



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

215141
(11) (82)

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 495/14

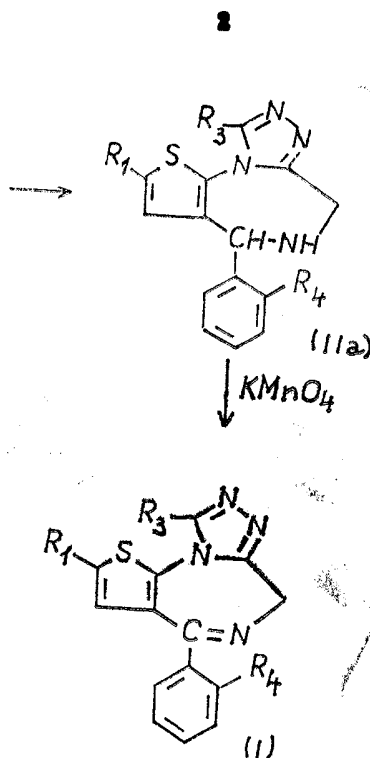
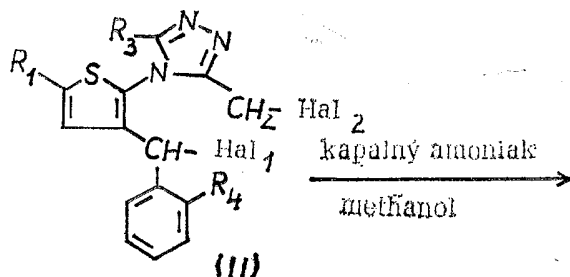
(22) Přihlášeno 06 10 80
(21) [PV 6739-80]
(32) (31) (33) Právo přednosti od 08 10 79
(P 29 40 737.2)
Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 30 10 81
(45) Vydáno 15 10 84

(72) Autor vynálezu SIRRENBURG WALTHER dr., SPOHN OTTHEINZ dr., INGELHEIM/R. (NSR)
(73) Majitel patentu C.H. BOEHRINGER SOHN, INGELHEIM/R. (NSR)

(54) Způsob výroby substituovaných 6-aryl-4H-s-triazolo[3,4-c]-thieno-[2,3-e]-1,4-diazepinů

Vynález se týká způsobu výroby substituovaných 6-aryl-4H-s-triazolo[3,4-c]-thieno-[2,3-e]-1,4-diazepinů.

Sloučeniny níže uvedeného obecného vzorce I, jakož i jejich příprava ze sloučenin obecného vzorce II jsou známy z Liebigs Annalen der Chemie 1978, str. 1257 — 1265. V této práci se popisuje převádění výchozích látek obecného vzorce II na výsledné produkty obecného vzorce I, probíhající podle následujícího schématu:



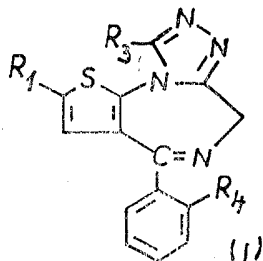
Ukázalo se však, že tento postup má určité nevýhody.

K dosažení dobrých výtěžků produktů obecného vzorce IIa je třeba používat velmi vysokého nadbytku kapalného amoniaku (poměr sloučenina obecného vzorce I : kapalný amoniak = 1:180). Vzhledem k agresivitě (dráždění sliznice) a toxicitě snadno těkavého amoniaku [teplota varu $-33,4^{\circ}\text{C}$; hodnota MAC (maximální přípustná koncentrace na pracovišti) = 35 mg/m^3] je třeba všechny práce provádět plynově, což vyžaduje použití autoklávů a plynových vedení. Po reakci s amoniakem se musí reakční směs z důvodů péče o zdraví pracovníků a ochrany okolního prostředí profoukávat vzduchem ve zvláštních, za tím účelem instalovaných pračkách. Při dalším zpracování, které se provádí v aparatuře umožňující míchání, je opět třeba používat zvlášť k tomuto účelu instalované pračky.

Všechny shora popsány postupy jsou z těchto důvodů velmi náročné na čas a velmi nákladné.

Vynález si klade za cíl způsob výroby shora uvedených sloučenin zjednodušit, zlevnit a upravit tak, aby vyhovoval postupně se zpřísňujícím požadavkům na ochranu životního prostředí.

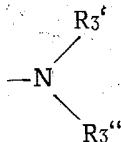
V souhlase s tím je předmětem vynálezu zlepšený způsob výroby sloučenin obecného vzorce I,



ve kterém

R_1 znamená atom chloru, atom bromu nebo alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku,

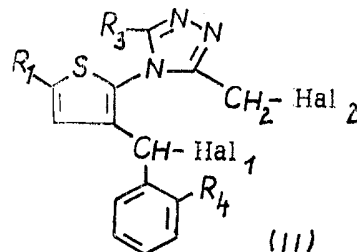
R_3 představuje atom vodíku, chloru nebo bromu, methylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, tetrahydropyranylovou skupinu nebo zbytek vzorce



kde

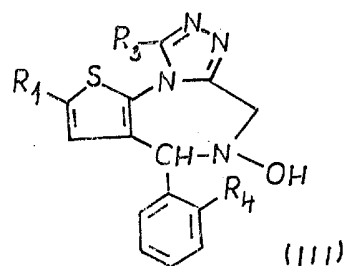
každý ze symbolů R_3' a R_3'' , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená vždy atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu, a

R_4 představuje atom fluoru, chloru nebo bromu, a jejich fyziologicky nezávadných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se dihalogenid obecného vzorce II,



ve kterém

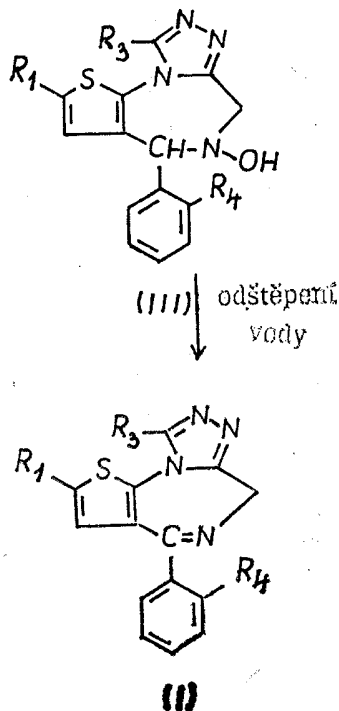
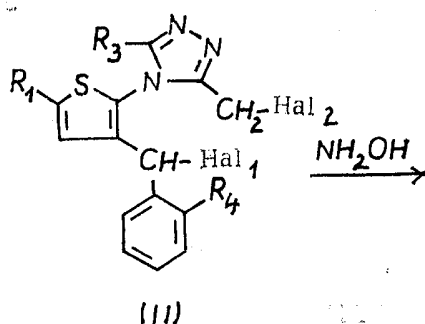
R_1 , R_3 a R_4 mají shora uvedený význam, nechá reagovat s hydroxylaminem a na takto vzniklý derivát hydroxylaminu obecného vzorce III,



ve kterém

R_1 , R_3 a R_4 mají shora uvedený význam, se působí činidlem odštěpujícím vodu a získaný produkt se obvyklým způsobem převede na svoji fyziologicky nezávadnou adiční sůl s kyselinou.

Způsob podle vynálezu probíhá podle následujícího reakčního schématu:



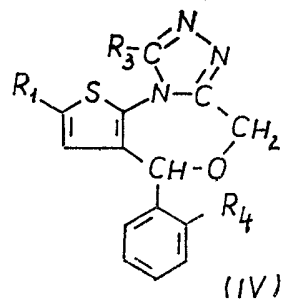
Reakce dihalogenidu obecného vzorce II s hydroxylaminem se provádí při teplotě mezi 20 a 150 °C v organických rozpouštědlech, například v nižších alkoholech, jako je methanol nebo ethanol, popřípadě isopropanol, za přídavku jodidu draselného a těžko alkylovatelné báze, například N,N-diisopropylethylaminu, dicyklohexylethylaminu nebo 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidinu, jako akceptoru halogenovodíku. Při této reakci se získá derivát hydroxylaminu obecného vzorce III, který se odštěpením vody převede na výsledný produkt obecného vzorce I.

Postupuje se tak, že se derivát hydroxylaminu rozpustí v organickém rozpouštědle, například v methylenchloridu, chloroformu, ethylenchloridu nebo chlorbenzenu, a při teplotě mezi 20 a 150 °C se na něj působí činidlem odštěpujícím vodu, například thionylchloridem, chloridem methansulfonové kyseliny, 2-brom(popřípadě 2-chlor)-N-methylpyridiniumjodidem nebo dicyklohexylkarbodiimidem. Zvlášť šetrného odštěpení vody se dosáhne použitím thionylchloridu, protože v tomto případě probíhá příslušná reakce již při teplotě místnosti.

Výsledné sloučeniny obecného vzorce I je možno obvyklým způsobem převádět na fyziologicky nezávadné adiční soli s kyselinami. Kyselinami vhodnými k přípravě solí jsou například halogenovodíkové kyseliny, kyselina sírová, fosforečná, dusičná, cyklohexylsulfamová, citrónová, vinná, askorbová, maleinová, mravenčí, salicylová, methansulfonová nebo toluensulfonová apod.

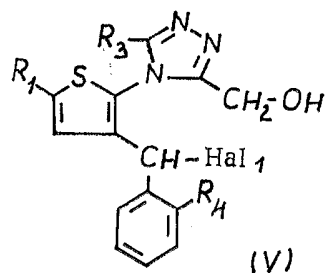
Příprava sloučenin obecného vzorce II, které se používají jako výchozí látky, je

známá a uskutečňuje se například postupem popsaným v belgickém patentovém spisu č. 844 170. Vychází se z triazolo-thienooxazepinu obecného vzorce IV,



ve kterém

R_1 , R_3 a R_4 mají shora uvedený význam, v němž se oxazepinový kruh rozštěpí na kyslíkovém atomu a na vzniklou sloučeninu obecného vzorce V,



ve kterém

R₁, R₃ a R₄ mají shora uvedený význam, se působí halogenidem fosforu nebo síry.

Reakční doba potřebná k realizaci nového způsobu podle vynálezu činí pouze polovinu potřebné pracovní doby, která je nutná při práci známým způsobem, při němž je nutno pracovat v autoklávu a používat nákladné absorpce velkých množství amoniaku. Protože rovněž investiční náklady jsou u známého způsobu značně vyšší, přináší nový způsob podle vynálezu zhruba 35% úspory výrobních nákladů.

Výsledné produkty obecného vzorce I, jakož i jejich adiční soli s kyselinami, vykazují výrazný antikonvulsivní, sedativní, anxiolytický a antiagresivní účinek v rozsahu dávky od 0,1 do 3 mg/kg, a to při velmi nízké toxicitě.

Vynález blíže ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

8-Brom-6-(o-chlorfenyl)-1-methyl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin

a) 8-Brom-6-(o-chlorfenyl)-5-hydroxy-1-methyl-4H,6H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin

30 g (0,06 mol) 3-methyl-4-[3-(o-chlorfenylbrommethyl)-5-brom-2-thienyl]-5-chlor-methyl-1,2,4-triazolu se spolu s 10,1 g (0,06 mol) jodidu draselného, 116 g (0,89 mol) N,N-diisopropylethylaminu a 32,4 g (0,47 mol) hydroxylaminhydrochloridu v 1000 ml methanolu 2,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Nerozpustné materiály se odsají, rozpouštědlo se oddestiluje a zbytek se vyjme methylenchloridem. Roztok se promyje vodou, methylenchloridová fáze se vysuší, odpaří se a odparek se překrystaluje z ethanolu.

Získá se 22,3 g (90,3 % teorie) 8-brom-6-(o-chlorfenyl)-5-hydroxy-1-methyl-4H,6H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepinu o teplotě tání 215 až 217 °C.

b) Sloučenina uvedená v názvu

7,5 g (0,018 mol) 8-brom-6-(o-chlorfenyl)-5-hydroxy-1-methyl-4H,6H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepinu se spolu s 10,2 g (0,086 mol) thionylchloridu ve 240 mililitrech methylenchloridu 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. K reakční směsi

se za chlazení přidá voda, methylenchloridová fáze se oddělí, promyje se zředěným amoniakem, organická fáze se vysuší, odpaří se a odparek se překrystaluje z ethanolu.

Získá se 6,55 g (92,6 % teorie) 8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-methyl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepinu o teplotě tání 208 až 210 °C.

Při dalších pokusech se dosáhne výtěžků mezi 89 až 95 % teorie.

Příklad 2

1,8-Dibrom-6-(o-chlorfenyl)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin

a) 1,8-Dibrom-6-(o-chlorfenyl)-5-hydroxy-4H,6H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin

16 g (0,026 mol) 3-brom-4-[3-(o-chlorfenylbrommethyl)-5-brom-2-thienyl]-5-brom-methyl-1,2,4-triazolu (teplota tání 146 až 148 °C) se spolu s 4,3 g (0,026 mol) jodidu draselného, 51,2 g (0,40 mol) N,N-diisopropylethylaminu a 14,3 g (0,21 mol) hydroxylaminhydrochloridu v 530 ml methanolu 5 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Nerozpustné podíly se odsají, rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu při teplotě 40 °C, zbytek se vyjme methylenchloridem, roztok se promyje vodou, methylenchloridová fáze se vysuší a odpaří a odparek se překrystaluje z ethylacetátu.

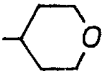
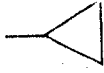
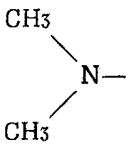
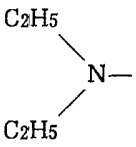
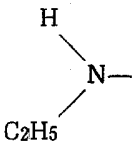
Výtěžek sloučeniny uvedené v názvu, tající při 188 až 190 °C, činí 10,9 g (87,8 % teorie).

b) Sloučenina uvedená v názvu

5 g (0,011 mol) 1,8-dibrom-6-(o-chlorfenyl)-5-hydroxy-4H,6H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepinu se spolu s 3,5 g (0,012 mol) 2-brom-1-methylpyridiniumjodidu a 2,8 g (0,023 mol) 1,5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-enu ve 370 ml methylenchloridu 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Organická fáze se promyje roztokem thio-síranu sodného a vodou, vysuší se a po odpaření se zbytek překrystaluje z methanolu.

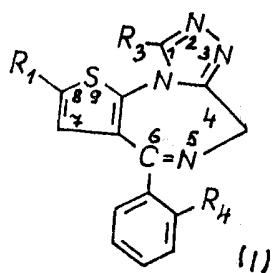
Získá se 1,8-dibrom-6-(o-chlorfenyl)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin o teplotě tání 209 až 210 °C. Výtěžek činí 4,3 g (85,1 % teorie).

Analogickým způsobem jako v předcházejících příkladech se získají následující výsledné sloučeniny:

R ₁	R ₃	R ₄	meziprodukt (III) teplota tání (°C)	výsledný produkt (I) teplota tání (°C)
Br	CH ₃	Cl	215 — 217	208 — 210
Cl	CH ₃	Cl	194 — 196	204 — 206
Br	CH ₃	F	188 — 191	208 — 210
C ₂ H ₅	CH ₃	Cl	158 — 161	144 — 146
Br		Cl	261 — 263	190 — 192
Br		Cl	249 — 251	257 — 258
Br		Cl	224 — 226	212 — 214
Br	H	Cl	195 — 198	216 — 218
Br	Cl	Cl	186 — 188	161 — 162
Br	Br	Cl	188 — 190	209 — 210
Br		Cl	162 — 163	166 — 168
Br		Cl	208 — 210	143 — 145
Br		Cl	215 — 217	224 — 226

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

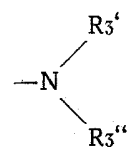
1. Způsob výroby substituovaných 6-aryl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepinů obecného vzorce I,



ve kterém

R₁ znamená atom chloru, atom bromu nebo alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku,

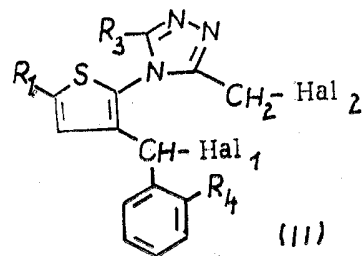
R₃ představuje atom vodíku, chloru nebo bromu, methylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, tetrahydropyranylovou skupinu nebo zbytek vzorce



kde

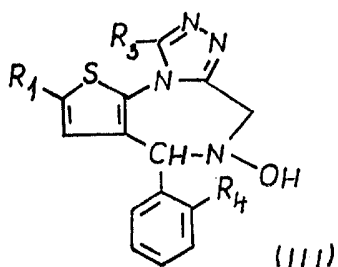
každý ze symbolů R₃' a R₃'', které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená vždy atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu, a

R₄ představuje atom fluoru, chloru nebo bromu, a jejich fyziologicky nezávadných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se dihalogenid obecného vzorce II,



ve kterém

R₁, R₃ a R₄ mají shora uvedený význam, nechá reagovat s hydroxylaminem a na takto vzniklý derivát hydroxylaminu obecného vzorce III,



ve kterém

R₁, R₃ a R₄ mají shora uvedený význam, se působí činidlem odštěpujícím vodu, a získaný produkt se převede na svoji fyziologicky nezávadnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se reakce sloučeniny obecného vzorce II s hydroxylaminem provádí za přídavku jodidu draselného a těžko alkylovatelné báze.

3. Způsob podle bodu 2 vyznačující se tím, že se jako těžko alkylovatelná báze použije N,N-diisopropylethylamin, dicyklohexylethylamin nebo 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidin.

4. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se jako činidlo odštěpující vodu použije thionylchlorid, chlorid methansulfonové kyseliny, 2-brom-N-methylpyridiniumjodid, 2-chlor-N-methylpyridiniumjodid nebo dicyklohexylkarbodiimid.