



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

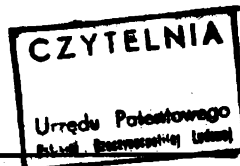
Zgłoszono: 27.10.76 (P. 193308)

Pierwszeństwo: 28.10.75 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 28.03.78

Opis patentowy opublikowano: 15.08.1980

Int. Cl.² C07D 333/56



Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company, Indianapolis (Stany
Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 2-fenylo-3-aroilobenzotiofenów i ich soli addycyjnych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 2-fenylo-3-aroilobenzotiofenów i soli addycyjnych wykazujących działanie przeciwpłodnościowe.

Znane są różne klasy związków o wzorze ogólnym 1, w którym Ar' i Ar'' oznaczają grupy arylowe a Y oznacza wiele różnych grup, takich jak grupa o wzorze —CH₂—, —CH₂—CH₂—, —S—, —NH—, —OCH₂—, —O—, —CH₂S— lub —SCH₂—. Stwierdzono, że wiele z tych związków wykazuje działanie przeciwpłodnościowe.

Lednicer i wsp. opisali w J. Med. Chem., 8, 52—57 (1965) 2-dwufenyloindeny i ich pochodne jako związki o działaniu przeciwpłodnościowym.

Lednicer i wsp. w J. Med. Chem., 9, 172—175 (1966), Lednicer i wsp. w J. Med. Chem., 10, 78—84 (1967) oraz Bencze i wsp. w J. Med. Chem., 8, 213—214 (1965), opisali różne 1,2-dwuarylo-3,4-dwuwodoronaftaleny o działaniu przeciwpłodnościowym. Ponadto, również w opisach patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr nr 3274213, 3313853, 3396169 oraz 3567737 opisano różne 1,2-dwufenylo-3,4-dwuwodoronaftaleny jako środki przeciwpłodnościowe.

Aktywnymi związkami są również 1,2-dwufenylo-3,4-dwuwodoronaftaleny i 2,3-dwufenyloindeny opisane w opisach patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr nr 3293263, 3320271, 3483293, 3519675, 3804851 oraz 3862232.

2

Crenshaw i wsp. w J. Med. Chem., 14, 1185—1190 (1971), opisał między innymi, różne 2,3-dwuarylobenzotiofeny jako związki o działaniu przeciwpłodnościowym. Ponadto Crenshaw i wsp. opisałi inne związki należące do klas opisanych powyżej. 2,3-dwuarylofurany, odpowiedniki omawianych powyżej benzotiofenów, zostały opisane i zastrzeżone w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3394125.

Wciąż jednak występuje potrzeba znalezienia nowych związków o działaniu przeciwpłodnościowym, zwłaszcza związków o budowie niesterydowej. Nowe związki o wzorze ogólnym 2, odpowiadają tej potrzebie. Są to 2-fenylo-3-aroilobenzotiofeny różniące się znacznie strukturą od wszystkich znanych dotychczas. Przedmiotem wynalazku jest zatem sposób wytwarzania nowych niesterydowych związków o działaniu przeciwpłodnościowym.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych związków 2-fenylo-3-aroilobenzotiofenowych o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza grupę o wzorze —S—, R oznacza atom wodoru lub grupę alkoksylową o 1—5 atomach węgla, R₁ oznacza atom wodoru, grupę alkoksylową o 1—5 atomach węgla, atom chloru lub bromu albo grupę o wzorze 3 oraz R₂ oznacza atom wodoru, grupę alkoksylową o 1—5 atomach węgla lub grupę o wzorze 3, w którym R₃ i R₄ ozna-

czają grupę alkilową o 1—4 atomach węgla lub R_3 i R_4 tworzą razem z atomem azotu, do którego są przyłączone pierścień heterocykliczny piperolidyny, piperidyne, sześciometylenoiminy lub morfoliny, z tym, że jeśli R_2 oznacza atom wodoru to R_1 oznacza atom wodoru, grupę alkoksylową o 1—5 atomach węgla, grupę o wzorze 3 oraz z tym, że co najmniej jeden z podstawników R i R_1 jest inny niż atom wodoru, oraz dopuszczalnych w farmacji nietoksycznych addycyjnych soli kwasowych związków o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 oznaczają grupę o wzorze 3.

Sposób powyższy polega na tym, że 2-fenylbenzotiofen o wzorze ogólnym 4, w którym R_a oznacza atom wodoru, grupę alkoksylową o 1—5 atomach węgla, R_{1a} oznacza atom wodoru, grupę alkoksylową o 1—5 atomach węgla, atom chloru lub bromu lub grupę o wzorze 3, w którym R_3 i R_4 mają znaczenie podane powyżej, przy czym co najmniej jeden z podstawników R_a i R_{1a} jest inny niż atom wodoru, oraz A oznacza atom wodoru lub grupę o wzorze 5, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 6, w którym R_a oznacza atom wodoru, grupę alkoksylową o 1—5 atomach węgla lub grupę o wzorze 3, w którym R_3 i R_4 mają znaczenie podane uprzednio oraz T oznacza atom wodoru lub grupę o wzorze 5, przy czym R_{1a} nie oznacza atomu chloru lub bromu jeśli R_a oznacza atom wodoru oraz A i T nie mają równocześnie takiego samego znaczenia, w obecności kwasu Lewisa jako katalizatora lub ze związkiem o wzorze 7, w którym R_a ma znaczenie podane uprzednio, przy czym we wzorze 4 A oznacza grupę o wzorze 5.

Do dopuszczalnych w farmacji nietoksycznych addycyjnych soli kwasowych związków o wzorze ogólnym 2, w którym R i/lub R_2 oznaczają grupę o wzorze 4, należą sole kwasów organicznych i nieorganicznych, takie jak otrzymane w reakcji z chlorowodorem, kwasem siarkowym, kwasem sulfonowym, winowym, fumarowym, bromowodorem, kwasem glikolowym, cytrynowym, maleinowym, fosforowym, bursztynowym, octowym lub azotowym. Korzystne są sole addycyjne kwasu cytrynowego. Sole powyższe otrzymuje się znanymi sposobami.

Określenie „grupa alkilowa o 1—5 atomach węgla” odnosi się zarówno do grup o łańcuchu prostym jak i rozgałęzionym, takich jak metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, n-butylova, III-rzęd.-butylowa, izobutylova i II-rzęd.-butylowa.

Określenie „grupa alkoksylowa o 1—5 atomach węgla” odnosi się do grup o łańcuchu alkilowym zarówno prostym jak i rozgałęzionym, takich jak metoksylova, etoksylova, n-propoksylova, izopropoksylova, n-butylooksylova, izobutylooksylova, III-rz.-butylooksylova, II-rz.-butylooksylova, n-amylooksylova, izoamylooksylova, III-rz.-amylooksylova lub II-rz.-amylooksylova.

Określenie „grupa acylooksylova o 1—5 atomach węgla” oznacza w opisie takie grupy, jak formylooksylova, acetoksylova, propionylooksylova, butylooksylova, walerylooksylova,

Określenie „grupa alkoksykarbonylooksylova o 1—5 atomach węgla” oznacza w opisie takie grupy, jak metoksykarbonylooksylova, etoksykarbonylooksylova, propoksykarbonylooksylova, butoksykarbonylooksylova lub pentylooksykarbonylooksylova.

Niektóre grupy benzotiofenów są szczególnie korzystne. Należą do nich związki o wzorze 2, w którym X, R i R_1 mają znaczenie podane uprzednio a R_2 oznacza grupę o wzorze 3. Następną korzystną grupą związków są związki o wzorze 2, w którym R_2 oznacza atom wodoru i R_1 oznacza grupę o wzorze 3. Następną grupą korzystnych związków są związki o wzorze 2, w którym R_1 nie oznacza grupy alkoksylowej o 1—5 atomach węgla. Dalej, korzystne są związki o wzorze 2, w którym R_2 oznacza grupę alkoksylową o 1—5 atomach węgla, R oznacza atom wodoru lub grupę alkoksylową o 1—5 atomach węgla oraz R_1 oznacza atom wodoru lub grupę o wzorze 3, z tym, że tylko jeden z podstawników R i R_1 jest atomem wodoru. Ponadto, korzystne są związki o wzorze 2, w którym R_2 oznacza grupę alkoksylową o 1—5 atomach węgla.

W przypadkach gdy R_1 i/lub R_2 oznaczają grupę o wzorze 3 korzystne są związki, w których R_3 i R_4 oznaczają grupę metylową, R_3 i R_4 oznaczają grupę etylową lub R_3 i R_4 tworzą razem z atomem azotu, do którego są przyłączone, pierścień piperolidynowy.

Różne związki według wynalazku można wytworzyć stosując wiele różnych sekwencji reakcji. Związki te można następnie przekształcić w inne, objęte w szerokim rozumieniu zakresem wynalazku. Ogólna sekwencja reakcji przedstawia się następująco.

A. Acylowanie 2-fenylbenzotiofenów.

Benzoiofen o wzorze ogólnym 8, w którym R_a oznacza atom wodoru, grupę alkoksylową o 1—5 atomach węgla, fenacylooksylova lub p-chlorowocofenacylooksylova, a R_{1a} oznacza atom wodoru, grupę alkoksylową o 1—5 atomach węgla, atom chloru lub bromu, grupę fenacylooksylova, p-chlorowocofenacylooksylova lub grupę o wzorze 3, w którym R_3 i R_4 mają znaczenie podane uprzednio, poddaje się reakcji z chlorkiem benzoiolu o wzorze 9, w którym R_{2a} oznacza atom wodoru, grupę alkoksylową o 1—5 atomach węgla, fenacylooksylova, p-chlorowocofenacylooksylova lub grupę o wzorze 3, w którym R_3 i R_4 mają znaczenie podane uprzednio.

Reakcję prowadzi się stosując równomolarne ilości reagentów, w obojętnym rozpuszczalniku organicznym i w obecności równoważnika chlorku glinowego lub innego odpowiedniego kwasu Lewisa. Na ogół reakcję prowadzi się w temperaturze obniżonej do około 0—5°C.

Otrzymuje się związek o wzorze 2 będący aktywnym środkiem przeciwpłodnościowym lub stosowany jako półprodukt do wytwarzania innych aktywnych związków. Otrzymany związek ma wzór 10, w którym R_a , R_{1a} i R_{2a} mają znaczenie podane uprzednio.

B. Otrzymywanie z 2,3-dwuketo-2,3-dwuwodorobenzotiofenów.

Związek o wzorze 10 można otrzymywać ze związku o wzorze 11, który z kolei otrzymuje się w dwojaki sposób z tiofenolu o wzorze 12. Tiofenol ogrzewany z kwasem bromooctowym daje związek o wzorze 13, ogrzewanie którego w obecności kwasu polifosforowego w umiarkowanie podwyższonej temperaturze prowadzi do zamykania pierścienia i otrzymywania tautomerycznego 3-hydroksybenzotiofenu o wzorze 14. Związek powyższy przekształca się w związek o wzorze 11 w reakcji z p-nitrozo-N,N-dwumetyloaniliną, po hydrolizie przejściowej zasady Schiffa.

Ewentualnie, tiofenol o wzorze 12 poddaje się reakcji z chlorkiem oksalilu i otrzymany związek przejściowy o wzorze 15 bez izolowania poddaje się reakcji zamknięcia pierścienia, w obecności chorku glinu, i otrzymuje związek o wzorze 11.

Związek o wzorze 11, niezależnie od sposobu jakim został otrzymany, przekształca się w związek o wzorze 16 w reakcji z kwasem α -chlorofenacylooctowym lub jego odpowiednio podstawioną pochodną.

Kwas dwukarboksylowy o wzorze 16 cyklizuje się w reakcji z mieszaniną octanu sodowego i bezwodnika octowego, otrzymując związek o wzorze 17, który następnie poddaje się hydrolizie w obecności wodorotlenku sodowego i otrzymuje związek o wzorze 18. Związek o wzorze 18 przekształcony w chlorek kwasowy w reakcji z chlorkiem tionylu, który to chlorek poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 19 w obecności jako katalizatora kwasu Lewisa, takiego jak chlorek glinu, lub ze związkiem o wzorze 19, daje w efekcie związek o wzorze 10.

Związki, w których R_1 i R_2 oznaczają grupę o wzorze 3, mogą być otrzymane według załączonego schematu.

Produkt można izolować w postaci wolnej zasady albo przekształcić w reakcji z odpowiednim kwasem w dopuszczalną w farmacji nietoksyczną addycyjną sól kwasową. Wykonuje się to działając na wolną zasadę, wyizolowaną lub nie z mieszaniny reakcyjnej, odpowiednim kwasem, w sposób rutynowy.

Związki o wzorze 2 są cennymi środkami farmaceutycznymi lub półproduktami do ich wytwarzania. Te z nich, które są środkami farmaceutycznymi wykazują działanie przeciwpłodnościowe i są zwłaszcza przydatne do podawania doustnego ptakom i ssakom. Związki o wzorze 2 służą więc do regulowania populacji zwierzęcych oraz jako środki antykoncepcyjne dla istot żywych. Związki o wzorze 2 mogą również służyć do zwalczania szkodników zwierząt.

Związki powyższe można przetwarzać w mieszaniny z przynętami i/lub atraktantami i umieszczać w miejscach żerowania dostępnych dla niepożądanych gryzoni i innych małych zwierząt, w tym także z rodziny psów, takich jak kojoty, lisy, wilki, szakale i dzikie psy, oraz ptaków, takich jak szpaki, drozdy, kosi lub gołębie. Ze względu na ich aktywność, związki powyższe

można stosować dla zmniejszenia ryzyka wypadków w lotnictwie przez eliminowanie ptaków i zwierząt z pól startowych i sąsiedztwa lotnisk. Związki powyższe można również stosować dla zmniejszenia populacji niepożądanych ptaków i zwierząt przenoszących zarazy oraz wpływających niekorzystnie na środowisko wiejskie i miejskie.

Związki o wzorze 2 można podawać same lub wytwarzać z nich preparaty farmaceutyczne w pojedynczych dawkach przeznaczonych do podawania doustnego lub pozajelitowego. Do sporządzania preparatów można stosować dopuszczalne w farmacji nośniki, takie jak substancje stałe lub ciecze organiczne lub nieorganiczne. Jako nośniki stosuje się substancje dobrze znane wprowadzonym w zagadnienie. Preparaty mogą mieć postać tabletek, granulek, kapsułek, zawiesin lub roztworów.

Związki o wzorze 2 podawane w skutecznej ilości zapobiegają ciąży u ssaków. Normalna dawka dzienna wynosi 0,04—20 mg/kg wagi ciała. Korzystna dawka dzienna wynosi 0,04—0,4 mg/kg wagi ciała biorcy.

Stwierdzono, że niektóre ze związków o wzorze 2 wykazują także działanie przeciwnowotworowe. Są to związki o wzorze 2, w którym R_2 oznacza grupę o wzorze 3.

Poniższe przykłady ilustrują sposób wytwarzania i aktywność związków o wzorze 2. Przykłady nie ograniczają zakresu sposobu według wynalazku. Przykłady 1—3 dotyczą wytwarzania podstawowych półproduktów.

Przykład I. 2-fenylobenzotiofen.

Do 300 ml pirydyny dodaje się 150 g (0,75 mola) α -bromoacetofenu oraz 83 g (0,75 mola) tiofenolu i całość ogrzewa się w ciągu sześciu godzin w temperaturze wrzenia. Następnie odparowuje się pirydynę a pozostałość rozpuszcza w octanie etylu. Roztwór octanowy przemywa się wyczerpująco 1n roztworem wodorotlenku sodowego i 1n kwasem solnym, po czym suszy nad siarczanem magnezu, sączy i odparowuje, otrzymując brązowy oleisty produkt. Produkt ten krystalizuje się z alkoholu etylowego w temperaturze 0°C. Otrzymuje się 116 g (68%) α -fenyltioacetofenu w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 52—53°C.

Analiza elementarna: obliczono dla wzoru: $C_{14}H_{12}OS$: C — 73,65, H — 5,30, O — 7,01, S — 14,04%;
znaleziono: C — 73,46, H — 5,50, O — 7,25, S — 14,30.

Powyższy produkt cyklizuje się z równoczesną izomeryzacją grupy fenyłowej z pozycji 3 do pozycji 2 otrzymanego benzotiofenu. W tym celu 63,8 g α -fenyltioacetofenu dodaje się w temperaturze 100°C do 450 g kwasu polifosforowego. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 3 godzin w temperaturze 190°C, po czym dodaje się do niej lodu. Produkt ekstrahuje się eterem etylowym, roztwór eterowy suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje otrzymując brązowy stały produkt, który rekrystalizuje się z mieszaniną acetonu i

etanolu. Otrzymuje się 35,2 g (60%) związku tytułowego o temperaturze topnienia 171—172°C.

Przykład II. 2-/4-metoksyfenylo/benzotiofen.

Do mieszaniny 45,8 g (0,2 mola) bromku p-metoksyfenacylu i 22,0 g tiofenolu w etanolu wkrapla się podczas mieszania roztwór 12 g wodorotlenku potasowego w 30 ml wody. Po upływie około 30 minut wytrąca się osad, który odsącza się i rozpuszcza w eterze. Roztwór suszy się, zateża, ochładza i sączy.

Otrzymuje się α -fenylo-4-metoksyacetofenon o temperaturze topnienia 83—85°C.

Analiza elementarna: obliczono dla wzoru:

$C_{15}H_{14}O_2S$: C — 69,74, H — 5,46%

znaleziono: C — 69,52, H — 5,48%

Produkt cyklizuje się i izomeryzuje tak samo jak w przykładzie I, ogrzewając w łaźni olejowej, w temperaturze do około 110°C, z kwasem polifosforowym. Całość miesza się i utrzymuje w temperaturze 100—110°C w ciągu około jednej godziny, po czym ochładza się i dodaje wody. Wodną mieszaninę ekstrahuje się chloroformem. Roztwór chloroformowy suszy się i zateża. Po odsączeniu otrzymuje się 6,0 g związku tytułowego o temperaturze topnienia 188—190°C. Produkt oczyszcza się przez rekrytalizację z etanolu.

Analiza elementarna: obliczono dla wzoru

$C_{15}H_{12}OS$: C — 74,97, H — 5,03, O — 6,66%

znaleziono: C — 74,69, H — 5,19, O — 6,75%

Przykład III. 2-/4-metoksyfenylo-/6-metoksybenzotiofen.

Do 700 ml etanolu dodaje się 50,0 g (0,356 mola) m-metoksytiofenolu a następnie 20 g (0,36 mola) wodorotlenku potasowego w pastylkach oraz 82,5 g (0,36 mola) α -bromo-4-metoksyacetofenonu w małych porcjach. Podczas dodawania substratów utrzymuje się temperaturę około 25°C. Po zakończeniu dodawania mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu trzech godzin w temperaturze pokojowej a następnie odparowuje się etanol. Brązową oleistą pozostałość dodaje się do dwóch litrów wody i 1,5 litra eteru etylowego. Warstwę eterową oddziela się, przemywa wodą, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Krystaliczną pozostałość homogenizuje się w mieszaninie eteru etylowego i naftowego (3:1). Osad odsącza się i suszy. Otrzymuje się 78,5 g (76%) α -3-metoksyfenylo-4-metoksyacetofenonu w postaci różowego krystalicznego osadu o temperaturze topnienia 53—54°C.

Analiza elementarna: obliczono dla wzoru:

$C_{15}H_{16}O_2S$: C — 66,64, H — 5,59, O — 16,64, S — 11,12%

znaleziono: C — 66,55, H — 5,87, O — 16,82, S — 10,86%

Powyższy produkt cyklizuje się i izomeryzuje. W tym celu 50 g (0,173 mola) produktu dodaje się do 250 g kwasu polifosforowego ogrzanego wstępnie do temperatury około 95°C. Całość miesza się energicznie w temperaturze 115—120°C. Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje, że reakcja zachodzi w ciągu około 5 minut. Po upływie 30 minut dodaje się do mieszaniny lodu. Temperatura wzrasta wtedy do około 130°C i dodaje

się następną porcją lodu. Dodaje się wody i odsącza wytrącony krystaliczny osad. Brązowy osad zawieszają w ciepłym metanolu, ochładza i odsącza. Po rekrytalizacji z 2,5 litra octanu etylu otrzymuje się 30 g związku tytułowego o temperaturze topnienia 193—194°C.

Analiza elementarna: obliczono dla wzoru:

$C_{16}H_{14}O_2S$: C — 71,08, H — 5,22, O — 11,84, S — 11,86%

znaleziono: C — 71,03, H — 5,30, O — 11,81, S — 11,60%

Przykład IV. Wytwarzanie 2-fenylo-3-/4-metoksybenzotiofen/benzotiofen.

Do 75 ml 1,2-dwuchloroetanu dodaje się 7,0 g (0,033 mola) 2-fenylobenzotiofenu i 5,80 g (0,034 mola) chlorku 4-anizolu. Mieszaninę ochładza się do temperatury 0°C i dodaje 4,65 g (0,035 mola) chlorku glinu, po czym miesza się w ciągu jednej godziny i dodaje lodu. Warstwę organiczną oddziela się, przemywa wodą i odparowuje. Do pozostałości dodaje się 250 ml metanolu i 10 ml 5n roztworu wodorotlenku sodowego, całość ogrzewa w ciągu 30 minut w temperaturze wrzenia, odparowuje i do pozostałości dodaje eteru i wody.

Warstwę eterową oddziela się i przemywa 1n roztworem wodorotlenku sodowego, 1n kwasem solnym i roztworem chlorku sodowego. Roztwór eterowy suszy się nad siarczanem magnezu, sączy i odparowuje. Pozostałość rekrytalizuje się z metanolu z dodatkiem węgla drzewnego.

Otrzymuje się 7,7 g (67%) 2-fenylo-3-/4-metoksybenzotiofen/benzotiofenu w postaci jasnożółtych kryształów o temperaturze topnienia 107—109°C.

Widmo masowe: znaleziono: 344, teoretycznie 344.

Przykład V. Wytwarzanie 2-fenylo-3-benzotiofen-6-metoksybenzotiofen.

Do mieszaniny 100 g (0,788 mola) chlorku oksalilu w 100 ml 1,2-dwuchloroetanu wkrapla się w temperaturze 25°C, mieszaninę 25 g (0,179 mola) m-metoksytiofenolu w 50 ml 1,2-dwuchloroetanu. Po zakończeniu dodawania, całość ogrzewa się w ciągu jednej godziny w temperaturze wrzenia a następnie miesza przez noc. Rozpuszczalnik i nadmiar chlorku oksalilu odparowuje się i dodaje 100 ml świeżego 1,2-dwuchloroetanu, po czym ochładza całość do temperatury 0°C i dodaje w trzech porcjach 23,8 g (0,178 mola) chlorku glinu. Po 15 minutach mieszanina dodaje się lodu i odparowuje 1,2-dwuchloroetan.

Wytrącone kryształy odsącza się i suszy w temperaturze 40°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 31,2 g (80%) 6-metoksy-2,3-dwuketo-2,3-dwuodorobenzotiofenu. Próbkę do celów analitycznych rekrytalizowana z mieszaniny metanolu i wody ma temperaturę topnienia 165—166°C.

Do mieszaniny 31,0 g (0,159 mola) powyższego dwuketobenzotiofenu i 24,8 g (0,234 mola) węgla sodowego w 350 ml wrzącej wody dodaje się mieszaninę 79,4 g (0,466 mola) kwasu α -chlorofenylooctowego i 37,0 g (0,349 mola) węglanu sodowego w 500 ml wody, który to roztwór przygotowuje się w temperaturze 0°C. Po zakończeniu do-

dawania całość ogrzewa się w ciągu 5 minut, dodaje węgla aktywnego, ochładza do temperatury 30°C i sączy.

Przesąc zakwasza się dodając 100 ml 12n kwasu solnego. Wytrąca się żółty olej krystalizujący podczas przechowywania. Mieszaninę homogenizuje się w mieszalniku, przemywa wodą, sączy i suszy nad zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 35–40°C. Otrzymuje się 53,9 g (98%) kwasu α -2-karboksykarbonylo-5-metoksyfenylotio/-fenylooctowego.

- Analiza elementarna: obliczono dla wzoru: $C_{17}H_{14}O_6S$: C — 58,95, H — 4,07, O — 27,72, S — 9,26%,
znaleziono: C — 58,83, H — 4,13, O — 27,89, S — 9,03%.

Mieszaninę 53 g (0,153 mola) powyższego kwasu fenylooctowego i 63 g (0,765 mola) bezwodnego octanu sodowego w 780 g (7,65 mola) bezwodnika octowego, miesza się i ogrzewa powoli do temperatury wrzenia, utrzymując w tej temperaturze w ciągu 15 minut. Nadmiar bezwodnika octowego hydrolizuje się wkraplając ostrożnie 1 litr wody. Otrzymaną mieszaninę wlewa się do lodu i rozcieńcza lodem do objętości 3,5 litra. Wytrącony brązowy osad zbiera się i dobrze przemywa zimną wodą. Otrzymany wilgotny produkt stosuje się do dalszej przeróbki bez oczyszczania. Analiza próbki wykazała, że jest to mieszanina pożądanego 2-fenylo-3-karboksylo-6-metoksybenzotiofenu oraz jego prekursora, bezwodnika kwasu 2-fenylo-3-acetoksy-6-metoksy-2,3-dwuwodorobenzotiofenodwukarboksyloowego-2,3.

Wilgotny produkt ogrzewa się w ciągu 20 minut w temperaturze wrzenia w mieszaninie z 700 ml 2n roztworu wodorotlenku sodowego i 250 ml etanolu. Po odparowaniu etanolu dodaje się wody z lodem i mieszaninę zakwasza, dodając w temperaturze 0°C, 250 ml 6n kwasu solnego. Wytrącony ciemnożółty osad odsąca się i rekrystalizuje z metanolu. Otrzymuje się 31,2 g (71%) 2-fenylo-3-karboksy-6-metoksybenzotiofenu o temperaturze topnienia 196–199°C.

Analiza elementarna: obliczono dla wzoru: $C_{16}H_{12}O_5S$: C — 67,59, H — 4,25, O — 16,88, S — 11,28%,
znaleziono: C — 67,38, H — 4,47, O — 16,85, S — 11,16%.

Widmo masowe: znaleziono 284, teoretycznie 284.

10,0 g (0,0352 mola) powyższego produktu przekształca się w chlorek kwasowy mieszając w ciągu 12 godzin, w temperaturze 25°C, w bezwodnym eterze etylowym (200 ml) z dodatkiem 8,3 g (0,07 mola) chlorku tionylu i dwóch kropli pirydyny. Eter oraz nadmiar tionylu odparowuje się. Pozostałość miesza się z 50 ml benzenu, odparowuje i jeszcze raz powtarza tę operację. Otrzymany chlorek kwasowy rozpuszcza się w 100 ml suchego eteru etylowego i dodaje zawieszinę dwufenylokadm. Zawieszinę tę przygotowuje się dodając w temperaturze 25°C, 5,7 g (0,031 mola) chlorku kadmu do 100 ml eteru etylowego zawierającego 0,07 mola bromku fenylomagnezowego.

Po zakończeniu dodawania mieszaninę ogrzewa

się w ciągu 15 minut w temperaturze wrzenia a następnie dodaje się lodu, oddziela warstwę eterową i przemywa ją 1n kwasem solnym, 1n roztworem wodorotlenku sodowego oraz wodnym roztworem chlorku sodowego. Roztwór eterowy suszy się nad siarczanem magnezowym i odparowuje. Otrzymuje się 12,3 g żółtego krystalicznego osadu, który rekrystalizuje się z mieszaniny 200 ml benzenu i 40 ml heksanu. Otrzymuje się w pierwszej frakcji 6,4 g a w drugiej 2,2 g produktu. Łączna wydajność wynosi 71%. Analizyczna próbka 2-fenylo-3-benzoilo-6-metoksybenzotiofenu miała po rekrystalizacji temperaturę topnienia 108–110°C.

Analiza elementarna: obliczono dla wzoru: $C_{22}H_{16}O_2S$: C — 76,72, H — 4,68, O — 9,29, S — 9,31%,
znaleziono: C — 76,65, H — 4,92, O — 9,56, S — 9,33%.

Widmo masowe: znaleziono 344, teoretycznie 344.

Przykład VI. Wytwarzanie 2-fenylo-3-4-metoksybenzoilo/-6-metoksybenzotiofenu.

Stosując postępowanie opisane w przykładzie V, otrzymuje się 10,0 g (0,0352 mola) 2-fenylo-3-karboksy-6-metoksybenzotiofenu i przekształca go w chlorek kwasowy.

Otrzymany chlorek kwasowy rozpuszcza się w 150 ml 1,2-dwuchloroetanu a następnie dodaje się 3,89 g (0,036 mola) anizolu. Po ochłodzeniu do temperatury 0°C dodaje się 4,80 g (0,036 mola) chlorku glinu. Całość miesza się w ciągu jednej godziny w temperaturze 0°C, po czym dodaje się lodu i oddziela warstwę organiczną, przemywa ją wodą, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Otrzymany żółty olej krystalizuje się z metanolu i otrzymuje 11,60 g (88%) związku tytułowego w postaci prawie bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 132–132,5°C.

Analiza elementarna: obliczono dla wzoru: $C_{23}H_{18}O_5S$: C — 73,77, H — 4,85, O — 12,83, S — 8,56%,
znaleziono: C — 74,02, H — 4,97, O — 13,95, S — 8,36%.

Przykład VII. Wytwarzanie 2-4-metoksyfenylo/-3-benzoilo-6-metoksybenzotiofenu.

Do 300 ml 1,2-dwuchloroetanu dodaje się w temperaturze 0°C, 6,0 g (0,022 mola) 2-4-metoksyfenylo/-6-metoksybenzotiofenu oraz 3,10 g (0,022 mola) chlorku benzoilu. Całość miesza się energicznie i dodaje małymi porcjami 3,2 g (0,024 mola) chlorku glinu. Otrzymany czerwony roztwór miesza się w ciągu jednej godziny a następnie dodaje wody. Żółtą warstwę organiczną oddziela się, przemywa 200 ml 1n roztworu wodorotlenku sodowego i 200 ml nasyconego roztworu chlorku sodowego i suszy nad węglanem potasowym.

Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się bladeżółty osad, który oczyszcza się za pomocą chromatografii na żelu krzemionkowym, stosując do elucji benzen i 5% roztwór octanu etylu w benzenie. Odpowiednie frakcje eluatu dają produkt w postaci żółtych kryształów. Produkt rekrystalizuje się z metanolu i otrzymuje 3,5 g (42%) 2-4-metoksyfenylo/-3-benzoilo-6-metoksy-

benzotiofenu o temperaturze topnienia 110,5—111°C.

Przykład VIII. Wytwarzanie 2-/4-metoksyfenylo-/3-/4-metoksybenzoilo-/6-metoksybenzotiofenu.

Do ochłodzonej do temperatury 0°C mieszaniny 10,0 g (0,037 mola) 2-/4-metoksyfenylo-/6-metoksybenzotiofenu w 700 ml 1,2-dwuchloroetanu, wkrapla się mieszaninę 6,31 g (0,037 mola) chlorku 4-anizolu i 5,07 g (0,038 mola) chlorku glinu w 1,2-dwuchloroetanie. Całość miesza się w temperaturze około 0°C w ciągu dwóch godzin a następnie wlewa do wody z lodem. Warstwę organiczną oddziela się a wodną ekstrahuje chloroformem. Ekstrakt chloroformowy dołącza się do warstwy organicznej i przemywa wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą. Ekstrakt organiczny suszy się nad siarczanem magnezu i odparowuje, otrzymując surowy produkt reakcji w postaci oleju, który rozpuszcza się w 500 ml metanolu z dodatkiem 15 ml 5n wodorotlenku sodowego.

Mieszaninę powyższą ogrzewa się w ciągu 30 minut w temperaturze wrzenia, po czym odparowuje metanol. Pozostałość ekstrahuje się eterem. Roztwór eterowy przemywa się wodnym roztworem chlorku sodowego i wodą, po czym odparowuje się eter i otrzymuje 14,6 g surowego produktu w postaci żółtego oleju. Po oczyszczeniu chromatograficznym otrzymuje się 13,9 g (93%) 2-/4-metoksyfenylo-/3-/4-metoksybenzoilo-/6-metoksybenzotiofenu w postaci żółtego oleju.

Analiza elementarna: obliczono dla wzoru: $C_{24}H_{20}O_4S$: C — 71,25, H — 4,98, O — 15,82, S — 7,93%,
znaleziono: C — 71,25, H — 4,90, O — 15,78, S — 7,65%.

Widmo masowe: znaleziono 404, teoretycznie 404.

Przykład IX. Wytwarzanie cytrynianu 2-fenylo-3-[4-/2-pirolidynoetoksy/benzoilo]-benzotiofenu.

Do 50,0 g (0,328 mola) p-hydroksybenzoesanu metylu w 250 ml bezwodnego N,N-dwumetyloformamidu dodaje się 68 g (0,4 mola) chlorowodoru N-/2-chloroetylo-/pirolidyny. Następnie do mieszaniny dodaje się porcjami 19,2 g (0,8 mola) wodoru sodowego. Gdy mieszanina przestaje się burzyć ogrzewa się ją w ciągu 72 godzin w temperaturze 80°C. Nadmiar wodoru sodowego rozkłada się dodając po kropli 50 ml metanolu. Rozpuszczalniki odparowuje się a pozostałość rozpuszcza w mieszaninie octanu etylu i lodowato zimnej wody.

Warstwę octanową oddziela się, przemywa trzykrotnie 50 ml wodnego roztworu chlorku sodowego, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Otrzymany ciemnobrazowy olej rozpuszcza się w eterze i ekstrahuje roztwór 400 ml 1n kwasu solnego. Kwaśny ekstrakt przemywa się dwukrotnie 500 ml eteru, ochładza do temperatury 0°C i alkalizuje dodając 250 ml 2n roztworu wodorotlenku sodowego. Mieszaninę alkaliczną ekstrahuje się eterem, ekstrakt eterowy suszy nad siarczanem magnezu i destyluje. Otrzymuje się 53 g (65%) 4-/2-pirolidynoetoksy/benzoesanu metylu w postaci

prawie bezbarwnego oleju o temperaturze wrzenia 151—155°C (0,1 mm Hg).

Mieszaninę zawierającą 150 ml metanolu, 30,5 g (0,122 mola) powyższego produktu oraz 61,2 ml 2n roztworu wodorotlenku sodowego, ogrzewa się w ciągu 12 godzin w temperaturze wrzenia, po czym ochładza i odparowuje do sucha. Białą pozostałość rozpuszcza się w wodzie i przemywa roztwór kilkakrotnie eterem. Warstwę wodną zakwasza się dodając 42 ml (0,25 mola) 6n kwasu solnego.

Kwaśny roztwór zateża się do objętości około 300 ml i ogrzewa w łaźni wodnej do otrzymania klarownego roztworu. Po ochłodzeniu do temperatury 5°C wypada biały krystaliczny osad, który odsąca się, przemywa zimną wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 29,1 g (87,5%) chlorowodoru kwasu 4-/2-pirolidynoetoksy/benzoosowego o temperaturze topnienia 255—260°C.

Analiza elementarna: obliczono dla wzoru: $C_{13}H_{18}ClNO_3$: C — 57,46, H — 6,68, N — 5,15, Cl — 13,05%,
znaleziono: C — 57,24, H — 6,75, N — 5,11, Cl — 13,07%.

Mieszaninę zawierającą 50 ml benzenu, 5,0 g (0,018 mola) otrzymanego powyżej kwasu benzoosowego, 25 ml (0,35 mola) chlorku tionylu oraz dwie krople dwumetyloformamidu, ogrzewa się w ciągu dwóch godzin w temperaturze wrzenia. Po rozpuszczeniu kwasu roztwór staje się bladeżółty. Mieszaninę odparowuje się do sucha i dodaje 50 ml 1,2-dwuchloroetanu, po czym znów odparowuje do sucha.

Otrzymany biały krystaliczny chlorowodorek miesza się z 150 ml 1,2-dwuchloroetanu, 2,4 g (0,018 mola) chlorku glinu oraz 3,78 g (0,018 mola) 2-fenylobenzotiofenu. Mieszanina przechodzi w ciemny roztwór. Następnie dodaje się dalsze 2,4 g chlorku glinu i całość miesza przez noc, przy czym z czerwobrazowego roztworu wydziela się chlorowódór. Do mieszaniny dodaje się lodu, alkalizuje 5n roztworem wodorotlenku sodowego i odparowuje.

Pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu, przemywa 2n roztworem wodorotlenku sodowego i wodą, po czym suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym i otrzymuje 6,2 g (81%) wolnej zasady związku tytułowego. Wolną zasadę przekształca się w cytrynian, dodając 3,05 g kwasu cytrynowego w 60 ml ketonu metylowoetylowego. Otrzymuje się 8,23 g związku tytułowego.

Analiza elementarna: obliczono dla wzoru: $C_{33}H_{33}NO_9S$: C — 63,96, H — 5,37, N — 2,26%,
znaleziono: C — 63,67, H — 5,25, N — 2,18%.

Przykład X. Wytwarzanie cytrynianu 2-fenylo-3-[4-/2-pirolidynoetoksy/benzoilo]-6-metoksybenzotiofenu.

Do 200 ml 1,2-dwuchloroetanu dodaje się 6,72 g (0,035 mola) 2-pirolidynoetoksybenzenu, otrzymanego w reakcji fenolu z chlorowodorkiem 1-pirolidyno-2-chloroetanu w obecności wodoru sodowego i bezwodnego dwumetyloformamidu, w temperaturze 0°C. Otrzymaną mieszaninę ochładza się

do temperatury 0°C i wprowadza nadmiar suchego chlorowodoru dla przekształcenia aminy w chlorowoderek. Otrzymany roztwór odparowuje się do sucha i białą krystaliczną pozostałość zawieszają w 200 ml 1,2-dwuchloroetanu. Do powyższej mieszaniny dodaje się chlorek kwasowy sporządzony z 10,0 g (0,035 mola) 2-fenilo-3-karboksy-6-metoksybenzotiofenu.

Po ochłodzeniu do temperatury 0°C dodaje się 4,8 g (0,036 mola) chlorku glinu. Otrzymuje się jasnobrązowy roztwór. Następnie dodaje się dalsze 4,8 g chlorku glinu, mieszanina zabarwia się na żółtobrązowo i wydziela się chlorowodór. Całość miesza się w ciągu nocy, po czym dodaje lodu i alkalizuje dodając 5n roztwór wodorotlenku sodowego. Mieszaninę odparowuje się i pozostałość rozpuszcza w mieszaninie octanu etylu i wody, z małym dodatkiem chloroformu. Warstwę organiczną oddziela się i przemywa 2n roztworem wodorotlenku sodowego.

Produkt ekstrahuje się z roztworu organicznego nadmiarem 0,5n kwasu solnego. Kwaśny ekstrakt przemywa się eterem i alkalizuje 5n roztworem wodorotlenku sodowego a następnie ekstrahuje octanem etylu. Roztwór octanowy suszy się nad siarczanem magnezu, sączy i odparowuje. Otrzymuje się 6,75 g związku tytułowego w postaci wolnej zasady, którą przekształca się w cytrynian w reakcji z 3,0 g kwasu cytrynowego w 60 ml acetonu. Po odparowaniu acetonu i utarciu pozostałości z eterem, otrzymuje się 8,85 g (39%) krystalicznego związku tytułowego.

Analiza elementarna: obliczono dla wzoru: $C_{34}H_{35}NO_{10}S$: C — 62,85, H — 5,43, N — 2,16, S — 4,94%,
znaleziono: C — 62,95, H — 5,48, N — 1,99, S — 5,05%.

Przykład XI. Wytwarzanie 2-/4-metoksyfenilo-/3-/4-metoksybenzoilo-/benzotiofenu.

Mieszaninę zawierającą 250 ml 1,2-dwuchloroetanu, 15,0 g (0,0625 mola) 2-/4-metoksyfenilo/benzotiofenu, 10,74 g (0,063 mola) chlorku anizoiłu oraz 8,4 g (0,063 mola) chlorku glinu, pozostawia się w ciągu jednej godziny w temperaturze 0°C. Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje obecność w mieszaninie tylko śladów wyjściowego benzotiofenu. Następnie dodaje się dalsze 1,1 g chlorku anizoiłu i 0,8 g chlorku glinu i całość miesza się w ciągu jednej godziny. Stosując dalej postępowanie opisane w przykładzie IV, otrzymuje się 22,7 g (97%) 2-/4-metoksyfenilo-/3-/4-metoksybenzoilo-/benzotiofenu o temperaturze topnienia 124—126°C.

Analiza elementarna: obliczono dla wzoru: $C_{23}H_{18}O_3S$: C — 73,77, H — 4,85, O — 12,82, S — 8,56%,
znaleziono: C — 73,68, H — 4,95, O — 13,01, S — 8,38%.

Widmo masowe: znaleziono 374, teoretycznie 374.
Przykład XII. Wytwarzanie 2-/4-chlorofenilo-/3-[4-/2-pirolidynoetoksy/benzoilo]-benzotiofenu.

Do ochłodzonej do temperatury 5°C mieszaniny 400 ml etanolu, 47,2 g (0,428 mola) tiofenu

oraz 24,0 g (0,428 mola) wodorotlenku potasowego, dodaje się małymi porcjami 100 g (0,428 mola) α -bromo-4-chloroacetofenonu. Całość miesza się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej. Do mieszaniny dodaje się 0,5 mola 1n kwasu solnego i dwa litry wody. Wytrącony bladożółty krystaliczny osad odsącza się i rekrytalizuje z metanolu. Otrzymuje się 87,5 g (78%) α -fenyloilo-/4-chloroacetofenonu o temperaturze topnienia 52—54°C.

Analiza elementarna: obliczono dla wzoru: $C_{14}H_{11}ClOS$: C — 64,00, H — 4,22, O — 6,09, S — 12,20, Cl — 13,49%,
znaleziono: C — 64,01, H — 3,93, O — 6,22, S — 12,52, Cl — 12,94%.

Mieszaninę 70 g (0,267 mola) powyższego związku fenyliolowego oraz 450 g kwasu polifosforowego miesza się w temperaturze 100°C a następnie ogrzewa w temperaturze 190°C w ciągu trzech godzin. Mieszaninę wlewa się do dwóch litrów mieszaniny wody z lodem. Oleiste kryształy odsącza się, przemywa wodą i rekrytalizuje z octanu etylu. Otrzymuje się 21,30 g (33%) 2-/4-chlorofenilo/benzotiofenu o temperaturze topnienia 193—194°C.

Analiza elementarna: obliczono dla wzoru: $C_{14}H_9ClS$: C — 68,71, H — 3,71, S — 13,10, Cl — 14,49%,
znaleziono: C — 68,45, H — 3,93, S — 13,16, Cl — 14,23%.

7,77 g (0,028 mola) chlorowodoru kwasu 4-/2-pirolidynoetoksy/benzoowego przekształca się w chlorek kwasowy, do którego dodaje się 7,0 g (0,028 mola) otrzymanego powyżej benzotiofenu i 250 ml 1,2-dwuchloroetanu. Otrzymaną białą zawiesinę ochładza się do temperatury 0—10°C i dodaje porcjami 7,6 g (0,57 mola) chlorku glinu. Otrzymany brązowawożółty roztwór miesza się w ciągu nocy w temperaturze 0—25°C, po czym wlewa do mieszaniny 200 ml lodu i 75 ml 5n roztworu wodorotlenku sodowego. Mieszaninę odparowuje się prawie do sucha i pozostałość rozpuszcza w chloroformie.

Roztwór chloroformowy przemywa się wodą i odparowuje a pozostałość ogrzewa się z mieszaniną 200 ml metanolu i 15 ml 5n roztworu wodorotlenku sodowego. Roztwór odparowuje się do sucha a pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie chloroformu i wody. Warstwę chloroformową oddziela się, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Do pozostałego oleju dodaje się małą ilość octanu etylu i krystalizuje inicjując krystalizację pocieraniem. Krystaliczny osad odsącza się a przesącz zateża się i chromatografuje.

Otrzymuje się 11,5 g krystalicznej substancji, którą rekrytalizuje się z eteru etylowego i otrzymuje 6,63 g (50%) związku tytułowego o temperaturze topnienia 97—98°C.

Analiza elementarna: obliczono dla wzoru: $C_{27}H_{24}ClNO_2S$: C — 70,19, H — 5,24, Cl — 7,67, N — 3,03, O — 6,93, S — 6,94%,
znaleziono: C — 70,30, H — 5,48, Cl — 7,73, N — 2,93, O — 6,92, S — 6,85%.

Związki o wzorze ogólnym 2 testowano na dzia-

Tablica
Działanie przeciwplodnościowe

R	R ₁	R ₂	X	Dawka mg/dzień	Stopień zapłod- nienia P/5 P=
1	2	3	4	5	6
—OCH ₃	H	—OCH ₃	S	5,0	1
H	grupa o wzorze 20 ^b	—OCH ₃	S	1,0 0,5 0,1 0,05	0 0 5 4
H	—OC ₂ H ₄ (C ₂ H ₅) ₂ ^b	—OCH ₃	S	5,0 1,0 0,5 0,1	0 2 2 3
H	grupa o wzorze 20	grupa o wzorze 20 ^c		1,0 0,5 0,1	0 4 5
H	—OCH ₃	grupa o wzorze 20 ^b	S	1,0 0,5 0,1 0,05 0,01	0 0 0 5 2
H	H	grupa o wzorze 20 ^b		1,0 0,5	0 0
H	grupa o wzorze 20	—OCH ₃	S	1,0 0,5 0,1 0,05 0,01	0 0 1 ^a 4 3 ^a
H	grupa o wzorze 20	—OCH ₃	S	1,0 0,5 0,1 0,1 0,05	0 0 ^a 3 2 5
—OCH ₃	—OCH ₃	grupa o wzorze 20 ^b	S	0,5 0,1	0 0
—OCH ₃	H	grupa o wzorze 20 ^b	S	0,5 0,1	0 4
H	—OCH ₃	grupa o wzorze 21 ^b	S	0,1 0,05 0,01	2 1 3
H	—OCH ₃	grupa o wzorze 22 ^b	S	0,1	1
H	—OCH ₃	—OC ₂ H ₄ N—(CH(CH ₃) ₂) ₂ ^b	S	0,01 0,05 0,01	2 3 4
H	Cl	grupa o wzorze 20	S	0,1	1

Uwaga: a. stopień zapłodnienia
b. cytrynian
c. dwucytrynian
d. chlorowodorek

łanie przeciwpłodnościowe stosując następujące postępowanie.

Pięćdziesiąt dorosłych młodych dziewiczych samic szczurów o wadze 200—250 g podzielono na 10 grup, po pięć sztuk każda. Jedna z grup służyła jako grupa kontrolna a pozostałe dziewięć jako grupy doświadczalne. Grupy kontrolne otrzymywały testowany związek w poszczególnych dawkach. Związek testowany podawano w oleju kukurydzianym, którego dawka dzienna wynosiła 0,1 ml.

Określoną ilość testowanego związku w nośniku podawano szczurom podskórnie, raz dziennie. Nośnik lub mieszaninę testowanego związku i nośnika podawano codziennie w ciągu 15 dni. W piątym dniu do każdej z grup wprowadzono dorosłe samce szczurów o wadze co najmniej 250 g. Po upływie 15 dni wspólnego pobytu samce usuwano z grupy. Każdą z grup samiczek przetrzymywano jeszcze w ciągu dalszych siedmiu dni a następnie zabijano i badano na obecność zdolnego do życia lub resorbowanego płodu.

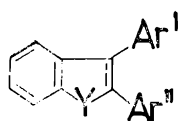
Ilość zwierząt w ciąży w stosunku do ogólnej ich ilości określano jako stopień zapłodnienia. Związek uważa się za aktywny jeśli stopień zapłodnienia wynosi 0/5 lub 1/5. Przy wartości 2/5 aktywność jest znikoma, przy wyższej związek nie jest aktywny.

Zamieszczona tablica ilustruje działanie przeciwpłodnościowe związków o wzorze 2.

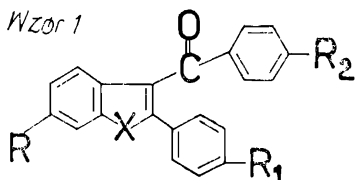
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 2-fenylo-3-aroilo-benzotiofenów o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza grupę o wzorze —S—, R oznacza atom wodoru lub grupę alkoksylową o 1—5 atomach węgla, R₁ oznacza atom wodoru, grupę alkoksylową o 1—5

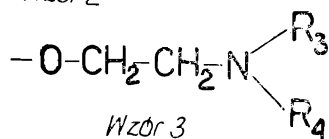
atomach węgla, atom chloru lub bromu albo grupę o wzorze 3, R₂ oznacza atom wodoru, grupę alkoksylową o 1—5 atomach węgla lub grupę o wzorze 3, w którym R₃ i R₄ oznaczają grupę alkilową o 1—4 atomach węgla lub R₃ i R₄ tworzą, razem z atomem azotu, do którego są przyłączone, pierścień heterocykliczny piperolidyny, piperidyny, sześciometylenoiminy lub morfoliny, przy czym jeśli R₂ oznacza atom wodoru to R₁ oznacza atom wodoru, grupę alkoksylową o 1—5 atomach węgla, grupę o wzorze 3, oraz z tym, że co najmniej jeden z podstawników R i R₁ jest inny niż atom wodoru, oraz dopuszczalnych w farmacji nietoksycznych addycyjnych soli kwasowych związków o wzorze 2, w którym R₁ lub R₂ oznaczają grupę o wzorze 3, **znamienny tym**, że 2-fenylobenzotiofen o wzorze ogólnym 4, w którym R_a oznacza atom wodoru, grupę alkoksylową o 1—5 atomach węgla, R_{1a} oznacza atom wodoru, grupę alkoksylową o 1—5 atomach węgla, atom chloru lub bromu lub grupę o wzorze 3, w którym R₃ i R₄ mają znaczenie podane powyżej, przy czym co najmniej jeden z podstawników R_a i R_{1a} jest inny niż atom wodoru, oraz A oznacza atom wodoru lub grupę o wzorze 5, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 6, w którym R_{2a} oznacza atom wodoru, grupę alkoksylową o 1—5 atomach węgla lub grupę o wzorze 3, w którym R₃ i R₄ mają znaczenie podane uprzednio, oraz T oznacza atom wodoru lub grupę o wzorze 5, przy czym R_{1a} nie oznacza atomu chloru lub bromu jeśli R_{2a} oznacza atom wodoru oraz A i T nie mają równocześnie takiego samego znaczenia, w obecności kwasu Lewisa jako katalizatora lub reakcji ze związkiem o wzorze 7, w którym R_{2a} ma znaczenie podane uprzednio, przy czym, we wzorze 4 A oznacza grupę o wzorze 5.



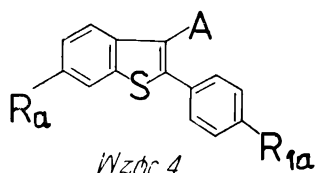
Wzór 1



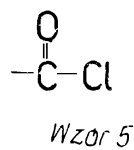
Wzór 2



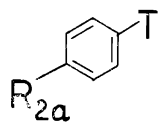
Wzór 3



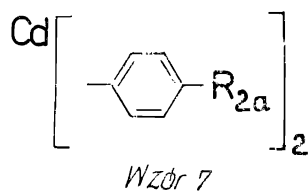
Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7

