Союз Советских Социалистических Республик

Государственный комитет СССР по делам изобретений и открытий

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 793401

(61) Дополнительный к патенту –

(22) Заявлено 10.11.78 (21) 2582299/2683755/23-04

(23) Приоритет 22.02.78 (32) 25.02.77

(31) P 2708121.6 (33) ФРГ

Опубликовано 30.12.80. Бюллетень № 48

Дата опубликования описания 30.12.80

(51) М. Кл.^{3} C 07 D 495/14// A 61 K 31/55

(53) УДК 547.892.07(088.8)

(72) Авторы изобретения: Иностранцы Карл-Хайнц Вебер, Адольф Лангбайн, Эрих Лер, Карин Беке и Франц Йозеф Кун (ФРГ)

(71) Заявитель: Иностранная фирма "К. Х. Берингер Зон" (ФРГ)

ВПТБ ФОНД ЭКСПЕРТОВ

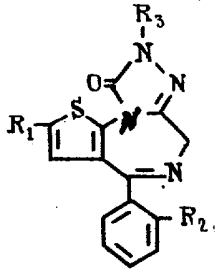
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИАЗОЛОТИЕНОДИАЗЕПИН-1-ОНА

1

Изобретение относится к способу получения новых производных диазепина, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Цель изобретения – получение новых полезных соединений, расширяющих арсенал средств воздействия на живой организм, достигается путем синтеза последних, основанного на известной реакции алкилирования [1].

Описывается согласно изобретению способ получения триазолотиенодиазепин-1-она общей формулы (I)



(I)

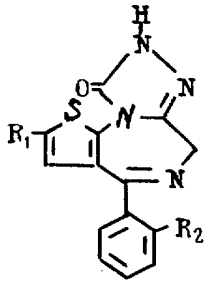
в которой R_1 – атом хлора, брома или йода;

R_2 – водород или галоид;

R_3 – низшая алкильная или оксиалкильная группа,

2

заключающийся в том, что соединение общей формулы (II)



(II)

где R_1 и R_2 имеют приведенные выше значения,

подвергают взаимодействию с гидридом, амидом или алкоголятом натрия в среде органического растворителя с последующим взаимодействием полученной соли с соединением общей формулы (III)

$$R_n - X \quad , \quad III$$

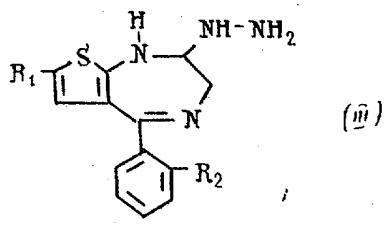
где R – алкил C_1 – C_3; α,β -окись с 2 или 3 атомами углерода;

X – водород, галоид, группы $-SO_4-$, $-CH_3-$, $C_6H_4-SO_2$; n -1,2.

В случае использования соединения формулы III, где R-α, β – окись, процесс обычно ведут в присутствии

агента расщепления кольца α, β -оксиси, например, тритона В.

Исходные соединения общей формулы (II) получают путем взаимодействия соединения общей формулы (III).



(III)

где R_1 и R_2 имеют вышеуказанные значения,

с фосгеном.

При этом соединение гидразина формулы III растворяют в инертном растворителе, например толуоле, ксилоле, бензоле или хлористом углеводороде и подвергают взаимодействию с раствором фосгена в том же самом растворителе или с газообразным фосгеном при температуре между 0°С и точкой кипения реакционной смеси. При этом фосген целесообразно добавляют при комнатной температуре и смесь затем постепенно нагревают до точки кипения.

Соединения общей формулы (I)обладают ценными терапевтическими свойствами. В фармакологических опытах при очень малой токсичности они имеют понижающее чувство страха действие, противосудорожное и успокаивающее действия и лучше действуют, чем известные триазолотиенодиазепины.

Данные соединения можно применять отдельно или в комбинации с другими действующими началами. Пригодными формами применения являются таблетки, капсулы, свечи, растворы, соки, эмульсии или диспергируемый порошок.

Пример 1. 8-Бром-6-(о-хлорфенил)-2-метил-4Н-S-триазоло[3,4-с]тиено 2,3-е-1,4-диазепин-1-он.

2 г (0,005 моль) 8-бром-6-(о-хлорфенил)-4Н-S-триазоло[3,4-с]тиено[2,3-е]-1,4-диазепин-1-она растворяют в 50 мл тетрагидрофурана и постепенно смешивают с 250 мг 50%-ной дисперсии гидрида натрия. После одночасового размешивания выпадает натриевая соль. Ее смешивают с 3 мл йодида метила и размешивают в течение 2 ч при 60°С. Реакционную смесь упаривают в вакууме, остаток разбавляют водой и полученное соединение экстрагируют метиленхлоридом. После сушки подвергают хроматографии на колонне с применением SiO_2 и затем получают 1,2 г 60% теории целевого продукта, т.пл.136-137°С.

Пример 2. 8-Бром-(о-хлорфенил)-2-(β -оксиэтил)-4Н-S-триазоло, [3,4-с]тиено[2,3-е]-1,4-диазепин-1-он,

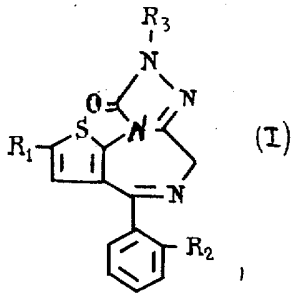
2 г(0,005 моль)8-бром-6-(о-хлорфенил)-4Н-S-триазоло[3,4-с]тиено [2,3-е]-1,4-диазепин-1-она растворяют в 50 мл 95%-ного метанола и после смешения с 250 г 50%-ной дисперсии гидрида натрия добавляют 0,1 мл тритона В и 5 мл окиси этилена, оставляют стоять в течение одной недели при комнатной температуре. Затем упаривают в вакууме, остаток поглощают в хлористом метилене и подвергают хроматографии на колонне с применением SiO_2.Элюацию проводят хлористым метиленом с добавкой 2% метанола. Получают 0,7 г(34% от теории)целевого продукта; т.пл. 112-115°С.

Использованный в качестве исходного соединения 8-бром-6-(о-хлорфенил)-4Н-тиазоло[3,4-с]тиено[2,3-е]-1,4-диазепин-1он получают следующим методом.

11 г(0,03 моль)7-бром-5-(о-хлорфенил)-2-гидразино-3Н-[2,3-е]тиено-1,4-диазепина суспендируют в 250 мл толуола и затем смешивают со 100 мл 15%-ного раствора фосгена в толуоле. После одночасового размешивания при комнатной температуре и двухчасового размешивания при температуре кипения реакционную смесь после охлаждения экстрагируют насыщенным раствором карбоната натрия путем встряхивания. Органическую фазу после сушки упаривают и после перекристаллизации из метанола получают 9,1 г(77% от теории)указанное соединение, т.пл. 233-235°С.

Формула изобретения

Способ получения производных триазолотиенодиазепин-1-она общей формулы(I)



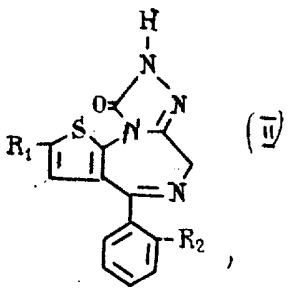
(I)

где R_1-атом хлора, брома или йода,

R_2-водород, галоид;

R_3-низший алкил, низший оксиалкил,

отличающийся тем, что соединение общей формулы(II)



(II)

где R_1 и R_2 имеют вышеуказанные значения,

подвергают взаимодействию с гидридом, амидом или алкоголятом натрия в среде органического растворителя с последующим взаимодействием полученной соли с соединением общей формулы (III)

$$R_n-X, \quad (III)$$

где R -алкил C_1- C_3 или α,β -окись с 2 или 3 атомами углерода;

X -водород, галоид, группы $-SO_4$, $-CH_3$ - $C_6H_4-SO_2-$;

n -1,2.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

1. Патент ФРГ № 1445874, кл. 12 р 10/01, опублик. 1971.

Составитель Г. Коннова
Редактор Л. Герасимова Техред С. Мигунова Корректор В. Бутяга
Заказ 9636/69 Тираж 495 Подписное
ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5
Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4