w stosowanym rozpuszczalniku i powodujących izotonizację otrzymanego roztworu.

Ampułki do stosowania pozajelitowego, a zwłaszcza domięśniowego powinny zawierać wodny roztwór soli substancji czynnej w stężeniu wynoszącym najlepiej 0,5—5% oraz ewentualnie dodatki substancji stabilizujących i buforujących.

Sposób wytwarzania tabletek i drażetek ilustrują poniższe przepisy:

a) 250 g dwuchlorowodorku 10-(4-metylo-1-piperazylo)-tieno (3,2-b) (1,5) benzotiazepiny miesza się z 175,80 g laktozy i 169,70 g skrobii ziemniaczanej, po czym całość zwilża się alkoholowym roztworem 10 g kwasu stearynowego i granuluje przepuszczając przez sito. Po wysuszeniu granulatu miesza się z 160 g skrobii ziemniaczanej, 200 g talku, 2,50 g stearynianu magnezowego i 32 g koloidalnego dwutlenku krzemu. Z otrzymanej mieszaniny sporządza się 10.000 tabletek po 100 mg zawierających po 25 mg substancji czynnej. Tabletki te mogą być ewentualnie nacinane w celu ułatwienia ich dzielenia na mniejsze dawki.

b) Z 250 g dwuchlorowodorku 4-(tieno (3,2-b) (1,5) benzotiazepin-10-yl)-piperazylo-1-etanolu, 175,9 g laktozy i alkoholowego roztworu 10 g kwasu stearynowego sporządza się granulaty, który po

wysuszeniu miesza się z 56,60 g koloidalnego dwutlenku krzemu, 165 g talku, 20 g skrobii ziemniaczanej i 2,50 g stearynianu magnezowego, po czym sprasowuje na 10.000 drażetek. Drażetki te powleka się stężonym syropem sporządzonym z 502,28 g krystalicznej sacharozy, 6 g szelaku, 10 g gumy arabskiej, 0,22 g barwnika i 1,5 dwutlenku tytanu, a następnie suszy. Otrzymane drażetki ważą po 120 g i zawierają po 25 mg substancji czynnej.

c) W celu sporządzenia czopków przygotowuje się masę z 10,0 g 10-(1-piperazylo)-tieno(3,2-b)/1,5/ benzotiazepiny i 163,5 g Adeps solidus, którą rozlewa się otrzymując 100 czopków zawierających po 100 mg substancji czynnej.

d) Suchą masę do ampułek otrzymywać można w sposób następujący.

25 g dwuchlorowodorku 10-(4-metylo-1-piperazylo)-tieno (3,2-b) /1,5/ benzotiazepiny nie zawierającego grudek i kryształów włóknistych miesza się w warunkach aseptycznych z 12 g chlorku sodowego, również nie zawierającego grudek i kryształów włóknistych. Otrzymaną mieszaninę napełnia się 1000 wysterylizowanych naczynek do iniekcji (do każdego wprowadza się 37 mg mieszaniny), unikając przy tym możliwości zanieczyszczenia leku. Naczynka zamyka się wysterylizowanymi zatyczkami i kołpakami.

W celu sporządzenia roztworu do iniekcji do naczynka zawierającego 25 mg substancji czynnej wstrzykuje się 2 ml wysterylizowanej, destylowanej wody i całość wstrząsa do rozpuszczenia osadu.

Sposób wytwarzania nowych związków o wzorze ogólnym 1 oraz nie opisanych dotychczas produktów w ich syntezie ilustrują poniższe przykłady, które nie ograniczają jednak zakresu stosowania wynalazku. Temperaturę podano w przykładach w stopniach Celsjusza.

Przykład I. a) 24 g surowej 10-chloro-tieno (3,2-b) /1,5/benzotiazepiny w 20 ml bezwodnego benzenu wkrapla się do roztworu 30,0 g (0,3 mola) 1-metylopiperazyliny w 40 ml bezwodnego benzenu. Całość utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 16 godzin, po czym chłodzi ją, wlewa do lodowatej wody i alkalizuje za pomocą 10 ml stężonego roztworu amoniaku. Warstwę organiczną oddziela się, przemycza wodą i ekstrahuje trzykrotnie 100 ml porcjami 1 n roztworu kwasu solnego. Wodny kwaśny ekstrakt alkalizuje się stężonym roztworem amoniaku, przy czym z roztworu wypada osad surowej zasady. Osad ten rozpuszcza się w chlorku metylenu, a otrzymany roztwór suszy się nad siarczanem magnezowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekrystalizowuje się z małej ilości mieszaniny eteru z eterem naftowym, otrzymując czystą 10-(4-metylo-1-piperazylo)-tieno (3,2-b) /1,5/ benzotiazepinę o temperaturze topnienia 138—140°C.

100 g (0,032 mola) otrzymanej zasady rozpuszcza się w 20 ml metyloetyloketonu, a do otrzymanego roztworu dodaje się 3,05 g (0,032 mola) kwasu metanosulfonowego w 20 ml eteru. Wytrącony osad metanosulfonianu przemycza się eterem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt topnieje w temperaturze 223—225°C.

Substancję wyjściową 10-chloro-tieno (3,2-b) /1,5/

-benzotiazepinę, otrzymuje się w sposób następujący.

b) Do zawiesiny 166 g (1,2 mola) węglanu potasowego w 600 ml N,N- dwumetyloformamidu wkrapla się 125,5 g (1 mol) 2-aminotiofenolu, utrzymując temperaturę 20–50°C. Dodaje się następnie 163 g (1 mol) 3-bromotiofenu, 15 g proszku miedzanego i 1,0 g tlenku miedziawego. Całość utrzymuje się w temperaturze 140° w ciągu 20 godzin, po czym wlewa ją do 1,5 l lodowatej wody. Do otrzymanej mieszaniny wprowadza się, przy mieszaniu, 10 ml stężonego roztworu wodorotlenku sodowego, 200 g chlorku sodowego, 400 ml eteru i 200 ml chlorku metylenu. Zawiesinę sący się przez warstwę węgla aktywnego Celit 545 (nazwa handlowa węgla produkcji Johns Manville International Corp., New York). Po oddzieleniu warstwy organicznej filtratu, warstwę wodną ekstrahuje się trzykrotnie mieszaniną eteru i chlorku metylenu (2:1). Organiczny ekstrakt przemycia się nasyconym wodnym roztworem chlorku sodowego. Połączone warstwy organiczne suszy się nad siarczanem magnezowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość destyluje się pod wysoką próżnią. Otrzymana o-(3-tienylotio)-anilina wrze pod ciśnieniem 0,01 mm Hg w temperaturze 130–140°; $n_D^{20} = 1,6793$.

c) Przez 1 l toluenu przepuszcza się przy mieszaniu, w temperaturze 0–5°, w ciągu 15 minut, fosgen, po czym wkrapla się, nie przerywając przepuszczania fosgenu, w ciągu 45 minut, w temperaturze 0°, 207 g (1 mol) o-(3-tienylotio)-aniliny. Całość ogrzewa się w ciągu 30 minut do temperatury otoczenia i utrzymuje tę temperaturę w ciągu dalszych 30 minut. Zawiesinę ogrzewa się następnie w ciągu 1 godziny do temperatury wrzania. W momencie, gdy mieszanina przechodzi w stan żółto zabarwionego, klarownego roztworu, przerywa się doprowadzenie fosgenu, po czym roztwór utrzymuje w stanie wrzenia w ciągu dalszej godziny. Nadmiar fosgenu odpędza się przepuszczając strumień suchego azotu, a następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem, zaś pozostałość destyluje pod wysoką próżnią. o-(3-tienylotio)-fenyloizocyjanian wrze pod ciśnieniem 0,01 mm Hg w temperaturze 120–130°, $n_D^{20} = 1,6511$.

d) Sporządza się zawiesinę 23,4 g (0,175 mola) dobrze sproszkowanego chlorku glinowego w 100 ml 1,1,2,2-czterochloroetanu. Do zawiesiny tej wkrapla się w ciągu 15 minut, przy mieszaniu, w temperaturze –10°, roztwór 37,0 g (0,159 mola) o-(3-tienylotio)-fenyloizocyjanianu w 50 ml 1,1,2,2-czterochloroetanu. Całość miesza się w ciągu godziny w temperaturze –10°, a następnie w ciągu 16 godzin w temperaturze 0°, po czym wlewa do mieszaniny 200 ml lodowatej wody i 5 ml 2n kwasu solnego. 1,1,2,2-czterochloroetan odpędza się z mieszaniny przez destylację z parą wodną. Zestaloną pozostałość (surowy produkt) odsąca się, przemycia wodą do odczynu obojętnego, po czym miesza ze 100 ml acetonu i odsąca. Surowy produkt krystalizuje się z N,N-dwumetyloformamidu, otrzymując czysty tieno/3,2-b/ /1,5/ benzotiazepin-10-(9H)-on o temperaturze topnienia 255–257°.

e) Sporządza się zawiesinę 16,3 g (0,07 mola) lak-tamu otrzymanego w sposób opisany w przykładzie Id w 200 ml chloroformu. Do zawiesiny tej dodaje się w temperaturze 20–30°, porcjami, przy mieszaniu, przepuszczając azot, 29,1 g (0,14 mola) pięcio-chlorku fosforu. Całość miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze otoczenia, po czym zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w chloroformie, a otrzymany roztwór wlewa się do 200 ml lodowatej wody. Po dobrym wymieszaniu oddziela się warstwę organiczną, suszy ją nad siarczanem magnezowym i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość stanowiącą surową 10-chlorotieno/3,2-b/ /1,5/benzotiazepinę stosuje się w procesie bez dalszego oczyszczania.

Przykład II. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie Ia z 10-chlorotieno/3,2-b/ /1,5/benzotiazepiny otrzymuje się następujące produkty:

a) W reakcji z piperazyno-1-etanolem otrzymuje się dwuchlorowodorek 4-(tieno/3,2-b/ /1,5 benzotiazepin-10-ylo)-piperazyno-1-etanolu o temperaturze topnienia 243–245° (po krystalizacji z mieszaniny 80% etanolu i octanu etylu);

b) W reakcji z 1,3-dwumetylopiperazyną otrzymuje się 10-(2,4-dwumetylo-1-piperazyńlo)- tieno/3,2-b/ /1,5/benzotiazepinę o temperaturze topnienia 168–170°, którą przeprowadza się w dwuchlorowodorek o temperaturze topnienia 243–238°;

c) W reakcji z 1-metylo-sześciowodoro-1H-1,4-dwuazepiną otrzymuje się 10-(4-metylo-sześciowodoro-1H-1,4-dwuazepin-1-ylo)-tieno/3,2-b/1,5/ benzotiazepinę o temperaturze topnienia 85–87°, której dwuchlorowodorek topnieje w temperaturze 210–212°;

d) Postępuje się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie Ia, rozpuszczając 20 g (0,05 mola) 7,10-dwuchlorotieno/3,2-b/ /1,5/benzotiazepiny w 50 ml bezwodnego benzenu i dodając roztwór 20 g (0,2 mola) N-metylopiperazyny w 30 ml bezwodnego benzenu. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w ciągu 16 godzin w stanie wrzenia, po czym wlewa ją do 200 ml lodowatej wody, zadaje 10 ml stężonego roztworu amoniaku i ekstrahuje 200 ml mieszaniny eteru i chlorku metylenu (2:1). Warstwę organiczną oddziela się, przemycia wodą do odczynu bliskiego obojętnemu, a następnie ekstrahuje 1 n roztworem kwasu solnego. Wodny, kwaśny roztwór alkalizuje się wobec papierka lakmusowego za pomocą stężonego ługu sodowego, po czym ekstrahuje chlorkiem metylenu. Ekstrakt organiczny przemycia się wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną oleistą pozostałość rozpuszcza się w benzenie, a roztwór przepuszcza przez kolumnę wypełnioną 30 g żelu krzemionkowego i eluuje mieszaniną benzen-aceton (90:10). Wyeluowany produkt krystalizuje się z mieszaniny eter-eter naftowy. Czysta 7-chloro-10-(4-metylo-1-piperazyńlo)-tieno/3,2-b/ /1,5/benzotiazepina topnieje w temperaturze 140–142°.

Czystą zasadę przeprowadza się w środowisku octanu etylu, za pomocą eterowego roztworu chlorku wodoru, w dwuchlorowodorek o temperaturze topnienia 198–200°.

e) W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie IID z surowej 7,10-dwuchlorotieno/3,2-b/ /1,5/benzotiazepiny i piperazyno-1-etanolu otrzymuje się 7-chloro-4-(tieno/3,2-b/ /1,5/benzotiazepin-10-ylo)-piperazyno-1-etanol o temperaturze topnienia 130—132°, którego dwuchlorowodorek topnieje w temperaturze 247°.

Wyjściową 7,10-dwuchlorotieno/3,2-b/ /1,5/benzotiazepinę otrzymuje się w sposób następujący.

I. 2-(3-tienylotio)-5-chloroanilina.

Do roztworu 96 g (0,6 mola) 2-amino-4-chlorotiofenolu w 200 ml dwumetyloformamidu wkrapla się w ciągu 15 minut zawieszinę 110 g (0,8 mola) potażu w 600 ml dwumetyloformamidu. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 120° i dodaje 98,7 g (0,6 mola) 3-bromotiofenu, 9 g proszku miedzanego i 0,6 g tlenku miedziawego. Całość ogrzewa się następnie do temperatury 140—145° i miesza w tej temperaturze w ciągu 20 godzin. Po ochłodzeniu dodaje się 200 ml wody i 10 ml stężonego ługu sodowego, po czym mieszaninę sączy się przez węgiel aktywny — Celit (nazwa handlowa). Osad na filtrze przemywa się alkoholem. Połączone przesączy zateża się w wyparce obrotowej do objętości około 250 ml, a do pozostałości dodaje się 500 ml eteru i 500 ml wody. Wodną fazę oddziela się, po czym ekstrahuje ją trzykrotnie 100 ml porcjami eteru. Warstwy eterowe przemywa się wodą, suszy nad siarczanem magnezowym, a następnie odpędza rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, zaś oleistą pozostałość destyluje w wysokiej próżni. Otrzymana 2-(3-tienylotio)-5-chloroanilina wrze pod ciśnieniem 0,01 mm Hg w temperaturze 165—170°; $n_D^{20} = 1,6807$.

II. 2-(3-tienylotio)-5-chlorofenyloizocyjania.

800 ml bezwodnego toluenu chłodzi się w kółbie okrągłodennej, na łaźni zawierającej lód i sól kuchenną do temperatury 0—5° i przepuszcza w ciągu 15 minut strumień fosgenu. Wkrapla się następnie w ciągu godziny roztwór 125 g (0,514 mola) 2-(3-tienylotio)-5-chloroaniliny w 200 ml bezwodnego toluenu, nie przerywając przepuszczania fosgenu. Otrzymaną zawieszinę ogrzewa się powoli do temperatury otoczenia, a następnie do wrzenia.

Po uzyskaniu klarownego, żółtego roztworu przerywa się doprowadzanie fosgenu. Roztwór utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu dalszej godziny, po czym odpędza z niego nadmiar fosgenu za pomocą strumienia azotu. Oddestylowuje się następnie rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość destyluje się w wysokiej próżni. Otrzymany oleisty 2-(3-tienylotio)-5-chlorofenyloizocyjania wrze pod ciśnieniem 0,01 mm Hg w temperaturze 135—140°; $n_D^{20} = 1,6584$.

III. 7-chlorotieno/3,2-b/ /1,5/benzotiazepin (9H)-10-on.

Sporządza się zawieszinę 70,5 g (0,52 mola) dobrze sproszkowanego chlorku glinowego w 500 ml 1,1,2,2-czterochloroetanu i chłodzi ją do temperatury —10°. Dodaje się następnie kroplami, w ciągu 30 minut, utrzymując temperaturę —10°, roztwór 188 g

(0,48 mola) 2-(3-tienylotio)-5-chlorofenyloizocyjania w 200 ml 1,1,2,2-czterochloroetanu. Całość miesza się w ciągu godziny w temperaturze —10°, a następnie w ciągu 16 godzin w temperaturze 0°, po czym wlewa do litra lodowatej wody zawierającej 5 ml stężonego kwasu solnego. Z otrzymanej mieszaniny odpędza się czterochloroetan przez destylację z parą wodną, a zestalony produkt odsącza się. Osad na filtrze przemywa się wodą do uzyskania obojętnego odczynu, dobrze odciska, po czym miesza z 500 ml acetonu. Zawieszinę sączy się, osad na filtrze przemywa eterem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Czysty 7-chlorotieno/3,2-b/ /1,5/benzotiazepin (9H)-10-on topnieje w temperaturze 290—292°, krystalizuje się go z mieszaniny dwumetyloformamid-eter.

IV. 7,10-dwuchlorotieno/3,2-b/ /1,5/benzotiazepina.

Do zawiesziny 26,7 g (0,1 mola) sproszkowanego i przesianego 7-chlorotieno/3,2-b/ /1,5/benzotiazepin (9H)-10-onu w 300 ml chloroformu dodaje się porcjami, w temperaturze otoczenia, przepuszczając przez zawieszinę azot, 41,6 g (0,2 mola) pięciochlorku fosforu. Mieszaninę utrzymuje się w ciągu godziny w temperaturze 35—40°, a otrzymany ciemny czerwono-brązowy roztwór wlewa się do lodowatej wody. Warstwę organiczną wytrząsa się z lodowatą wodą i zimnym roztworem wodorowęglanu sodowego, po czym suszy nad siarczanem magnezowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Pozostałość stanowiącą surową 7,10-dwuchlorotieno/3,2-b/ /1,5/benzotiazepinę (41 g) poddaje się natychmiast dalszemu przerobowi.

Przykład III. Mieszaninę 56,0 g (0,15 mola) estru etylowego kwasu 4-(tieno/3,2-b/ /1,5/benzotiazepin-10-ylo)-piperazynokarboksylowego-1 (temperatura topnienia 103—105°), 120 g (2,1 mola) sproszkowanego wodorotlenku potasowego i 700 ml bezwodnego etanolu utrzymuje się w ciągu 14 godzin, przy mieszanii, w stanie wrzenia. Dodaje się następnie 140 ml wody i mieszaninę zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie eteru z chlorkiem metylenu (2:1). Otrzymany roztwór przemywa się wodą i ekstrahuje 2 n roztworem kwasu solnego. Kwaśny wodny roztwór alkalizuje się stężonym ługiem sodowym. Wytrącony osad surowej, wolnej zasady odsącza się, przemywa dobrze zimną wodą, suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50° i przekrystalizowuje z mieszaniny benzenu z eterem naftowym. Otrzymuje się czystą 10-(1-piperazynylo)-tieno/3,2-b/ /1,5/benzotiazepinę o temperaturze topnienia 123—125°, której dwuchlorowodorek po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanol-aceton topnieje w temperaturze 234—236°.

Wyjściowy ester etylowy kwasu 4-(tieno/3,2-b/ /1,5/benzotiazepin-10-ylo)-piperazynokarboksylowego-1 otrzymać można w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie Ia z 10-chlorotieno/3,2-b/ /1,5/benzotiazepiny i estru etylowego kwasu piperazynokarboksylowego-1.

Przykład IV. Mieszaninę 6,02 g (0,020 mola) 10-(1-piperazynylo)-tieno/3,2-b/ /1,5/benzotiazepiny, 4,80 g (0,024 mola) estru etylowego kwasu p-tolue-

nosulfonowego i 3,00 g (0,022 mola) węglanu potasowego w 100 ml acetonu utrzymuje się w ciągu 24 godzin w temperaturze wrzenia. Mieszaninę zatęża się następnie pod zmniejszonym ciśnieniem, a do pozostałości dodaje się lodowatej wody i chlo-
roformu. Organiczną warstwę oddziela się, prze-
mywa ją 2 n ługiem sodowym i wodą, suszy nad
siarczanem magnezowym i zatęża pod zmniejszo-
nym ciśnieniem. Oleistą pozostałość zadaje się eterem, a otrzymaną zawiesinę sączy przez Celit nr
540 (nazwa handlowa artykułu produkcji Johns
Manville International Corp., New York). Przesącz
zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem, a oleistą
pozostałość rozpuszcza się w acetonie. Roztwór
acetonowy zadaje się eterowym roztworem chloro-
wodoru. Wytrącony dwuchlorowodorek 10-(4-etylo-
-1-piperazylo)-tieno/3,2-b/ /1,5/benzotiazepiny
przekrystalizowuje się z mieszaniny 90% etanolu
i octanu etylu, otrzymując produkt o temperaturze
topnienia 240—242°.

Przykład V. 500 mg (1,66 mola) 10-(1-pipera-
zynylo)-tieno/3,2-b/ /1,5/benzotiazepiny i 1 ml (11
moli) stężonego wodnego roztworu formaldehydu
rozpuszcza się w 40 ml etanolu. Roztwór ten uwo-
dornia się w ciągu 5 godzin, w temperaturze 20°,
pod ciśnieniem atmosferycznym, w obecności katali-
zatora palladowego osadzonego na węglu (5% Pd).
Katalizator odsąca się następnie, przemywa go
etanolem, a filtrat zatęża się pod zmniejszonym
ciśnieniem. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w
benzenie, zaś roztwór benzenowy przemywa się
wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i zatęża
pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekry-
stalizowuje się z mieszaniny benzen-eter naftowy,
otrzymując czystą 10-(4-metylo-1-piperazylo)-
-tieno/3,2-b/ /1,5/benzotiazepinę o temperaturze to-
pnienia 138—140°. Związek ten otrzymać można
także w następujący sposób.

Do 3,0 g (0,05 mola) 90% kwasu mrówkowego do-
daje się, przy chłodzeniu, porcjami, 3,0 g (0,01 mola)
10-(1-piperazylo)-tieno/3,2-b/ /1,5/benzotiazepiny
i 1,2 g formaldehydu. Mieszaninę reakcyjną utrzy-
muje się w ciągu 5 godzin w temperaturze 100—110°
po czym chłodzi się, dodaje 10 ml stężonego kwasu
solnego i ponownie ogrzewa na łaźni wodnej. Mie-
szaninę zatęża się następnie w wyparce rotacyjnej
do sucha. Do pozostałości dodaje się 50 ml wody,
a po łagodnym ogrzaniu odsąca się nierozpuszczo-
ne części. Wodny przesącz alkalizuje się 2 n ługiem
sodowym i ekstrahuje chlorkiem metylu. Roztwór
w chlorku metylenu suszy się nad siarczanem ma-
gnezowym i zatęża do sucha pod zmniejszonym
ciśnieniem. Pozostałość przekrystalizowuje się
z mieszaniny eter-pentan, otrzymując produkt
o temperaturze topnienia 140—141°. Produkt ten
jest identyczny z 10-(4-metylo-1-piperazylo)-
-tieno/3,2-b/ /1,5/benzotiazepiną.

Przykład VI. Do roztworu 30,0 g (0,1 mola)
10-(1-piperazylo)-tieno/3,2-b/ /1,5/benzotiazepiny
w 120 ml etanolu wprowadza się, przy mieszanii
9,0 g (0,2 mola) tlenu etylenu. Całość miesza się
w ciągu 6 godzin w temperaturze 20°, po czym
ogrzewa ją w ciągu 30 minut do temperatury wrze-
nia i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 4
godzin. Mieszaninę chłodzi się następnie i zatęża

pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczysz-
cza się metodą chromatograficzną w kolumnie wy-
pełnionej żelą krzemionkowym (firmy Merck,
0,05—0,2 mm), stosując jako środek eluujący mie-
szaninę benzenu, acetonu i trójetiloaminy (75:25:2).
Środek eluujący odparowuje się, a pozostałość za-
daje się acetonem i przeprowadza za pomocą etero-
wego roztworu chlorowodoru w dwuchlorowodo-
rek, który przekrystalizowuje się z mieszaniny 80%
etanol-octan etylu. Otrzymany 4-(tieno/3,2-b/ /1,5/
benzotiazepin-10-ylo)-piperazyno-1-etanol topnieje
w temperaturze 243—245°.

Przykład VII. 15,0 g (0,05 mola) 10-(1-pipera-
zynylo)-tieno/3,2-b/ /1,5/benzotiazepiny rozpuszcza
się w 120 ml bezwodnego toluenu. Do otrzymanego
roztworu dodaje się 50,0 g (0,37 mola) węglanu po-
tasowego oraz 12,5 g (0,1 mola) 2-bromoetanolu
i całość utrzymuje w stanie wrzenia w ciągu 5
godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę sączy się przez
Celit Nr 545 (nazwa handlowa wyrobu produkcji
Johns Manville International Corp., New York). Przesącz
ekstrahuje się 2 n roztworem kwasu sol-
nego, a kwaśny wodny roztwór alkalizuje się stę-
żonym roztworem wodorotlenku sodowego. Wytrą-
coną surową, wolną zasadę wyekstrahuje się
chlorkiem metylenu. Roztwór w chlorku metylenu
przemywa się wodą, suszy nad siarczanem magne-
zowym i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Ole-
istą pozostałość rozpuszcza się w acetonie. Z roz-
tworu acetonowego wytrąca się za pomocą etero-
wego roztworu chlorowodoru surowy dwuchlorowo-
derek, który przekrystalizowuje się następnie
z mieszaniny 80% etanol-octan. Otrzymany czysty
4-(tieno/3,2-b/ /1,5/benzotiazepin-10-ylo)-piperazy-
no-1-etanol topnieje w temperaturze 243—245°.

Przykład VIII. 13,8 g (0,04 mola) 4-(tieno/3,2-b/
/1,5/benzotiazepino)-piperazyno-1-etanolu rozpusz-
cza się w 50 ml bezwodnej pirydyny. Do otrzyma-
nego roztworu wkrapla się w ciągu 10 minut,
w temperaturze 0°, przy mieszanii 7,1 g (0,048 mola)
chlorku kwasu enantowego. Całość miesza się
w ciągu 15 godzin w temperaturze otoczenia, a na-
stępnie w ciągu 3 godzin w temperaturze 40°, po
czym wylewa do 500 ml lodowatej wody. Miesz-
aninę ekstrahuje się trzykrotnie benzenem, a po-
łączone roztwory benzenowe przemywa się sześcio-
krotnie wodą, suszy nad siarczanem magnezowym
i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą po-
zostałość suszy się w wysokiej próżni, w tempera-
turze 40° do stałej wagi i miesza z benzyną. Za-
wiesinę w benzynie ogrzewa się do wrzenia sączy
w celu usunięcia niewielkich ilości substancji nie-
rozpuszczonych przez Celit Nr 545 (nazwa han-
dlowa wyrobu produkcji Johns Manville Interna-
tional Corp., New York). Przesącz zatęża się do
sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość
miesza z acetonem. Za pomocą eterowego roztworu
chlorowodoru wytrąca się chlorowodorek. Otrzy-
many chlorowodorek 10-/ 4-(2-heksanokarbonylo-
ksyetylo)-1-piperazylo /-tieno/3,2-b/ /1,5/benzo-
tiazepiny przekrystalizowuje się z mieszaniny
wody i etanolu, otrzymując produkt o tempera-
turze topnienia 200—204°.

VIII. a) 8,7 g (0,025 mola) 4-(tieno/3,2-b/ /1,5/
benzotiazepino)-piperazyno-1-etanolu rozpuszcza się

w 50 ml bezwodnej pirydyny. Do otrzymanego roztworu wkrapla się w ciągu 50 minut, w temperaturze 0—5° 2,9 g (0,028 mola) bezwodnika kwasu octowego. Całość miesza się w ciągu 16 godzin w temperaturze otoczenia, po czym wylewa do 200 ml lodowatej wody i wytrząsa z mieszaniną eter-chlorek metylenu (2:1). Warstwę organiczną prze-
mywa się sześciokrotnie wodą, suszy nad siarcza-
nem magnezowym i zatęża pod zmniejszonym ciś-
nieniem do sucha. Pozostałość suszy się w wysokiej
próżni w ciągu 12 godzin w temperaturze 20°. Pro-
dukt rozpuszcza się w benzenie i oczyszcza przy
użyciu 200 g żelu krzemionkowego. Kolumnę eluuje
się mieszaniną benzenu i acetonu (75:25), a otrzy-
many eluat zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem.
Oleistą pozostałość krystalizuje z mieszaniny eter-
pentan, otrzymując 8,2 g 10-(4-acetoksyetylo-1-pi-
perazyńlo)-tieno/3,2-b/ /1,5/benzotiazepiny o tempe-
raturze topnienia 112—113°.

VIII. b) Ten sam produkt końcowy otrzymuje się
przez rozpuszczenie 15,0 g (0,05 mola) 10-(1-pipera-
zynylo)-tieno/3,2-b/ /1,5/benzotiazepiny i 10,0 g
(0,06 mola) estru 2-bromoetylowego kwasu octowe-
go w 100 ml benzenu i dodanie 8,3 g (0,06 mola)
potażu. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w cią-
gu 16 godzin w stanie wrzenia, po czym nieco
chłodzi i wlewa do 300 ml lodowatej wody. War-
stwę benzenową oddziela się, przemywa wodą i su-
szy nad siarczanem magnezowym. Otrzymaną po
odparowaniu benzenu surową zasadę poddaje się
chromatografii w kolumnie wypełnionej 200 g żelu
krzemionkowego, stosując jako środek eluujący
mieszaninę benzenu, acetonu i trójetyloaminy
(75:25:0,5). Wyeluowaną zasadę krystalizuje się
z mieszaniny eter-pentan otrzymując produkt
o temperaturze topnienia 112—113°.

VIII. c) Otrzymaną według przykładu VIII. a)
lub VIII. b) 10-(4-acetoksyetylo-1-piperazyńlo)-
tieno /3,2-b/ /1,5/ benzotiazepinę można w nastę-
pujący sposób zhydrolizować do pochodnej 4-hy-
droksyetylowej.

5,0 g (0,013 mola) 10-(4-acetoksyetylo-1-pipera-
zynylo)-tieno /3,2-b/ /1,5/benzotiazepiny rozpuszcza
się w 100 ml alkoholu i dodaje się 3 ml stężonego
ługu sodowego oraz 3 ml wody. Mieszaninę reak-
cyjną utrzymuje się w ciągu 5 godzin w stanie
wrzenia, po czym rozcieńcza ją 100 ml wody. Al-
kohol odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem,
a pozostałość ekstrahuje się chlorkiem metylenu.
Ekstrakt organiczny przemywa się wodą, suszy nad
siarczanem magnezowym i usuwa z niego rozpusz-
czalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość
przekrystalizowuje się z małej ilości benzenu i ete-
ru naftowego, otrzymując czystą 10-(4-hydroksy-
etylo-1-piperazyńlo)-tieno /3,2-b/ /1,4/benzotiaze-
pinę o temperaturze topnienia 104—106°. Przez do-
danie eterowego roztworu chlorowodoru wytrąca się
dwuchlorowodorek o temperaturze topnienia 243—
—245°.

Przykład IX. 15 g (0,057 mola) 10-etoksytie-
no/3,2-b/ /1,5/benzotiazepiny rozpuszcza się w 20 ml
toluenu, a do otrzymanego roztworu dodaje się
22,8 g (0,228 mola) N-metylopiperazyny. Mieszaninę
reakcyjną utrzymuje się w ciągu 20 godzin w sta-
nie wrzenia, po czym nieco chłodzi i wlewa do

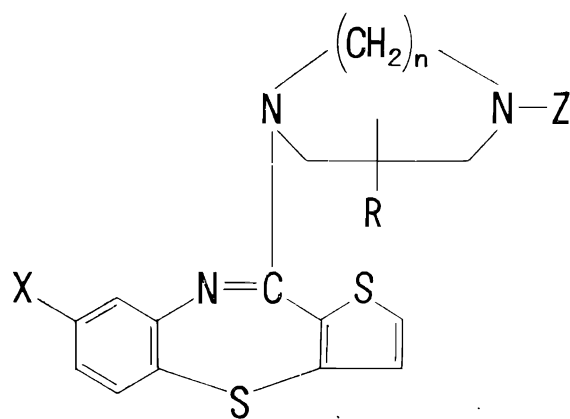
200 ml lodowatej wody. Mieszaninę ekstrahuje się
benzenem i przemywa pięciokrotnie wodą. War-
stwy organiczne ekstrahuje się 100 ml 2 n roztwo-
ru kwasu solnego. Wodny, kwaśny ekstrakt alka-
lizuje się stężonym ługiem sodowym i wytrząsa
z mieszaniną eteru i chlorku metylenu (2:1). War-
stwę organiczną oddziela się, przemywa wodą i su-
szy nad siarczanem magnezowym. Rozpuszczalnik
odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem,
a pozostałość przekrystalizowuje z mieszaniny ete-
ru naftowego, otrzymując 13,5 g czystej 10-(4-me-
tylopiperazyńlo)-tieno /3,2-b/ /1,5/benzotiazepiny
o temperaturze topnienia 138—140°.

Wyjściową 10-etoksytieno /3,2-b/ /1,5/benzotiaze-
pinę otrzymać można w sposób następujący.

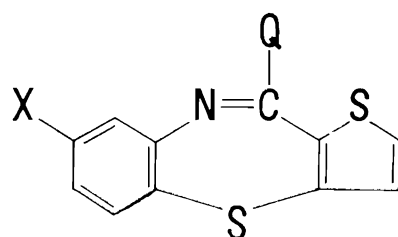
23,0 g (0,086 mola) surowej 10-chlorotieno /3,2-b/
/1,5/benzotiazepiny dodaje się porcjami do 100 ml
bezwodnego etanolu, a otrzymany roztwór utrzy-
muje się w ciągu 30 minut w temperaturze wrze-
nia. Mieszaninę reakcyjną zatęża się następnie pod
zmniejszonym ciśnieniem do sucha, zaś pozostałość
rozpuszcza się w eterze. Eterowy roztwór sący się
przez Celit. Osad przemywa się eterem, a przesącz
zatęża. Pozostałość przekrystalizowuje się z małej
ilości eteru i pentanu, otrzymując czystą 10-eto-
ksytieno /3,2-b/ /1,5/benzotiazepinę o temperaturze
topnienia 86—88°.

Zastrzeżenie patentowe

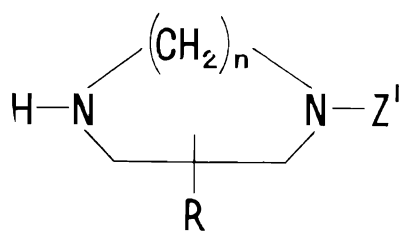
Sposób wytwarzania nowych pochodnych tiazepi-
ny o wzorze ogólnym 1, w którym n oznacza
liczbę o wartości 2 lub 3, R oznacza atom wodoru
lub grupę metylową, X oznacza atom wodoru lub
chloru, a Z oznacza atom wodoru, niższą grupę al-
kilową lub hydroksyalkilową albo grupę alkanokar-
bonyloksyalkilową zawierającą 3—9 atomów
węgla lub grupę cyklopropylową, ~~znamienny~~ tym,
że związek o wzorze ogólnym 2, w którym X ma
wyżej podane znaczenie, a Q oznacza atom chlo-
rowca lub niższą grupę alkoksylową poddaje się
reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w któ-
rym n i R mają wyżej podane znaczenie, a Z' ma
znaczenie jak Z lub oznacza rodnik acylowy albo
z pochodną metalu alkalicznego, taką jak pochodna
sodowa, potasowa lub litowa, związku o wzorze
ogólnym 3, w którym R, Z' i n mają wyżej podane
znaczenie, ewentualnie otrzymany produkt reakcji
hydrolizuje w celu przeprowadzenia grupy Z'
w atom wodoru i ewentualnie otrzymany produkt
reakcji przeprowadza się w znany sposób w zwią-
zek, w którym Z' oznacza niższą grupę alkilową
hydroksyalkilową, lub alkanokarbonyloksyalkilową
zawierającą 3—9 atomów węgla lub otrzymany
produkt reakcji, w którym Z oznacza niższą grupę
hydroksyalkilową acyluje do związku, w którym
Z stanowi grupę alkanokarbonyloksyalkilową za-
wierającą 3—9 atomów węgla, albo otrzymany pro-
dukt reakcji, w którym Z oznacza grupę alkanokar-
bonyloksyalkilową zawierającą 3—9 atomów
węgla hydrolizuje do związku, w którym Z oznacza
niższą grupę hydroksyalkilową i ewentualnie otrzy-
many związek o wzorze ogólnym 1 przeprowadza
z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami
w sól addycyjną.



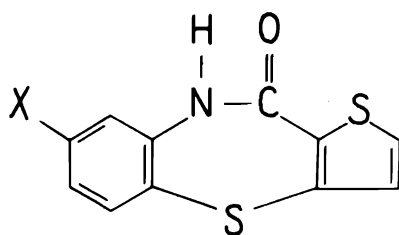
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4

ERRATA

Łam 9, wiersz 47

jest: 120—130°; $n_D^{20} = 1,6511$ **powinno być:** 120—130°; $n_D^{20} = 1,6511$

Łam 16, wiersz 10

jest: z mieszaniny ete-**powinno być:** z mieszaniny eteru i ete-