



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

236753
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 243/12

[22] Přihlášeno 26 11 75

[21] (PV 7991-75)

[32] [31] [33] Právo přednosti od 26 11 74
[51240/74] Velká Británie

[40] Zveřejněno 17 09 84

[45] Vydáno 15 02 87

(72)

Autor vynálezu

CHAKRABARTI JIBAN KUMAR, FRIMLEY, TUPPER DAVID EDWARD,
ROMAN WOOD (Velká Británie)

(73)

Majitel patentu

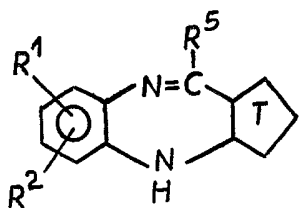
LILLY INDUSTRIES LIMITED, LONDÝN (Velká Británie)

(54) Způsob výroby derivátů thieno[1,5]benzodiazepinu

I

2

Způsob výroby derivátů thieno[1,5]benzodiazepinu obecného vzorce I



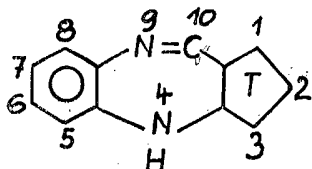
(11)

kde významy jednotlivých substituentů jsou uvedeny výše, spočívá v tom, že se amin obecného vzorce R^5H , v němž R^5 má shora uvedený význam, uvede v reakci se sloučeninou obecného vzorce V. Získaná sloučenina se popřípadě hydrolyzuje na amin.

Sloučeniny obecného vzorce I mají významnou účinnost na centrální nervový systém.

Vynález se týká způsobu výroby derivátů thieno[1,5]benzodiazepinu, to jest nové skupiny sloučenin majících významnou účinnost na centrální nervový systém (v dalším popisu používána zkratka „CNS“) a/nebo použitelných jako meziprodukty při výrobě sloučenin se zmíněnou účinností. Vynález se dále týká způsobu výroby adičních solí uvedených nových sloučenin s kyselinami.

Uvedené nové sloučeniny mají dosud nepopsaný thieno[1,5]benzodiazepinový systém obecného vzorce



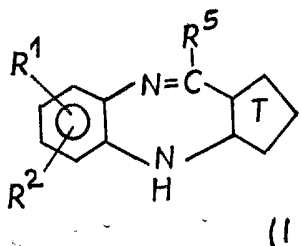
ve kterém skupina



značí thiofenový kruh.

V poslední době byla věnována intenzivní pozornost oblasti farmaceutické chemie týkající se tricyklických a benzodiazepinových systémů a bylo uveřejněno velké množství patentů týkajících se této problematiky. Z nich lze jako typické příklady uvést britské patenty číslo 980 853, 1 291 684, 1 380 242, 1 380 243, 1 380 244, a US patenty č. 2 893 992, 3 102 116, 3 109 843, 3 136 815, 3 474 099, 3 654 286, 3 749 786 a 3 842 082.

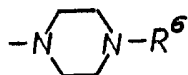
Předmětem vynálezu je způsob výroby nových derivátů thieno[1,5]benzodiazepinu obecného vzorce I



v němž

R^1 a R^2 značí jednotlivě atom vodíku, C_{1-4} -alkyl, C_{2-4} -alkenyl, C_{3-6} -cykloalkyl, atom halogenu, C_{1-4} -halogenalkyl, nitroskupinu, aminoskupinu, C_{2-4} -acylaminoskupinu, hydroxyskupinu, C_{1-4} -alkoxyskupinu, C_{1-4} -alkylthioskupinu nebo skupinu obecného vzorce $-SO_2N(R^4)_2$ nebo $-SO_2R^4$, kde R^4 je C_{1-4} -alkyl,

R^5 značí skupinu obecného vzorce

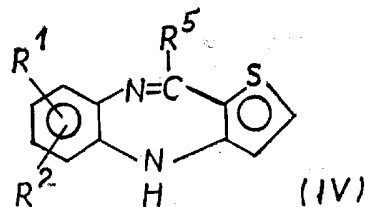
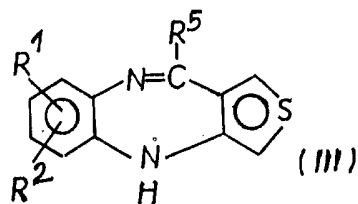
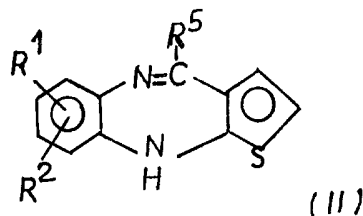


v němž R^6 značí atom vodíku, C_{1-4} -alkyl, C_{3-6} -cykloalkyl, C_{2-4} -alkenyl, C_{1-4} -alkanoyl, benzyl, C_{1-4} -karboxyskupinu nebo skupinu $-(CH_2)_nOX$, kde n je 2 nebo 3 a X značí atom vodíku nebo esterový zbytek, a skupina



značí thiofenový kruh napojený na diazepinové jádro, popřípadě substituovaný C_{1-4} -alkylem, a jejich adičních solí s kyselinami.

Odborníkům je zřejmé, že nové thieno[1,5]benzodiazepiny obecného vzorce I mohou existovat ve třech různých formách, které lze znázornit následujícími strukturálními vzorci II—IV:



Ve shora uvedených strukturálních vzorcích II—IV je thiofenový kruh znázorněn pro snazší představu jako nesubstituovaný, avšak rozumí se, že může být substituovaný, na příklad jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, zvláště alkyl s 1—6 atomy uhlíku, alkenyl se 2—4 atomy uhlíku, halogenalkyl s 1—4 atomy uhlíku, alkanoyl se 2—4 atomy uhlíku, nitroskupinu, atom halogenu, fenyl nebo substituovaný fenyl. Při strukturách znázorněných vzorci II a IV může být kromě toho thiofenový kruh přikondenzován k cykloalkylovému kruhu se 3—8 uhlíky.

Výhodnými sloučeninami, zahrnutými v rozsahu sloučenin definovaných obecnými vzorci I až V, jsou ty, které mají jednu nebo více z následujících charakteristických skupin:

(A) R^1 značí atom halogenu, jako chlor nebo fluor, v poloze 6 nebo 7,

(B) R^1 značí atom halogenu, jako chlor nebo fluor, v poloze 7 a R^2 značí atom vodíku,

(C) R^1 značí atom fluoru v poloze 7 a R^2 značí atom vodíku,

(D) R^2 značí atom vodíku,

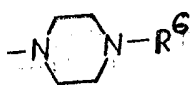
(E) R^1 nebo R^2 značí trifluormethylovou skupinu,

(F) R^1 značí trifluormethylovou skupinu v poloze 6 nebo 7, značí-li R^2 atom vodíku,

(G) R^1 nebo R^2 značí methylthioskupinu nebo methoxyskupinu,

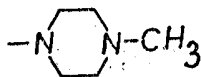
(H) oba substituenty R^1 a R^2 značí atomy halogenu, na příklad fluoru,

(I) R^5 značí skupinu obecného vzorce



ve kterém R^6 značí atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, benzyl nebo skupinu vzorce $-(CH_2)_nOX$,

(J) R^5 značí skupinu vzorce



(K) sloučenina obecného vzorce I má strukturní vzorec II,

(L) thiofenový kruh je substituovaný alkylovou skupinou s 1—4 atomy uhlíku, na příklad ethylovou skupinou,

(M) thiofenový kruh není substituovaný,

(N) thiofenový kruh je substituovaný skupinou odčerpávající elektrony, na příklad atomem halogenu, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo alkanoylovou skupinou se 2—4 atomy uhlíku.

Nejvýhodnější skupinu látek obecného vzorce I tvoří ty sloučeniny, které obsahují v molekule charakteristické substituenty uvedené v bodech (A) až (E), (J) a (L).

Obzvláště účinnou sloučeninou spadající do uvedeně skupiny je 2-ethyl-7-fluor-10-(4'-methyl-1'-piperaziny)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin, a to jak ve formě volné báze, tak ve formě příslušných farmaceuticky vhodných solí.

V popisu vynálezu používaný termín „alkyl s 1—4 atomy uhlíku“ značí alkylovou skupinu s rovněž probíhajícími nebo rozvětveným řetězcem, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, na příklad methyl, ethyl, isopropyl, n-butyl, sekundární butyl, isobutyl a n-butyl. Termín „halogenalkyl s 1—4 atomy uhlíku“ značí shora uvedené alkylové skupiny substituované jedním nebo více atomy halogenu, na příklad trifluormethyl. Pojmy „alkoxyskupina s 1—4 atomy uhlíku“ a „alkylthioskupina s 1—4 atomy uhlíku“ značí shora uvedené alkylové skupiny při-

pojené přes atom kyslíku nebo síry k benzenovému nebo thiofenovému kruhu.

Pojem „alkenyl se 2—4 atomy uhlíku“ značí takové skupiny, jako je na příklad vinyl, allyl a butenyl.

Termín „aminoskupina“ užívaný v popisu tohoto vynálezu značí skupinu vzorce $-NH_2$, a rovněž substituované aminoskupiny, jako monoalkylaminoskupinu obsahující 1—4 atomy uhlíku a dialkylaminoskupinu obsahující 1—4 atomy uhlíku v každém alkylu. Pojem „acylaminoskupina se 2—4 atomy uhlíku“ značí aminoskupinu substituovanou acylovou skupinou obsahující 2—4 atomy uhlíku, na příklad acetylovou skupinou. Pojem „alkanoyl s 1—4 atomy uhlíku“ značí na příklad formyl nebo acetyl.

Termín „cykloalkyl se 3—6 atomy uhlíku“ značí nasycený kruh mající 3 až 6 atomů uhlíku v cyklu, na příklad cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl nebo cyklohexyl. Pojem „substituovaný fenyl“ značí fenylovou skupinu substituovanou jednou nebo více skupinami, jako halogénem, trifluormethylovou skupinou, methylovou skupinou, methoxyskupinou nebo nitroskupinou.

Jako příklad sloučenin obecného vzorce I lze uvést následující sloučeniny:

2-ethyl-10-(4'-methyl-1'-piperaziny)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 7-chlor-2-ethyl-10-(4'-methyl-1'-piperaziny)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 2-ethyl-7-fluor-10-(4'-methyl-1'-piperaziny)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 2-ethyl-7-trifluormethyl-10-(4'-methyl-1'-piperaziny)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 7-amino-2-ethyl-10-(4'-methyl-1'-piperaziny)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 2-ethyl-7-nitro-10-(4'-methyl-1'-piperaziny)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 2-ethyl-6-fluor-10-(4'-methyl-1'-piperaziny)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 2-methyl-7-N,N-dimethylsulfonamido-10-(4'-methyl-1'-piperaziny)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 2-pentyl-7-fluor-10-(4'-methyl-1'-piperaziny)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 2-ethyl-6-methyl-10-(4'-methyl-1'-piperaziny)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 2-methyl-7-methoxy-10-(4'-methyl-1'-piperaziny)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 6,7-difluor-2-ethyl-10-(4'-methyl-1'-piperaziny)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 2-ethyl-7-methylthio-10-(4'-methyl-1'-piperaziny)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 6,8-difluor-2-ethyl-10-(4'-methyl-1'-piperaziny)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,

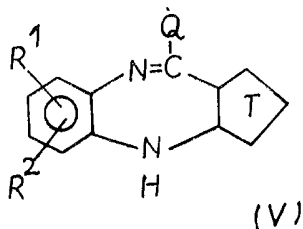
7-fluor-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 7-chlor-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 7-chlor-1-methyl-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 1,2-dimethyl-7-chlor-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 7-chlor-2-methyl-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 6-trifluormethyl-2-ethyl-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 2-vinyl-7-fluor-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 2-vinyl-7-trifluormethyl-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 7-chlor-2-ethyl-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin,
 2-ethyl-7-fluor-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin,
 2-ethyl-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin,
 2-ethyl-7-trifluormethyl-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin,
 7-amino-2-ethyl-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin,
 2-ethyl-7-nitro-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin,
 2-ethyl-6-fluor-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin,
 2-methyl-7-N,N-dimethylsulfonamido-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin,
 2-ethyl-6-methyl-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin,
 2-methyl-7-methoxy-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin,
 6,7-difluor-2-ethyl-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin,
 2-ethyl-7-methylthio-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin,
 6,8-difluor-2-ethyl-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin,
 7-fluor-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin,
 7-chlor-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin,
 2,3-dimethyl-7-chlor-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin,
 7-chlor-2-methyl-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin,

9-fluor-12-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-6H-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[b]thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin,
 2-ethyl-7-fluor-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 2-ethyl-7-fluor-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 2-oktyl-7-fluor-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 2-ethyl-7-fluor-10-(1'-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 2-ethyl-7-fluor-10-[N-(N',N'-dimethylaminoethyl)amino]-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 2-ethyl-7-fluor-10-(2'-N-piperidinoethyl)amino-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 2-ethyl-7-fluor-10-(4'-allyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 2-ethyl-7-chlor-10-[3'-(4-fenyl-1-piperazinyl)propyl]amino-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 2-ethyl-7-chlor-10-[3'-(4-hydroxyethyl-1-piperazinyl)propyl]amino-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 3-methyl-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin,
 3-methyl-7-chlor-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin,
 7-fluor-10-(4'-acetyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin,
 7-trifluormethyl-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin,
 7-amino-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin,
 7-acetylamino-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 7-methylamino-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 7-dimethylamino-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 7-nitro-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin,
 6-fluor-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin,
 3-methyl-7-N,N-dimethylsulfonamido-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin,
 2-ethyl-7-hydroxy-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin,
 6-methyl-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin,
 3-methyl-7-methoxy-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin,
 6,7-difluor-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin,
 7-methylthio-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin,

6,8-difluor-10-[4'-methyl-1'-piperazinyl]-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin,
7-chlor-10-[4'-methyl-1'-piperazinyl]-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin,
7-fluor-10-[4'-methyl-1'-piperazinyl]-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin,
2-ethyl-7-fluor-10-[4'-(2-hydroxyethyl)-1'-piperazinyl]-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin.

Jak již bylo uvedeno, nové thieno[1,5]benzodiazepiny obecného vzorce I se dají používat buď ve formě volných bází, nebo ve formě adičních solí s kyselinami. Jako zmíněné adiční soli jsou zejména výhodné farmaceuticky použitelné netoxické adiční soli s vhodnými kyselinami, jako s anorganickými kyselinami, na příklad s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, dusičnou, sírovou nebo fosforečnou, nebo s organickými karboxylovými kyselinami, na příklad s kyselinou glykolovou, maleinovou, hydroxymaleinovou, fumarovou, jablečnou, vinnou, citrónovou, salicylovou, o-acetybenzoovou, nikotinovou nebo isonikotinovou, nebo s organickými sulfonovými kyselinami, na příklad s kyselinou methansulfonovou, ethansulfonovou, 2-hydroxyethansulfonovou, p-toluensulfonovou nebo naftalen-2-sulfonovou. Vedle těchto farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami jsou do rozsahu vynálezu zahrnuty i jiné adiční soli s kyselinami, na příklad s kyselinou pikrovou nebo s kyselinou šťavelovou. Posléze uvedené soli mohou sloužit jako meziprodukty při čištění sloučenin podle vynálezu, anebo se jich dá použít k přípravě jiných, na příklad farmaceuticky vhodných, adičních solí s kyselinami, anebo se jich dá užít k identifikaci, charakterizaci nebo čištění bází podle vynálezu.

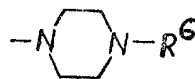
Podstata výroby derivátů thieno[1,5]benzodiazepinu obecného vzorce I způsobem podle vynálezu je v tom, že se amin obecného vzorce R⁵H, v němž R⁵ má shora uvedený význam, uvede v reakci se sloučeninou obecného vzorce V



v němž R¹, R² a skupina



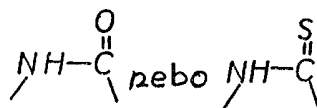
mají shora uvedený význam a Q značí hydroxyskupinu, thiolovou skupinu nebo aminoskupinu, a získaná sloučenina se popřípadě, značí-li R⁵ skupinu



a R⁶ skupinu C₁₋₄karbalkoxylovou, hydrolyzuje na amin, v němž R⁶ značí atom vodíku.

Je nutno poznamenat, že výše uvedený způsob vychází z analogických postupů již dříve popsanych v literatuře (viz například britský patent 1216 532). Proto na základě povahy výchozích látek a konečných produktů lze snadno určit vhodný substituent Q a rovněž vhodné reakční podmínky.

Obzvláště výhodné je, představuje-li substituent Q hydroxylovou nebo thiolovou skupinu; v tomto případě meziprodukty obecného vzorce V existují převážně v příslušné amidové nebo thioamidové formě:



V případě, že substituent Q značí hydroxylovou skupinu a výchozí sloučenina obecného vzorce V jest tedy amid, provádí se reakce výhodně v přítomnosti chloridu titaničitého. Posléze uvedené činidlo má schopnost tvořit s aminem obecného vzorce R⁵H kovový aminokomplex. Jiné chloridy kovů, jako chlorid zirkoničitý, hafničitý nebo vanadičitý, mají rovněž uvedenou schopnost. Reakce se výhodně provádí v přítomnosti činidla vázajícího kyseliny, jako terciárního aminu, na příklad triethylaminu. Alternativně lze reakci provést za užití přebytku aminu obecného vzorce R⁵H jakožto činidla vázajícího kyselinu.

Reakce se dá provést v kterémkoliv vhodném organickém rozpouštědle, jako v chlorbenzenu nebo toluenu, ale bylo nalezeno, že obzvláště výhodným rozpouštědlem je anisol, alespoň jako spolurozpouštědlo, vzhledem k tomu, že má schopnost tvořit rozpustný komplex s chloridem titaničitým.

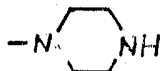
Je-li třeba, lze reakci za účelem urychlení provést při zvýšené teplotě (až do 140° Celsia). Výhodně se reakce provádí při teplotě v rozmezí od 50 °C do 100 °C.

Amidiny obecného vzorce V, tj. sloučeniny obecného vzorce V, ve kterém Q značí NH₂, lze podobně kondenzovat s aminy obecného vzorce R⁵H, i když výtěžek této reakce je dosti nízký. Obvykle je výhodnější, převést amidin alkalickou hydrolýzou na příslušný amid a posléze uvedenou sloučeninu použít ke kondenzační reakci s výše zmíněným aminem.

Thioamidy obecného vzorce V, tj. sloučeniny obecného vzorce V, ve kterém Q značí SH, lze připravit působením siřníku fosforečného na roztok příslušného amidu v bezvodém bázičím rozpouštědle, jako v bez-

vodém pyridinu. Podobně lze amidy převést na iminothioethery, iminoethery nebo iminohalogenidy, nebo na jiné deriváty obsahující shora uvedený aktivovaný radikál Q. Zmíněné reakce se provádějí působením běžných činidel, na příklad při přípravě iminochloridu působením chloridu fosforečného. Posléze uvedené deriváty amidů jsou reaktivnější, a lze je obvykle nechat reagovat s aminy obecného vzorce R^5H jako takové, bez přítomnosti chloridu titaničitého.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 značí skupinu vzorce



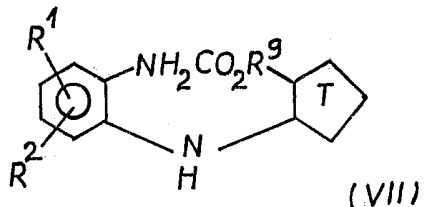
lze výhodně připravit hydrolýzou příslušného karbalkoxyderivátu obsahujícího 1 až 4 atomy uhlíku.

U sloučenin obecných vzorců I až V lze popřípadě způsobem běžným u aromatických sloučenin provést elektrofilní substituční reakce, přičemž se získají deriváty mající elektronegativní skupiny na thiofenovém kruhu.

Acetylaci amidu obecného vzorce V lze provést na příklad směsí acetylchloridu s chloridem cínitým. Zmíněný amid se dá rovněž halogenovat, na příklad pomocí N-chlorsukcinimidu, za vzniku příslušného chlorovaného derivátu. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 nebo R^2 značí aminoskupinu, lze běžným způsobem acylovat nebo alkylovat za vzniku příslušných N-acylamino- a N-alkylaminoderivátů. N-hydroxyalkylpiperaziny, tj. sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^6 značí skupinu vzorce $-(CH_2)_nOH$, lze esterifikovat chloridy mastných kyselin na příslušné estery, jako dekanoáty nebo enantháty.

Sloučeniny obecného vzorce I vyrobené shora uvedenými způsoby lze izolovat o sobě známými způsoby, nebo je lze běžnými způsoby převést na příslušné adiční soli s kyselinami.

Amidy obecného vzorce V lze vyrobit novým způsobem, který spočívá v intramolekulárním uzavření kruhu aminoesteru obecného vzorce VII

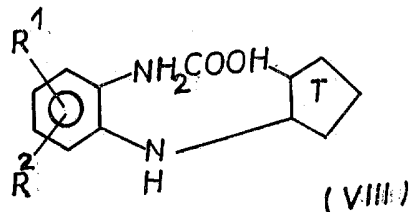


ve kterém R^9 značí alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, na příklad ethyl, a R^1 , R^2 a skupina obecného vzorce



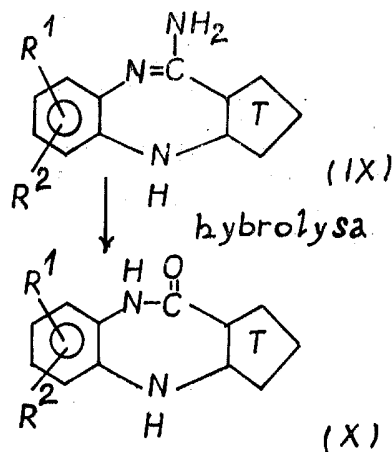
mají shora uvedený význam. Uvedenou reakci lze provést působením sodné soli methylsulfinylového karbaniontu ve vhodném rozpouštědle, výhodně v dimethylsulfoxidu.

Alternativně lze amidy obecného vzorce V vyrobit intramolekulárním uzavřením kruhu aminokyseliny obecného vzorce VIII



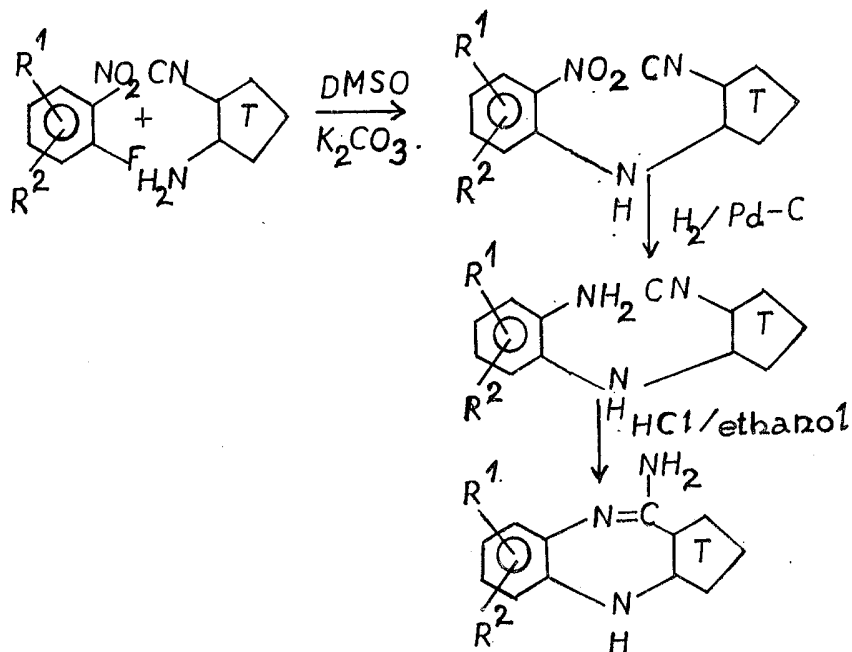
v přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) ve vhodném rozpouštědle, jako v tetrahydrofuranu. Výchozí aminokyseliny lze získat alkalickou hydrolýzou příslušných esterů, na příklad působením hydroxidu sodného v prostředí ethanolu.

Jak bylo uvedeno výše, vhodným způsobem přípravy amidů obecného vzorce V, je hydrolýza amidinů obecného vzorce IX podle následujícího reakčního schématu:

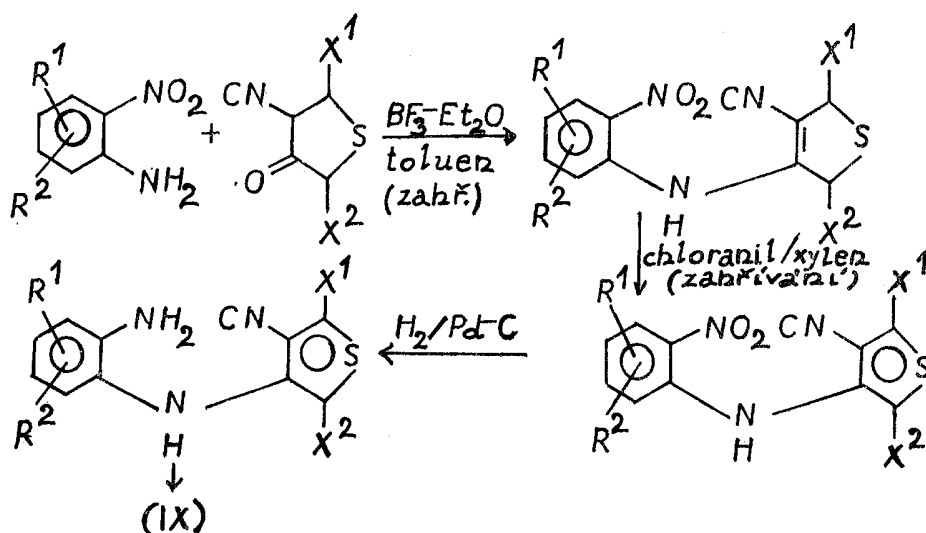


Hydrolýzu lze provést v alkalickém prostředí, na příklad působením uhličitanu draselného ve vodně-ethanolickém prostředí.

Jeden z vhodných způsobů přípravy amidinů obecného vzorce IV je znázorněn v následujícím reakčním schématu:



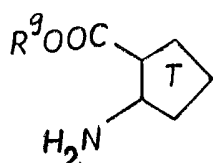
Amidiny [3,4-b]systému lze alternativně připravit následujícím reakčním sledem:



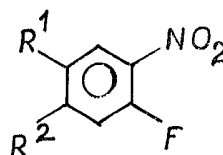
ve kterém X¹ a X² značí eventuální substituenty na thiofenovém kruhu. Jak je zřejmé, uvedený postup zahrnuje „aromatizační“ reakci prováděnou působením chloranilu v xylenu za zvýšené teploty.

Místo nitroanilinů lze ve shora uvedené kondenzační reakci alternativně použít o-fenylendiaminů.

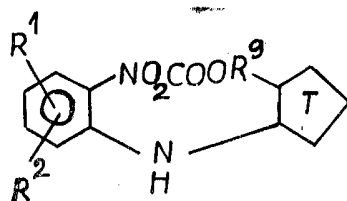
Estery obecného vzorce VII jsou nové sloučeniny, které lze připravit tím způsobem, že se substituovaný thiofen obecného vzorce



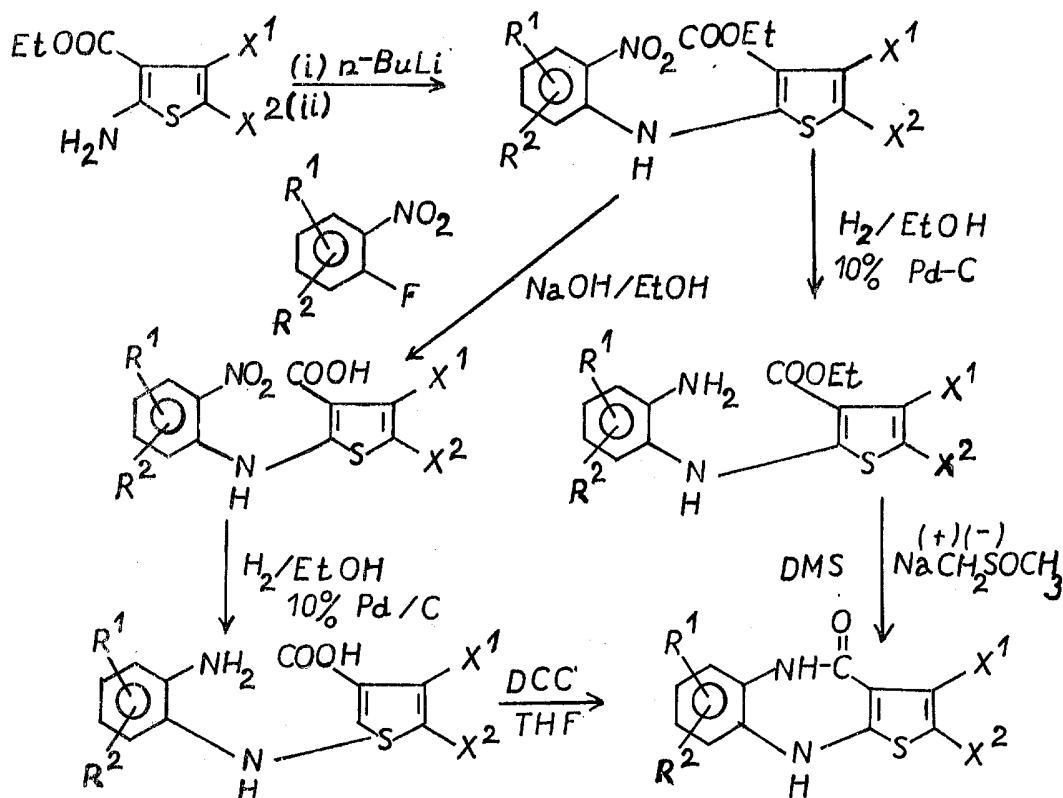
ve kterém R⁹ má shora uvedený význam, zkondenzuje s o-fluornitrobenzenem obecného vzorce



v přítomnosti n-butyllithia nebo v přítomnosti jiné báze, jako hydridu sodného, amidu sodného, triethylaminu nebo uhličitanu draselného v prostředí dimethylsulfoxidu, a vzniklý nitroester obecného vzorce



se zredukuje na aminoester obecného vzor-



Podobně lze shora uvedeným způsobem, cestou přes aminoestery, vyrobit i jiné thieno[1,5]benzodiazepin-10-ony.

Thiofenové deriváty, používané při postupech podle vynálezu jako výchozí látky, jsou buď známé sloučeniny [viz na příklad Chem. Berichte **99**, 94 až 100 (1966), J. Am. Chem. Soc. **68**, 2232 (1946)] a holandská patentová přihláška 66 04742], nebo je lze připravit běžnými technikami ze známých sloučenin. Potřebné o-fluornitrobenzeny jsou buď komerčně dostupné, nebo je lze snadno vyrobit z komerčně dostupných substancí.

Jak již bylo uvedeno výše, sloučeniny podle vynálezu mají významnou účinnost na centrální nervový systém. Uvedená účinnost byla prokázána rozsáhlým testováním látek na experimentálních zvířatech za užití o sobě známých způsobů, jako je vyvolání katalapsie, zábrana podmíněného reflexu vyhýbání a obrat amfetaminem indukovaného stereotypního chování krys. Nové thieno[1,5]benzodiazepiny obecného vzorce I a jejich adiční soli s kyselinami jsou sloučeniny se silným centrálním účinkem, s neuroleptickými, sedativními nebo relaxačními

ce VII buď katalyticky, na příklad vodíkem v přítomnosti paládia na aktivním uhlí jako katalyzátoru, nebo chemicky, na příklad zinkem v prostředí chloridu amonného, polysulfidem amonným nebo železem v prostředí kyseliny chlorovodíkové.

4-H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-ony lze na příklad připravit následujícím ilustrativním reakčním sledem:

nebo antiemetickými vlastnostmi. Tyto vlastnosti, spolu s vysokým terapeutickým indexem uvedených sloučenin, umožňují jejich použití při léčení mírných úzkostných stavů a některých druhů psychotických stavů, jako schizofrenie a akutní manie.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou účinné v širokém rozmezí dávek, přičemž velikost aktuálně podávané dávky závisí na mnoha faktorech, jako je druh použité účinné sloučeniny, druh léčené nemoci a typ a velikost léčeného savce. Obvykle se potřebná dávka pohybuje v rozmezí od 0,1 do 20 mg účinné látky na 1 kg váhy denně; na příklad při léčení dospělých lidí lze použít dávek od 0,1 do 10 mg/kg.

Thieno[1,5]benzodiazepiny obecného vzorce I a jejich soli se mohou normálně podávat orálně nebo injekčně; obvykle se zmíněné látky aplikují ve formě farmaceutických přípravků. Zmíněné přípravky lze vyrábět o sobě známými, ve farmaceutickém průmyslu běžně používanými způsoby, a obvykle obsahují alespoň jednu účinnou sloučeninu obecného vzorce I nebo její farma-

ceuticky vhodnou sůl spolu s farmaceuticky vhodným nosičem. Při výrobě farmaceutických přípravků podle vynálezu se obvykle účinná látka smísí s nosičem, nebo se zředí nosičem, nebo se uzavře do nosiče, který může být v tomto případě ve formě tobolky, taštičky, papírového nebo jiného obalu. Slouží-li nosič jako ředidlo, může se použít pevného, polopevného nebo kapalného materiálu, který slouží jako vehikulum, expicent nebo prostředí pro účinnou látku. Jako vhodných nosičů lze na příklad použít laktosy, glukosy, sacharosy, sorbitolu, manitolu, škrobů, arabské gumy, fosforečnanu vápenného, alginátů, tragantu, želatiny, sirupů, methylcelulosy, methylesteru a propylesteru kyseliny hydroxybenzoové, talku, stearanu hořečnatého nebo minerálního oleje. Farmaceutické přípravky lze formulovat, jak je odborníkům známo, tak, aby umožňovaly rychlé nebo protražované (postupné) uvolňování účinné látky po podání pacientovi.

Podle předpokládaného způsobu podávání se zmíněné přípravky mohou formulovat jednak pro orální použití, na příklad jako tablety, tobolky nebo suspenze, jednak pro parenterální použití, jako injekční roztoky. Farmaceutické přípravky se vyrábějí výhodně v takové formě, aby umožňovala dávkování po jednotlivých dávkách a aby každá dávka obsahovala 1 až 200 mg, nejčastěji 5 až 100 mg účinné látky.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. V příkladech, ve kterých nejsou udány body tání sloučenin, byly podklady pro strukturu konečných (v příslušném nadpisu uvedených) produktů obvykle získány tenkovrstevnou chromatografií a/nebo na základě spektrálních dat.

Příklady provedení

Výchozí sloučenina

α' -karboxymethyl- β' -karboxyethyl- α -ethylethylmethylsulfid

V tříhrdlé baňce o obsahu 100 ml, opatřené kapací nálevkou, teploměrem a zpětným chladičem, byl ke směsi methylesteru kyseliny thioglykolové (10,5 g, 0,1 molu) s piperidinem (0,1 ml) přikapáván za míchání ethylester kyseliny pent-3-enové (12,6 gramu, 0,1 molu) (přípravu zmíněného esteru viz J. Org. Chem. **12**, 138 až 154), přičemž byla teplota směsi udržována v rozmezí 40 až 50 °C. Současně byl během 45 minut přidán, v dávkách po 0,05 ml, další piperidin (0,6 ml). Po přikapání pentenoátu byla reakční směs zahřívána ještě 10 minut na 50 °C, pak byla ochlazená, promyta vodou, vysušena bezvodým síranem hořečnatým, sušidlo odfiltrováno a promyto etherem. Spojené filtráty poskytnuly po oddestilování rozpouštědla žádanou sloučeninu ve formě žlutě zbarvené kapaliny.

Příklad 1

(a) Ethylester kyseliny 5-ethyl-2-(2-nitroanilino)-thiofen-3-karboxylové

K roztoku ethylesteru kyseliny 2-amino-5-ethylthiofen-3-karboxylové (Ber. **99**, 94 až 100) (40 g, 0,2 molu) v bezvodém tetrahydrofuranu (150 ml), ochlazenému na -40 °C, byl za míchání, v atmosféře dusíku, přikapán roztok n-butyllithia v hexanu [125 ml 10,2% roztoku (váha/objem), 0,2 molu], přičemž byla teplota udržována pod -30 °C. Reakční směs byla míchána dalších 15 minut při -30 °C, a pak byl získaný roztok přetlačen dusíkem obrácenou U trubicí do roztoku o-fluornitrobenzenu (28 g, 0,2 molu) v bezvodém tetrahydrofuranu (100 ml). Reakční směs byla míchána přes noc při 15 až 30 °C a vzniklý inkoustově modře zbarvený roztok byl nalit do trojnásobného objemu ledové vody. Směs byla vytřepána etherem (3 × 500 ml), etherické extrakty promyty vodou (2 × 500 ml), vysušeny a rozpouštědla odpařena. Tmavě červeně zbarvený olejovitý odparek byl rozpuštěn v ethanolu (200 ml) a roztok chlazen přes noc. Vyloučená krystalická látka byla odfiltrována a vysušena ve vakuu při 50 °C. Po překrystalování z ethanolu byl získán čistý ethylester kyseliny 5-ethyl-2-(2-nitroanilino)-thiofen-3-karboxylové o t. t. 66 až 68 °C.

(b) Ethylester kyseliny 5-ethyl-2-(4-fluor-2-nitroanilino)-thiofen-3-karboxylové

Uvedená sloučenina byla připravena podobným způsobem jak bylo popsáno v příkladu 1(a), ale za užití 2,5-difluornitrobenzenu místo o-fluorbenzenu jako výchozí látky. T. t. 90 °C (po překrystalování z ethanolu).

Analýza: pro $C_{15}H_{15}FN_2O_4S$

vypočteno:

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

nalezeno:

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

Podobně, způsobem popsaným v příkladu 1(a), byly připraveny následující sloučeniny; u každé sloučeniny je uveden výchozí substituovaný nitrobenzen, použitý místo o-fluornitrobenzenu užitého v příkladu 1(a), dále teplota tání v nadpisu uvedené sloučeniny a rozpouštědlo použité ke krystalizaci (uvedeno v závorkách).

(c)

Ethylester kyseliny 2-(3,5-difluor-2-nitroanilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové.

2,4,6-trifluornitrobenzen, t. t. 74 až 75 °C [ethanol].

(d)

Ethylester kyseliny 5-ethyl-2-(5-fluor-2-nitroanilino)thiofen-3-karboxylové.
2,4-difluornitrobenzen, t. t. 87 až 88 °C [ethanol].

(e)

Ethylester kyseliny 2-(4-chlor-2-nitroanilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové.
5-chlor-2-fluornitrobenzen, t. t. 75 až 76,5° Celsia [ethanol].

(f)

Ethylester kyseliny 2-(2,4-dinitroanilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové.
2,4-dinitrofluorbenzen, 148 °C [ethanol].

(g)

Ethylester kyseliny 2-(4-fluor-2-nitroanilino)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiofen-3-karboxylové.

Uvedená sloučenina byla připravena způsobem popsaným v příkladu 1(a), ale za užití 2,5-difluornitrobenzenu a ethylesteru kyseliny 2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiofen-3-karboxylové jako výchozích látek. T. t. 140 až 142 °C [ethanol].

(h)

Ethylester kyseliny 2-(4,5-difluor-2-nitroanilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové.
2,4,5-trifluornitrobenzen, t. t. 105 °C [ethanol].

(i)

Methylester kyseliny 3-(2-nitroanilino)thiofen-2-karboxylové.

Uvedená sloučenina byla připravena způsobem popsaným v příkladu 1(a), ale za užití 2-fluornitrobenzenu a methylesteru kyseliny 3-aminothiofen-2-karboxylové (britský patent číslo 837 086) jako výchozích látek. T. t. 184 °C (směs toluenu s methanolem 2:1).

(j)

Methylester kyseliny 3-(4-fluor-2-nitroanilino)thiofen-2-karboxylové.

Uvedená sloučenina byla připravena způsobem popsaným v příkladu 1(a), ale za užití 2,5-difluornitrobenzenu a methylesteru kyseliny 3-aminothiofen-2-karboxylové jako výchozích látek. T. t. 172 až 175 °C (benzen).

Podobně byly připraveny následující sloučeniny:

(k)

Ethylester kyseliny 5-isopropyl-2-(4-fluor-2-nitroanilino)thiofen-3-karboxylové.

(l)

Ethylester kyseliny 5-n-hexyl-2-(4-fluor-2-nitroanilino)thiofen-3-karboxylové.

(m)

Ethylester kyseliny 4-methyl-2-(4-fluor-2-nitroanilino)thiofen-3-karboxylové.

(n)

Ethylester kyseliny 4-methyl-5-ethyl-(4-fluor-2-nitroanilino)thiofen-3-karboxylové.

Příklad 2

(a) Ethylester kyseliny 5-ethyl-2-(2-nitroanilino)thiofen-3-karboxylové

Roztok o-fluornitrobenzenu (56,4 g, 0,4 molu) a ethylesteru kyseliny 2-amino-5-ethylthiofen-3-karboxylové (100 g, 0,5 molu) v bezvodém dimethylsulfoxidu (320 ml) byl za míchání a v atmosféře dusíku zahříván na olejové lázni. Když vnitřní teplota roztoku dosáhla 60 °C, byl přidán uhličitán draselný (55 g, 0,4 molu) a směs byla za míchání zahřívána na 100 °C tak dlouho, až byl, podle hodnocení plynovou chromatografií, veškerý o-fluornitrobenzen zreagován (asi 6,5 hodiny). Reakční směs byla nalita do ledové vody, roztok okyselen koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a trakty byly promyty vodou, vysušeny síranem hořečnatým a rozpouštědlo oddestilováno. Červeně zbarvený polotuhý odparek poskytnul po překrystalizování z ethanolu ethylester kyseliny 5-ethyl-2-(2-nitroanilino)thiofen-3-karboxylové ve formě krystalické látky o t. t. 66 až 68 °C.

Způsobem podle příkladu 2(a) byly analogicky připraveny níže uvedené sloučeniny. U každé sloučeniny jsou uvedeny výchozí látky [jsou-li odlišné od výchozích látek uvedených v příkladu 2(a)], teplota tání v nadpisu uvedené sloučeniny a rozpouštědlo použité k její krystalizaci (uvedeno v závorkách).

(b)

Ethylester kyseliny 2-(4-chlor-2-nitroanilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové.
5-chlor-2-fluornitrobenzen, t. t. 75 až 76° Celsia [ethanol].

(c)

Ethylester kyseliny 2-(2,4-dinitroanilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové.
2,4-dinitrofluorbenzen, t. t. 146 až 148 °C [ethanol].

(d)

Ethylester kyseliny 5-ethyl-2-(2-nitro-4-trifluormethylanilino)thiofen-3-karboxylové.
4-fluor-3-nitrobenzotrifluorid, t. t. 102 °C [ethanol].

- (e)
Ethylester kyseliny 5-ethyl-2-(5-methyl-2-nitroanilino)thiofen-3-karboxylové.
3-fluor-4-nitrotoluen, t. t. 55 až 57 °C (ethanol).
- (f)
Ethylester kyseliny 2-(4-difluormethyl-2-nitroanilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové.
5-difluormethyl-2-fluornitrobenzen, t. t. 88 až 90 °C (ethanol).
- (g)
Methylester kyseliny 2-(4-N,N-dimethylsulfonamido-2-nitroanilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové.
5-N,N-dimethylsulfonamido-2-fluornitrobenzen a methylester kyseliny 2-amino-5-ethylthiofen-3-karboxylové, t. t. 1668 až 168 °C (ethanol).
- (h)
Methylester kyseliny 5-ethyl-2-(4-methoxy-2-nitroanilino)thiofen-3-karboxylové.
2-fluor-5-methoxynitrobenzen a methylester kyseliny 2-amino-5-ethylthiofen-3-karboxylové, t. t. 125 až 127 °C (ethanol).
- (i)
Ethylester kyseliny 2-(4-fluor-2-nitroanilino)thiofen-3-karboxylové.
2,5-difluornitrobenzen a ethylester kyseliny 2-aminothiofen-3-karboxylové, t. t. 125 °C (ethanol).
- (j)
Ethylester kyseliny 5-ethyl-2-(4-methylthio-2-nitroanilino)thiofen-3-karboxylové.
4-fluor-3-nitro-thioanisol a ethylester kyseliny 2-amino-5-ethylthiofen-3-karboxylové.
- (k)
Ethylester kyseliny 2-(2-chlor-6-nitroanilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové.
Ethylester kyseliny 2-amino-5-ethylthiofen-3-karboxylové a 3-chlor-2-fluor-nitrobenzen, t. t. 67 až 70 °C (ethanol).
- (l)
Ethylester kyseliny 5-ethyl-2-(2-trifluormethyl-6-nitroanilino)thiofen-3-karboxylové.
Ethylester kyseliny 2-amino-5-ethylthiofen-3-karboxylové a 2-fluor-3-trifluormethylnitrobenzen, t. t. 72 až 73 °C (ethanol).
- (m)
Methylester kyseliny 3-(4-chlor-2-nitroanilino)thiofen-2-karboxylové.
5-chlor-2-fluornitrobenzen a methylester kyseliny 3-aminothiofen-2-karboxylové, t. t. 207 až 208 °C (ethylacetát-hexan).
- (n)
Methylester kyseliny 5-methyl-2-(2-nitro-

- 4-fluoranilino)thiofen-3-karboxylové.
Methylester kyseliny 2-amino-5-methylthiofen-3-karboxylové a 2,5-difluornitrobenzen, t. t. 149 až 151 °C (ethanol).
- (o)
Ethylester kyseliny 2-(4-brom-2-nitroanilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové.
Ethylester kyseliny 2-amino-5-ethylthiofen-3-karboxylové a 5-brom-2-fluornitrobenzen, t. t. 76 až 78 °C (ethanol).
- (p)
Methylester kyseliny 2-(4-fluor-2-nitroanilino)-5-fenylthiofen-3-karboxylové.
Methylester kyseliny 2-amino-5-fenylthiofen-3-karboxylové a 2,5-difluornitrobenzen, t. t. 150 °C (dichlormethan).
- (q)
Kyselina 5-ethyl-2-(2-nitroanilino)thiofen-3-karboxylová.

Ethylester kyseliny 5-ethyl-2-(2-nitroanilino)thiofen-3-karboxylové (6,0 g) byl rozpuštěn ve směsi ethanolu s vodou (100 ml : 50 ml) a roztok zahřát za míchání na 60 °C. K roztoku byl přidán 5 N roztok hydroxidu sodného (50 ml) a směs byla zahřívána 16 hodin na shora uvedenou teplotu. Reakční směs byla ochlazena, zředěna vodou (500 ml) a vyloučená kyselina 5-ethyl-2-(2-nitroanilino)thiofen-3-karboxylová odfiltrována. T. t. 189 až 191 °C (ethylacetát).
- (r)
Kyselina 5-ethyl-2-(4-fluor-2-nitroanilino)thiofen-3-karboxylová.

Uvedená sloučenina byla připravena z ethylesteru kyseliny 5-ethyl-2-(4-fluor-2-nitroanilino)thiofen-3-karboxylové podobným způsobem jako v příkladu 2(q), ale při teplotě 25 °C. T. t. 198 až 200 °C (ethylacetát).
- (s)
Methylester kyseliny 5-ethyl-3-(4-fluor-2-nitroanilino)thiofen-2-karboxylové.

Příklad 3

- (a) Methylester kyseliny 3-(4-fluor-2-nitroanilino)thiofen-4-karboxylové

Hydrochlorid 3-karbomethoxy-4-aminothiofenu [J. Am. Chem. Soc. **68**, 2232 (1946)] [48,5 g, 0,25 molu] byl rozpuštěn v minimálním množství vody, k roztoku přidán nasycený roztok kyselého uhličitanu sodného a ether, a směs třepána. Etherický podíl byl oddělen, vysušen bezvodým síranem hořečnatým, sušidlo odfiltrováno a rozpouštědlo odpařeno. Získaný olejovitý odparek byl rozpuštěn v dimethylsulfoxidu (DMSO) (100

mililitrů); lze ho též rozpustit v dimethylformamidu (DMF) nebo ve 2-methoxyethanolu, ale DMSO je nejvýhodnější. Roztok byl zahřát na 100 °C a za míchání, v atmosféře dusíku, přidán 2,5-difluornitrobenzen (40 g, 0,25 molu) a triethylamin (35 ml). Reakční směs byla zahřívána za uvedených podmínek jednu hodinu (za refluxování), pak byl přidán triethylamin (35 ml) a směs zahřívána za míchání a pod dusíkem dalších 40 hodin.

Po ochlazení byla reakční směs za míchání nalita do směsi nasyceného vodného roztoku chloridu sodného (1,5 litru) s ethylacetátem. Dvoufázová směs byla zfiltrována, organický podíl oddělen, promyt nasyceným roztokem soli, vysušen bezvodým síranem hořečnatým, sušidlo odfiltrováno a rozpouštědlo oddestilováno. Hnědý gumovitý odparek byl rozpuštěn v minimálním množství ethylacetátu, roztok zfiltrován pomocí vakuu přes vrstvu silikagelu značky „Florisol“ (chráněná obchodní značka) umístěnou ve filtrační nálevce s porézní vložkou, silikagel promyt ethylacetátem do odstranění veškerého produktu, filtráty spojeny a rozpouštědlo odpařeno. Olejovitý odparek byl rozpuštěn v chladném ethanolu (250 ml) a roztok ponechán stát 24 hodin při 0 °C. Vyloučený červenooranžově zbarvený krystalický produkt obsahoval někdy stopy hnědé dehtovité nečistoty; bylo zjištěno, že tuto nečistotu lze oddělit rozmícháním produktu s trochou ethylacetátu. Takto získaná krystalická látka byla odfiltrována, promyta ethanolem, pak petroletherem o teplotě varu 40 až 60 °C a vysušena ve vakuu. Byl získán methylester kyseliny 3-(4-fluor-2-nitroanilino)thiofen-4-karboxylové ve formě krystalické látky o t. t. 164 °C.

(b)

Methylester kyseliny 3-(2-nitro-4-trifluormethylanilino)thiofen-4-karboxylové.

Uvedená sloučenina byla připravena podobným způsobem jak bylo popsáno výše v příkladu 3(a). T. t. 175 °C (ethanol).

(c)

2-(4-fluor-2-nitroanilino)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiofen-3-nitril.

Do bezvodého DMSO (20 ml) byl vnesen 2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiofen-3-nitril (3,6 g, 0,02 molu) a 2,5-difluornitrobenzen (3,2 g, 0,02 molu) a směs zahřívána za míchání na olejové lázni. Když teplota směsi dosáhla 60 °C, byl přidán uhlíčitán draselný (2,76 g, 0,02 molu) a směs míchána 5 hodin při 100 °C. Reakční směs byla nalita do ledové vody, roztok okyselen a vytřepán methylenchloridem. Organické extrakty byly spojeny, promyty vodou, vysušeny síranem hořečnatým a rozpouštědlo oddestilováno ve vakuu. Byl získán v nad-

pisu uvedený nitril o t. t. 137 až 139 °C (ethylacetát).

Podobným způsobem, za užití 2-amino-5-ethylthiofen-3-nitrilu jako výchozí látky, byly připraveny následující sloučeniny:

(d)

Ethyl-2-(4-fluor-2-nitroanilino)-thiofen-3-nitril.

(e)

5-ethyl-2-(4-methoxy-2-nitroanilino)-thiofen-3-nitril.

(f)

5-ethyl-2-(4-methylthio-2-nitroanilino)-thiofen-3-nitril.

(g)

5-ethyl-2-(2-nitro-4-trifluormethylanilino)-thiofen-3-nitril.

Příklad 4

(a) 3-(4-chlor-2-nitroanilino)-2,5-dihydrothiofen-4-nitril

V tříhrdlé baňce (obsahu 500 ml), opatřené Dean-Starkovým nástavcem pro azeotropní oddestilování vody, byl ve vroucím toluenu (asi 200 ml) rozpuštěn 3-kyantetrahydrothiofen-4-on (viz holandská patentová přihláška 66 04742) (38,1 g, 0,25 molu) a 4-chlor-2-nitroanilin (51,8 g, 0,28 molu). K roztoku bylo přidáno několik kapek bortrifluorid-etherátu a směs byla zahřívána 4 hodiny k varu za současného oddestilování vznikající vody.

Reakční směs byla ochlazená a vyloučená pevná hnědá látka odfiltrována. Surový produkt byl překrystalizován z absolutního ethanolu, za užití aktivního uhlí k odbarvení roztoku. Vyloučená oranžově zbarvená krystalická látka byla odfiltrována, promyta ethanolem a vysušena ve vakuu při 50 °C. Takto získaný 3-(4-chlor-2-nitroanilino)-2,5-dihydrothiofen-4-nitril měl t. t. 154 až 155 °C.

(b)

3-(4-methylthio-2-nitroanilino)-2,5-dihydrothiofen-4-nitril.

Uvedená sloučenina byla získána podobným způsobem, jak bylo popsáno výše v příkladu 4(a). T. t. 141 až 142 °C (ethanol).

(c)

4-(4-fluor-2-nitroanilino)-2-ethyl-5-dihydrothiofen-3-nitril.

Příklad 5

(a) 3-(4-chlor-2-nitroanilino)thiofen-4-nitril

Roztok 3-(4-chlor-2-nitroanilino)-2,5-di-

hydrothiofen-4-nitrilu (14,09 g, 0,05 molu) v xylenu (150 ml) byl přidán k roztoku chloranilu (12,3 g, 0,05 molu) v horkém xylenu (100 ml) a směs byla zahřívána 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení byl xylen oddestilován za sníženého tlaku a červenohnědě zbarvený pevný cihlově červený produkt byl překrystalizován z vroucího methanolu; vyloučený krystalický, červeně zbarvený 3-(4-chlor-2-nitroanilino)thiofen-4-nitril byl odfiltrován, promyt methanolem a vysušen ve vakuu při 50 °C. T. t. 214 °C.

(b)
3-(4-methylthio-2-nitroanilino)thiofen-4-nitril byl připraven podobným způsobem; t. t. 167 až 169 °C (methanol).

(c)
4-(4-fluor-2-nitroanilino)-2-ethylthiofen-3-nitril.

Příklad 5

(a) Ethylester kyseliny 2-(2-aminoanilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové

Roztok ethylesteru kyseliny 5-ethyl-2-(2-nitroanilino)thiofen-3-karboxylové (20,7 g) v ethanolu (150 ml) byl katalyticky redukován vodíkem při tlaku 4 atmosfér (60 p. s. i.) v přítomnosti 10% paládia na aktivním uhlí (2,0 g). Katalyzátor byl odfiltrován a rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku. Získaný ethylester kyseliny 2-(2-aminoanilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové měl t. t. 50 až 52 °C (hexan).

Podobným způsobem byly připraveny následující sloučeniny:

(b)
Ethylester kyseliny 2-(2-amino-4-fluor-anilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové.
T. t. 82 až 84 °C (hexan).

(c)
Ethylester kyseliny 2-(2-amino-3,5-difluor-anilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové.
T. t. 106 °C (ethanol).

(d)
Ethylester kyseliny 2-(2-amino-5-fluor-anilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové.
T. t. 100 až 101 °C (ethanol).

(e)
Ethylester kyseliny 2-(2-amino-4-chlor-anilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové.
T. t. 119 až 121 °C (ethanol).

(f)
Ethylester kyseliny 2-(2,4-diaminoanilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové.
T. t. 152 až 155 °C (hexan).

(g)
Ethylester kyseliny 2-(2-amino-4-trifluor-methylanilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové.

(h)
Ethylester kyseliny 2-(2-amino-5-methyl-anilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové.

(i)
Ethylester kyseliny 2-(4-difluormethyl-2-nitroanilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové.

(j)
Methylester kyseliny 2-(2-amino-4-N,N-dimethylsulfonamidoanilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové.

(k)
Methylester kyseliny 2-(2-amino-4-methoxy-anilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové.

(l)
Ethylester kyseliny 2-(2-amino-4-fluor-anilino)-4,5,6,7-tetrahydrobenza[b]-thiofen-3-karboxylové.

(m)
Ethylester kyseliny 2-(2-amino-4-fluor-anilino)thiofen-3-karboxylové.

(n)
Ethylester kyseliny 2-(2-amino-4-methylthioanilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové.

(o)
Methylester kyseliny 3-(2-aminoanilino)-thiofen-2-karboxylové.
T. t. 102 °C. Uvedená sloučenina byla připravena redukcí methylesteru kyseliny 3-(2-nitroanilino)thiofen-2-karboxylové.

(p)
Methylester kyseliny 3-(2-amino-4-fluor-anilino)thiofen-2-karboxylové.
Uvedená sloučenina byla připravena podobně redukcí methylesteru kyseliny 3-(4-fluor-2-nitroanilino)thiofen-2-karboxylové.

(q)
Methylester kyseliny 3-(2-amino-4-chlor-anilino)thiofen-2-karboxylové.

(r)
Methylester kyseliny 2-(2-amino-4-fluor-anilino)-5-methylthiofen-3-karboxylové.
T. t. 116 až 118 °C.

(s)
Ethylester kyseliny 5-isopropyl-2-(4-fluor-2-aminoanilino)thiofen-3-karboxylové.

(t)

Ethylester kyseliny 5-n-hexyl-2-(4-fluor-2-aminoanilino)thiofen-3-karboxylové.

(u)

Ethylester kyseliny 4-methyl-2-(4-fluor-2-aminoanilino)thiofen-3-karboxylové.

(v)

Ethylester kyseliny 4-methyl-5-ethyl-2-(4-fluor-2-aminoanilino)thiofen-3-karboxylové.

(w)

Kyselina 2-(2-aminoanilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylová.

Roztok kyseliny 5-ethyl-2-(2-nitroanilino)-thiofen-3-karboxylové (8,0 g, 0,027 molu) v ethanolu (150 ml) byl katalyticky hydrogenován vodíkem při tlaku 4 atmosfér v přítomnosti 10% paládia na aktivním uhlí (900 mg). Po odfiltrování katalyzátoru a oddestilování rozpouštědla za sníženého tlaku byla získána sloučenina uvedená v nadpisu.

(x)

Methylester kyseliny 5-ethyl-3-(2-amino-4-fluoranilino)thiofen-2-karboxylové.

Příklad 7

Ethylester kyseliny 2-(2-amino-4-nitroanilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové

Roztok ethylesteru kyseliny 2-(2,4-dinitroanilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové (0,5 gramu) ve směsi 6 N amoniaku (25 ml) s ethanolom (10 ml) byl za míchání zahříván k varu a do směsi byl po dobu 2 hodin uváděn sirovodík. Po ochlazení reakční směsi na teplotu laboratoře se vyloučil ethylester kyseliny 2-(2-amino-4-nitroanilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové ve formě žluté sraženiny, která byla odfiltrována, promyta vodou a vysušena ve vakuu. T. t. 174 až 176 °C (ethylacetát).

Příklad 8

Ethylester kyseliny 2-(2-amino-4-bromanilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové

Ethylester kyseliny 2-(4-brom-2-nitroanilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové (0,4 g, 0,001 molu) byl vnesen do suspenze práškového zinku (0,4 g) v roztoku chloridu amonného (0,4 g) ve vodě (10 ml), a směs byla smíchána 24 hodin při 50 °C. Reakční směs byla zfiltrována, pevný podíl promyt postupně vodou a ethylacetátem, organická vrstva oddělena, promyta vodou a vysušena síranem hořečnatým. Po oddestilování rozpouštědla byl získán v nadpisu uvedený ester.

Příklad 9

(a) Methylester kyseliny 3-(2-aminoanilino)-2,5-dihydrothiofen-4-karboxylové

Ve vroucím ethanolu (500 ml) byl rozpuštěn 3-karbmethoxytetrahydrothiofen-4-on (48,06 g, 0,3 molu) a o-fenylendiamin (32,4 gramu, 0,3 molu), k roztoku přidáno několik kapek kyseliny octové a směs zahřívána 4 hodiny k varu pod zpětným chladičem v atmosféře dusíku. Po ochlazení reakční směsi se vyloučila krystalická látka, která byla odfiltrována, promyta absolutním ethanolom a vysušena ve vakuu. Po rozpuštění suraového produktu v absolutním ethanolu a odbarvení roztoku aktivním uhlím byl získán žlutý roztok, ze kterého vykrystalizoval produkt v bezbarvých jehličkách. Vyloučený methylester kyseliny 3-(2-aminoanilino)-2,5-dihydrothiofen-4-karboxylové byl odfiltrován, promyt ethanolom a vysušen ve vakuu; t. t. 101 °C.

(b)

Methylester 3-(2-amino-4,5-dichloranilino)-2,5-dihydrothiofen-3-karboxylové kyseliny.

Uvedená sloučenina byla získána podobným způsobem, jak byl popsán v příkladu 9(a); t. t. 162 °C.

Příklad 10

(a) Methylester kyseliny 3-(2-aminoanilino)thiofen-4-karboxylové

Směs methylesteru kyseliny 3-(2-aminoanilino)-2,5-dihydrothiofen-4-karboxylové (25,03 g, 0,1 molu) a chloranilu (24,6 g, 0,1 molu) byla zahřívána dvě hodiny k varu pod zpětným chladičem v xylenu (900 ml). Rozpouštědlo bylo oddestilováno za sníženého tlaku, tmavě hnědý odparek rozetřen s ethylacetátem a získaný světle hnědý produkt byl odfiltrován, promyt ethylacetátem a vysušen ve vakuu. Byl získán methylester kyseliny 3-(2-aminoanilino)thiofen-4-karboxylové o teplotě tání 120 až 122 °C.

(b)

Methylester kyseliny 3-(2-amino-4,5-dichloranilino)thiofen-4-karboxylové.

Byl připraven podobným způsobem; t. t. 162 až 163 °C.

Příklad 11

Methylester kyseliny 3-(2-aminoanilino)thiofen-4-karboxylové

Do baňky, obsahující suspenzi paládiového katalyzátoru na aktivním uhlí (5%, 200 miligramů) v cyklohexanu (nebo v norbor-

nadienu, nebo v norbornylenu) (50 ml), byl vnesen methylester kyseliny 3-(2-aminoanilino)-2,5-dihydrothiofen-4-karboxylové (2,5 gramu, 0,001 molu) a reakční směs byla za míchání zahřívána 4 hodiny k varu pod zpětným chladičem; průběh reakce byl sledován tentovrstevnou chromatografií.

Reakční směs byla ochlazená, rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku a tmavě hnědý olejovitý odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu „Florisil“ za užití chloroformu k eluci látek. Byl získán v nadpise uvedený ester ve formě oranžově zbarvené látky o t. t. 120 až 122 °C.

Příklad 12

(a) 3-(2-amino-5-trifluormethylanilino)-2,5-dihydrothiofen-4-nitril

4-trifluormethyl-n-fenylendiamin (24 g, 0,136 molu) a 3-keto-2,5-dihydrothiofen-4-nitril (17,3 g, 0,136 molu) byly rozpuštěny ve 200 ml teplého ethanolu, k roztoku byla přidána kyselina octová (3 ml) a směs byla zahřívána 24 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení roztoku se vyloučila žádaná látka ve formě bezbarvých krystalků, které byly odfiltrovány a spojeny s dalším podílem, který se vyloučil po zahuštění filtrátu na malý objem a po ochlazení. T. t. 189 °C.

(b)
3-(2-amino-5-chloranilino)-2,5-dihydrothiofen-4-nitril.
Byl připraven podobným způsobem; t. t. 164 až 165 °C.

(c)
3-(2-aminoanilino)-2,5-dihydrothiofen-4-nitril.

3-keto-4-kyan-tetrahydrothiofen (80 g, 0,629 molu) a o-fenylendiamin (68 g, 0,629 molu) byly za zahřátí rozpuštěny v 1,5 litru technického denaturovaného ethanolu. K roztoku byla přidána ledová kyselina octová (3 ml) a směs byla zahřívána za mechanického míchání 24 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení roztoku se vyloučila žádaná látka, která byla odfiltrována a vysušena. T. t. 163 °C.

Příklad 13

(a) 10-amino-7-chlor-4H-thieno[3,4-b]-[1,5]benzodiazepin

Roztok 3-(4-chlor-2-nitroanilino)thiofen-4-nitrilu (17,18 g, 0,06 molu) ve směsi ethanolu (300 ml) s ethylacetátem (100 ml) byl hydrogenován v přítomnosti paládiuma na aktivním uhlí jako katalyzátoru (3,5 g, 10%) v Parrově hydrogenačním přístroji. Po dvou hodinách byla reakce skončena, katalyzátor byl odfiltrován a rozpouštědlo oddesti-

lováno za sníženého tlaku. Byl získán 3-(4-chlor-2-aminoanilino)thiofen-4-nitril.

Posléze uvedený, světle hnědý zbarvený produkt byl rozpuštěn v tříhrdlé baňce (obsahu 500 ml) v absolutním ethanolu, k roztoku byla opatrně za míchání přikapána koncentrovaná kyselina chlorovodíková (12 mililitrů) a směs byla zahřívána asi 24 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs byla ochlazená a k roztoku byl přikapán roztok hydroxidu sodného (10%, 60 mililitrů) až do slabě alkalické reakce. Během alkalizace se vylučovala sraženina světle žlutohnědý zbarveného 10-amino-7-chlor-4H-thieno[3,4-b]-[1,5]benzodiazepinu, která byla odfiltrována, promyta vodou a vysušena ve vakuu při 50 °C. T. t. 239 až 240 °Celsia.

Podobně byly připraveny následující sloučeniny:

(b)
10-amino-7-methylthio-4H-thieno[3,4-b]-[1,5]benzodiazepin.
T. t. 195 až 197 °C.

(c)
12-amino-9-fluor-6H-1,2,3,4-tetrahydrobenzothieno[2,3-b]-[1,5]benzodiazepin.

(d)
10-amino-2-ethyl-7-fluor-4H-thieno[2,3-b]-[1,5]benzodiazepin.

(e)
10-amino-2-ethyl-7-methoxy-4H-thieno[2,3-b]-[1,5]benzodiazepin.

(f)
10-amino-2-ethyl-7-methylthio-4H-thieno[2,3-b]-[1,5]benzodiazepin.

(g)
10-amino-2-ethyl-7-trifluormethyl-4H-thieno[2,3-b]-[1,5]benzodiazepin.

(h)
10-amino-1-ethyl-7-fluor-4H-thieno[3,4-b]-[1,5]benzodiazepin.

Příklad 14

(a) Hydrochlorid 10-amino-4H-2,5-dihydrothieno[3,4-b]-[1,5]benzodiazepin

3-(2-aminoanilino)-2,5-dihydrothiofen-4-nitril (84,5 g, 0,39 molu) byl za mechanického míchání vnesen do horkého denaturovaného technického ethanolu (1,5 litru, ke vzniklé suspenzi byla přikapána koncentrovaná kyselina chlorovodíková (57 ml, 0,66 molu) a směs zahřívána za míchání 1 hodinu k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se vyloučil pevný produkt, který

byl odfiltrován, promyt trochou technického ethanolu, pak petroletherem o teplotě varu 40 až 60 °C a vysušen ve vakuu při 50 °C. Získaný hydrochlorid 10-amino-4H-2,5-dihydrothieno[3,4-b][1,5]benzodiazepinu měl t. t. 292 °C (za rozkladu).

(b)

10-amino-4H-2,5-dihydrothieno[3,4-b][1,5]-benzodiazepin.

Hydrochlorid připravený shora uvedeným způsobem (a) (54,5 g) byl za míchání vnesen do 1 litru chloroformu a k suspenzi přidáno v jedné dávce 500 ml 10% (váha/objem) roztoku hydroxidu sodného. Suspenze byla míchána dvě hodiny, přičemž byla získána v nadpisu uvedená sloučenina ve formě bezbarvé pevné látky. Volná báze byla odfiltrována, promyta vodou, ethanolom a etherem, a vysušena ve vakuu; t. t. 240 až 250 °C (za rozkladu).

(c)

9,10-dihydro-4H-2,5-dihydrothieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

Roztok methylesteru kyseliny 3-(2-aminoanilino)-2,5-dihydrothiofen-4-karboxylové (0,5 g, 0,002 molu) v bezvodém DMSO (2 ml) byl při teplotě 90 °C, v atmosféře dusíku, přidán k disperzi hydridu sodného 50% váha/objem suspenze v minerálním oleji, 300 miligramů v bezvodém DMSO. Když ustal vývoj plynů, byl roztok míchán ještě dvě další hodiny a pak nalit do 300 ml směsi solanky s ledem. Roztok byl vytřepán ethylacetátem, extrakt vysušen bezvodým síranem hořečnatým, sušidlo odfiltrováno a filtrát zahuštěn na malý objem. K suspenzi byl přidán ether, pevná látka odfiltrována, filtrát odpařen k suchu a odparek rozmíchán s chloroformem. Byl získán 9,10-dihydro-4H-2,5-dihydrothieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on ve formě žlutě zbarvené látky o t. t. 210 °C (za rozkladu).

Příklad 15

(a) 10-amino-4H-2,5-dihydrothieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin

3-kyantetrahydrothiofen-4-on (80 g, 0,629 molu) a o-fenylendiamin (68 g, 0,629 molu) byly za míchání a zahřívání k varu pod zpětným chladičem rozpuštěny v 1,5 litru technického denaturovaného ethanolu, k roztoku byla přidána kyselina octová (3 ml) a směs zahřívána za míchání 5 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení byla k roztoku za míchání opatrně přidána koncentrovaná kyselina chlorovodíková (92 ml, 1,08 molu) a roztok zahříván jednu hodinu k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení byl k roztoku hydrochloridu za míchání přikapán 10% (váha/objem) roztok hydro-

xidu sodného (500 ml), přičemž byla teplota směsi udržována pod 40 °C. Směs byla míchána jednu hodinu, vyloučená látka odfiltrována, promyta vodou, ethanolom, acetonem a etherem a vysušena ve vakuu. Byl získán v nadpisu uvedený produkt o t. t. 230 až 240 °C (za rozkladu).

(b)

10-amino-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin.

Shora uvedeným způsobem získaný 10-amino-4H-dihydrothieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin (43 g, 0,198 molu) byl za mechanického míchání vnesen do vroucího xylenu (1 litr), k suspenzi přidán chloranil (49 g) a směs zahřívána za míchání 2 až 6 hodin k varu pod zpětným chladičem.

Reakční směs byla nechána stát přes noc při teplotě laboratoře, pak byla suspenze zfiltrována, pevný podíl na filtru promýván xylenem tak dlouho, až byla promývací kapalina bezbarvá, a pak ve filtrační nálevce vysušen. Vysušený černě zbarvený produkt byl vnesen do horké vody (200 ml), k suspenzi přidán 5 M roztok kyseliny chlorovodíkové (36 ml) a vzniklý červený roztok zahříván 10 minut k varu.

Roztok byl zfiltrován, dehtovitý zbytek na filtru byl extrahován roztokem dalších 36 ml 5 M kyseliny chlorovodíkové ve vodě (200 mililitrů) a směs znovu zfiltrována. Spojené horké filtráty byly přikapány k ledem chlazenému roztoku hydroxidu sodného (14,4 g, 0,36 molu) ve vodě (100 ml) takovou rychlostí, aby teplota směsi nepřestoupila 40 °C. Roztok byl 1 hodinu míchán, vyloučený produkt odfiltrován, promyt vodou a vysušen ve vakuu při 50 °C. Získaný 10-amino-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin měl t. t. 190 °C (za rozkladu).

Příklad 16

(a) 10-amino-6-trifluormethyl-4H-2,5-dihydrothieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin

3-(2-amino-5-trifluormethylanilino)-4-kyan-2,5-dihydrothiofen (10,5 g, 0,0368 molu) byl za zahřívání rozpuštěn v technickém denaturovaném ethanolu (100 ml), k roztoku za míchání opatrně přidána koncentrovaná kyselina chlorovodíková (3,2 ml, 0,0368 molu), a vzniklý červeně zbarvený roztok zahříván 1 hodinu k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs byla ochlazená, k roztoku za míchání přikapán roztok hydroxidu sodného (1,6 g) ve vodě (10 ml) při teplotě pod 40 °C a vyloučený amidin byl odfiltrován, promyt vodou, ethanolom a petroletherem o teplotě varu 40 až 60 °C a vysušen ve vakuu při 50 °C. Filtrát byl zředěn přebytkem vody a vyloučený další podíl produktu byl odfiltrován, vysušen a spojen s prvním podílem. Takto získaný v

nadpisu uvedený produkt měl t. t. 200 až 210 °C (za rozkladu).

(b)

10-amino-6-chlor-4H-2,5-dihydrothieno-
[3,4-b][1,5]benzodiazepin

byl připraven podobným způsobem.

Příklad 17

Produkty získané způsobem popsaným v příkladech 16(a) a 16(b) byly „aromatizovány“ způsobem popsaným v příkladu 15-(b) a byly získány

(a)

10-amino-6-trifluormethyl-4H-thieno-
[3,4-b][1,5]benzodiazepin,
t. t. 178 °C (za rozkladu), a

(b)

10-amino-6-chlor-4H-thieno[3,4-b][1,5]-
benzodiazepin.

Příklad 18

(a) 9,10-dihydro-2-ethyl-4H-thieno-
[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on

K roztoku sodné soli methylsulfinylového karbaniontu, připravenému zahříváním hydridu sodného (7,2 g, 0,15 molu) v bezvodém dimethylsulfoxidu (100 ml) na 70 °C za míchání až do skončení vývoje plynu, byl přidán roztok ethylesteru kyseliny 2-(2-amino-anilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové (14,5 gramu, 0,05 molu) v bezvodém dimethylsulfoxidu (50 ml) a směs byla míchána 15 minut. Roztok byl nalit do ledové vody (600 ml), směs míchána 15 minut, vyloučený produkt odfiltrován, promyt dobře vodou, vysušen, promyt tetrachlormethanem a vysušen ve vakuu při 60 °C. Byl získán 9-10-dihydro-2-ethyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin o teplotě tání 218 až 220 °C (chloroform).

(b)

2-ethyl-7-fluor-9,10-dihydro-4H-thieno-
[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

Uvedená sloučenina byla připravena podobným způsobem za užití ethylesteru kyseliny 2-(2-amino-4-fluoranilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové jako výchozí látky. Po překrystalizování z ethanolu měla t. t. 210 až 212 °C.

Podobně byly způsobem popsaným v příkladu 18(a) připraveny následující sloučeniny. U každé sloučeniny je uveden výchozí substituovaný thiofen, teplota tání v nadpisu uvedené sloučeniny a rozpouštědlo použité k jejímu překrystalizování.

(c)

6,8-difluor-9,10-dihydro-2-ethyl-4H-
-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

Ethylester kyseliny 2-(2-amino-3,5-difluor-anilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové, t. t. 230 až 323 °C (chloroform).

(d)

9,10-dihydro-2-ethyl-6-fluor-4H-thieno-
[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

Ethylester kyseliny 2-(2-amino-5-fluoranilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové, t. t. 255 až 257 °C (ethylacetát).

(e)

7-chlor-9,10-dihydro-2-ethyl-4H-thieno-
[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

Ethylester kyseliny 2-(2-amino-4-chlor-anilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové, t. t. 216 až 218 °C (ethylacetát).

(f)

7-amino-9,10-dihydro-2-ethyl-4H-thieno-
[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

Ethylester kyseliny 2-(2,4-diaminoanilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové, t. t. 230 °C (za rozkladu) (chloroform/methanol).

(g)

9,10-dihydro-2-ethyl-6-methyl-4H-thieno-
[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

Ethylester kyseliny 2-(2-amino-5-methyl-anilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové, t. t. 205 až 207 °C (ethylacetát).

(h)

9,10-dihydro-7,N,N-dimethylsulfonamido-
-2-ethyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzo-
diazepin-10-on.

Methylester kyseliny 2-(2-amino-4,N,N-dimethylsulfonamidoanilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové, t. t. 258 až 260 °C (ethylacetát).

(i)

9,10-dihydro-2-ethyl-7-nitro-4H-thieno-
[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

Ethylester kyseliny 2-(2-amino-4-nitro-anilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové, t. t. 264 až 266 °C (ethylacetát).

(j)

9,10-dihydro-7-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]-
benzodiazepin-10-on.

Ethylester kyseliny 2-(2-amino-4-fluor-anilino)thiofen-3-karboxylové, t. t. 235 až 240 °C (tetrachlormethan/hexan).

(k)

9-fluor-6H-1,2,3,4,11,12-hexahydrobenzo-
thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-12-on.

Ethylester kyseliny 2-(2-amino-4-fluor-

anilino)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiofen-3-karboxylové, t. t. 238 °C (ethylacetát).

(l)

9,10-dihydro-2-ethyl-7-trifluormethyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

Ethylester kyseliny 2-(2-amino-4-trifluormethylanilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové.

(m)

9,10-dihydro-2-ethyl-7-methoxy-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

Ethylester kyseliny 2-(2-amino-4-methoxyanilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové.

(n)

9,10-dihydro-2-ethyl-7-methylthio-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

Ethylester kyseliny 2-(2-amino-4-methylthioanilino)-5-ethylthiofen-3-karboxylové.

(o)

6,7-difluor-9,10-dihydro-2-ethyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

Ethylester kyseliny 5-ethyl-2-(4,5-difluor-2-nitroanilino)thiofen-3-karboxylové, t. t. 290 °C.

(p)

9,10-dihydro-7-fluor-2-fenyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

T. t. 250 až 252 °C (za rozkladu) (ethylacetát).

(q)

9,10-dihydro-7-fluor-2-methyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

T. t. 250 až 252 °C (ethylacetát).

(r)

9,10-dihydro-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

Methylester kyseliny 3-(2-aminoanilino)thiofen-2-karboxylové, t. t. 228 °C (tetrachlormethan).

(s)

9,10-dihydro-7-fluor-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

Methylester kyseliny 3-(2-amino-4-fluoranilino)thiofen-2-karboxylové, t. t. 225 až 230 °C (ethylacetát).

(t)

7-chlor-9,10-dihydro-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

Methylester kyseliny 3-(2-amino-4-chloranilino)thiofen-2-karboxylové, t. t. 255 až 256 °C (ethylacetát).

(u)

9,10-dihydro-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

Teplota tání 233 až 234 °C.

(v)

9,10-dihydro-7-fluor-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

Teplota tání 238 °C (za rozkladu).

(w)

6,7-dichlor-9,10-dihydro-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

Teplota tání 284 až 287 °C.

(x)

2-isopropyl-7-fluor-9,10-dihydro-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

(y)

2-n-hexyl-7-fluor-9,10-dihydro-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

(z)

1-methyl-7-fluor-9,10-dihydro-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

(aa)

1-methyl-2-ethyl-7-fluor-9,10-dihydro-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

(bb)

2-ethyl-7-fluor-9,10-dihydro-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

(cc)

2-ethyl-9,10-dihydro-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

Kyselina 5-ethyl-2-(2-aminoanilino)thiofen-3-karboxylová byla rozpuštěna v tetrahydrofuranu (předestilovaném z hydridu lithno-hlinitého) (200 ml) a k roztoku přidán pevný dicyklohexylkarbodiimid (5,7 g, 0,027 molu). Směs byla míchána 16 hodin v atmosféře dusíku, vyloučená látka odfiltrována a filtrát odpařen k suchu. Po překrystalizování odparku z vroucího tetrachlormethanu byl získán 2-ethyl-9,10-dihydro-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on o teplotě tání 218 až 220 °C (chloroform).

Příklad 19

(a) 7-chlor-9,10-dihydro-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on

10-amino-7-chlor-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin (4 g, 0,15 molu) byl rozpuštěn v minimálním množství vody (100 ml), k roztoku byl přidán roztok uhličitanu draselného (13,0 g) ve vodě (20 ml), vyloučený amidin rozpuštěn přidáním ethanolu (40 mililitrů) a reakční směs zahřívána 17 ho-

din k varu pod zpětným chladičem; během poslední hodiny uvedené reakční doby byl pomalu oddestilován ethanol.

Reakční směs byla ponechána zchladnout, přidán ethylacetát a ke směsi přikapána koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do slabě kyselé reakce. Vodná fáze byla vytřepána ethylacetátem, organický extrakt vysušen bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku. Světle hnědý zbarvený odparek byl rozmíchán s etherem, produkt odfiltrován a vysušen ve vakuu při 50 °C. Byl získán 7-chlor-9,10-dihydro-4H-thieno[3,4-b][1,5]-benzodiazepin-10-on ve formě žluté látky o t. t. 212 až 213 °C.

Způsobem popsaným v příkladu 19(a) byly hydrolyzou příslušných amidinů připraveny následující amidy:

- (b)
9,10-dihydro-4H-thieno[3,4-b][1,5]-benzodiazepin-10-on.
Teplota tání 234 °C (za rozkladu).
- (c)
9,10-dihydro-7-methylthio-4H-thieno[3,4-b][1,5]-benzodiazepin-10-on.
Teplota tání 234 °C (za rozkladu).
- (d)
9,10-dihydro-6-trifluormethyl-4H-thieno[3,4-b][1,5]-benzodiazepin-10-on.
Teplota tání 213 °C.
- (e)
9,10-dihydro-2-ethyl-7-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepin-10-on.
Teplota tání 211 °C.
- (f)
9,10-dihydro-2-ethyl-7-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepin-10-on.
- (g)
9,10-dihydro-2-ethyl-7-methylthio-4H-thieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepin-10-on.
- (h)
9,10-dihydro-2-ethyl-7-trifluormethyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepin-10-on.
- (i)
9-fluor-6H-1,2,3,4,11,12-hexahydrobenzo-thieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepin-10-on.
- (j)
9,10-dihydro-2-ethyl-6-trifluormethyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepin-10-on.
- (k)
1-ethyl-7-fluor-4H-thieno[3,4-b][1,5]-benzodiazepin-10-on.

Příklad 20

9,10-dihydro-4H-thieno[3,4-b][1,5]-benzodiazepin-10-on

Roztok 9,10-dihydro-4H-2,5-dihydrothieno[3,4-b][1,5]-benzodiazepin-10-onu (0,33 gramu) v cyklohexanu (nebo v norbornadienu nebo v norbornylenu) byl za míchání zahříván k varu pod zpětným chladičem v přítomnosti paládia na aktivním uhlí jako katalyzátoru (0,1 g, 5%). Průběh reakce byl sledován tenkovrstevnou chromatografií.

Po skončení reakce byla reakční směs ochlazená, katalyzátor odfiltrován a rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku. Tmavě hnědý zbarvený odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu „Florisil“ za užití směsi chloroformu s 5 % methanolu k eluci látek. Byl získán 9,10-dihydro-4H-thieno[3,4-b][1,5]-benzodiazepin-10-on ve formě světle hnědé látky o t. t. 230 až 232 °C.

Příklad 21

7-N-acetylamino-9,10-dihydro-2-ethyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepin-10-on

K suspenzi 7-amino-9,10-dihydro-2-ethyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepin-10-onu (100 mg) ve směsi methylenchloridu (5 ml) s triethylaminem (0,1 ml) byl přidán acetanhydrid (10,1 ml) a reakční směs míchána 18 hodin. Vyloučená látka byla odfiltrována, promyta vodou a vysušena ve vakuu při 60 °C. Byl získán v nadpisu uvedený acetylderivát o t. t. 264 °C.

Příklad 22

3-chlor-9,10-dihydro-4H-thieno[3,4-b][1,5]-benzodiazepin-10-on

K roztoku 4H-thieno[3,4-b][1,5]-benzodiazepin-10-onu (4,32 g, 0,02 molu) v horkém dichlormethanu byl za míchání přidán N-chlorsukcinimid (3,0 g, 0,025 molu) a katalytické množství benzoylperoxidu, směs byla zahřívána 1 hodinu k varu pod zpětným chladičem a za horka zfiltrována. Modře zbarvený podíl na filtru byl promyt třikrát horkým ethanolem, ethanolické podíly byly spojeny s dichlormethanovým filtrátem a rozpouštědla oddestilována. Hnědý zbarvený odparek byl extrahován benzenem v Soxhletově aparátu, extrakt promyt roztokem uhličitanu draselného a vysušen. Po oddestilování rozpouštědla byl získán v nadpisu uvedený 3-chlorderivát ve formě světle žlutě zbarvené látky o t. t. 229 °C.

Příklad 23

1-acetyl-9,10-dihydro-2-ethyl-7-fluor-

-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on

K roztoku 9,10-dihydro-2-ethyl-7-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepinu (0,26 gramu, 0,001 molu) v acetylchloridu (3 ml) byl za míchání přidán chlorid cínčitý (2 kapky). Reakční směs byla zředěna benzenem (5 ml) a míchána 18 hodin při teplotě místnosti. Roztok byl zředěn vodou, směs vytřepána chloroformem, chloroformové extrakty promyty vodou, vysušeny bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku. Byl získán v nadpisu uvedený 1-acetylderivát, t. t. 215 až 218 °C (methanol/hexan).

Příklad 24

(a) 9,10-dihydro-2-ethyl-7-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-thion

9,10-dihydro-2-ethyl-7-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on (20 gramů, 0,076 molu) byl za míchání vnesen do roztoku siřníku fosforečného (17 g, 0,076 molu) v bezvodém pyridinu (400 ml). Roztok byl za míchání zahříván 1,5 hodiny k varu pod zpětným chladičem, pak nalit do směsi ledu s vodou, směs jednu hodinu míchána, vyloučený produkt odfiltrován, promyt chladnou vodou a vysušen. Po překrystalizování ze směsi ethanolu s vodou byl získán 9,10-dihydro-2-ethyl-7-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-thion ve formě bronově zbarvených destiček o t. t. 203 až 206 °Celsia

(b)
9,10-dihydro-2-ethyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-thion

Uvedená sloučenina byla připravena podobným způsobem, jak bylo popsáno v příkladu 24(a), za užití 9,10-dihydro-2-ethyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-onu jako výchozí látky. T. t. 233 až 236 °Celsia (ethanol—voda).

Podobným způsobem byly připraveny následující sloučeniny:

(c)
9,10-dihydro-2-ethyl-7-nitro-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-thion.

(d)
9,10-dihydro-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-thion.
Teplota tání 221 °C.

Ostatní amidy uvedené v příkladu 18 byly způsobem popsaným v příkladu 24(a) podobně převedeny na příslušné thioamidy. Ve všech případech byly identifikace a potvrzení struktury konečných produktů pro-

vedeny pomocí tenkovrstevné chromatografie a elementární analýzou.

Příklad 25

(a) 2-ethyl-6-fluor-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin

Směs 9,10-dihydro-2-ethyl-6-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-onu (0,4g), oxychloridu fosforečného (4 ml a N,N-dimethylanilinu (0,15 ml) byla zahřívána 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs byla odpařena za sníženého tlaku a odparek odpařen znovu dvakrát s xylemem. Surový imínchlorid byl rozpuštěn v absolutním dioxanu (1 ml), k roztoku přidán N-methylpiperazin (3 ml) a směs zahřívána 4 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Těkavé složky byly oddestilovány za sníženého tlaku, odparek roztřepán mezi vodný amoniak a ether a etherický podíl byl vytřepán 1 N kyselinou chlorovodíkovou. Kyselý extrakt byl zalkalizován 0,88 N amoniakem, vyloučený produkt vytřepán do etheru, etherický podíl promyt vodou, vysušen bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. Byl získán žádaný produkt o t. t. 175 až 177 °C (ethylacetát/hexan).

(b)
2-ethyl-7-fluor-10-(1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin

Byl připraven podobným způsobem. T. t. 138 až 140 °C (tetrachlormethan/hexan).

Příklad 26

(a) 2-ethyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin

K suspenzi 9,10-dihydro-2-ethyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-onu (2,4 g, 0,01 molu) v N-methylpiperazinu (10 ml) byl přidán roztok chloridu titaničitého (1,2 mililitru, 0,011 molu) v bezvodém anisolu (5 ml) a směs zahřívána za míchání 2 hodiny na 120 °C. Reakční směs nalita do směsi ledu s vodou a roztok třepán, dokud se nevyloučila šedobílá sraženina. Suspenze byla extrahována methylenchloridem, dokud byly výtřepky žlutě zbarvené. Spojené extrakty byly promyty vodou, vysušeny bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku. Žlutý odparek byl rozmíchán s etherem, produkt odfiltrován a překrystalizován z hexanu; t. t. 195 až 197 °C.

Volná báze byla převedena na příslušný maleinan; t. t. 186 až 188 °C (ethanol/ether).

(b)
2-ethyl-7-fluor-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin.

Uvedená sloučenina, t. t. 161 až 163 °C (hexan) byla připravena způsobem popsaným v příkladu 26(a) za užití 9,10-dihydro-2-ethyl-7-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepin-10-onu jako výchozí látky.

Analýza: pro $C_{18}H_{21}FN_4S$

vypočteno:

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

nalezeno:

62,99 % C, 5,87 % H, 16,06 % N, 6,67 % F, 9,32 % S.

Volná báze byla převedena na příslušný maleinan, t. t. 125 až 127 °C (ethanol-ether).

Pro $C_{22}H_{25}FN_4O_4S$

vypočteno:

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

nalezeno:

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

Způsobem podle příkladu 26(a) byly podobně připraveny níže uvedené benzodiazepiny. U každé sloučeniny je pod názvem uveden výchozí amid, teplota tání v nadpisu uvedené sloučeniny a rozpouštědlo použité pro překrystalizování produktu (uvedeno v závorkách).

{c}

2-ethyl-6-fluor-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin.

9,10-dihydro-2-ethyl-6-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on, t. t. 206 až 208 °C (hexan); maleinan, t. t. 125 až 127 °C (ethanol-ether).

{d}

6,8-difluor-2-ethyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin.

6,8-difluor-9,10-dihydro-2-ethyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on, t. t. 243 až 246 °C (tetrachlormethanhexan); maleinan, t. t. 122 až 124 °C (ethanol-ether).

{e}

7-chlor-2-ethyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin.

7-chlor-9,10-dihydro-2-ethyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on, t. t. 235 až 240 °C; maleinan, t. t. 119 až 121 °C (ethanol-ether).

{f}

2-ethyl-6-methyl-10-(4-methyl-1-pipera-

zinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin.

9,10-dihydro-2-ethyl-6-methyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on, t. t. 177 až 179 °C (dichlormethan/hexan).

{g}

7-N,N-dimethylsulfonamido-2-ethyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin.

9,10-dihydro-7-N,N-dimethylsulfonamido-2-ethyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on, t. t. 225 až 227 °C (ethylacetát/hexan).

{h}

7-fluor-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin.

9,10-dihydro-7-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on, t. t. 228 až 230 °C (dichlormethan/hexan).

{i}

9-fluor-12-(4-methyl-1-piperazinyl)-6H-1,2,3,4-tetrahydrobenzothieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin.

9-fluor-6H-1,2,3,4,11,12-hexahydrobenzothieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-12-on, t. t. 196 až 199 °C (dichlormethan/hexan).

{j}

7-fluor-2-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin.

7-fluor-2-methyl-9,10-dihydro-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on, t. t. 160 až 165 °C (za rozkladu) (ethylacetát/hexan).

{k}

7-fluor-2-fenyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin, dihydrochlorid.

Volná báze shora uvedeného chloridu byla připravena za užití 7-fluor-2-methyl-9,10-dihydro-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-onu jako výchozí látky. Báze byla poté převedena na hydrochlorid, t. t. 235 až 240 °C (za rozkladu) (methanol/hexan).

{l}

7-trifluormethyl-2-ethyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin.

7-trifluormethyl-2-ethyl-9,10-dihydro-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

{m}

10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin.

9,10-dihydro-4H-thieno[3,2-b][1,5]-benzodiazepin-10-on, 202 až 206 °C (tetrachlormethan).

(n)

7-fluor-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin.

7-fluor-9,10-dihydro-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin-10-on, t. t. 206 až 208 °C.

(o)

7-chlor-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin.

7-chlor-9,10-dihydro-4H-thieno[3,2-b]-benzodiazepin-10-on, t. t. 225 až 228 °C (chloroform).

(p)

7-chlor-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin.

7-chlor-9,10-dihydro-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on, t. t. 169 až 170 °C.

(q)

7-methylthio-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin.

(r)

101(4-methyl-1-piperazinyl)-7-trifluormethyl-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin.

6-trifluormethyl-9,10-dihydro-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on, t. t. 202 °C (tetrachlormethan/petrolether t. v. 40 až 60 °C).

(s)

3-chlor-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin.

[1,5]benzodiazepin-10-on.

(t)

10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin.

Teplota tání 200 až 201 °C.

(u)

7-fluor-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin.

Teplota tání 190,5 až 191,5 °C.

(v)

6,7-dichlor-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin.

Teplota tání 200 až 202 °C.

(w)

2-isopropyl-7-fluor-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin.

(x)

2-n-hexyl-7-fluor-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin.

(y)

1-methyl-7-fluor-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin.

(z)

1-methyl-2-ethyl-7-fluor-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin.

(aa)

6,7-difluor-2-ethyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin.

Teplota tání 172 °C (tetrachlormethan/hexan).

(bb)

7-fluor-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-ethyl-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin.

(cc)

2-ethyl-7-fluor-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin.

Příklad 27

Způsobem podle příkladu 26, ale za užití thioamidů vyrobených způsobem podle příkladu 24 místo uvedených amidů, byly připraveny benzodiazepiny specifikované v příkladech 26(a) až (cc).

Příklad 28

10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin

K roztoku 4H-2,5-dihydrothieno-[3,4-b]-[1,5]benzodiazepin-10-onu (10 g) v bezvodém anisolu (5 ml) byl přidán chlorid titanitý (0,04 ml) a N-methylpiperazin a směs byla za míchání zahřívána na 120 °C. Po 1,5 hodině byla reakční směs ochlazená, protřepána s ethylacetátem, ethylacetátový podíl oddělen a rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku při 70 °C. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu „Flarisil“ za užití směsi chloroformu s 5 % methanolu jako elučního činidla. Frakce obsahující žádaný produkt byly spojeny, rozpouštědla odpařena a odparek vysušen. Byla získána v nadpisu uvedená sloučenina ve formě žluté látky o t. t. 200 až 201 °C.

Příklad 29

10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin

V kulaté baňce obsahu 100 ml byl k roz-

toku 10-amino-4H-2,5-dihydro-thieno-[3,4-b][1,5]benzodiazepinu (2,17 g) v anisolu přidán N-methylpiperazin (10 ml) a ke směsi za míchání, při teplotě místnosti, pomalu přikapán komplex získaný přidáním chloridu titaničitého (2,6 ml) k anisolu (15 mililitrů). Po přidání komplexu byla reakční směs míchána a zahřívána na 120 °C v atmosféře dusíku přes noc. Průběh reakce byl sledován tenkovrstevnou chromatografií, která prokázala tvorbu aromatizovaného meziprojektu před vlastní kondenzací s N-methylpiperazinem. Reakční směs byla ochlazena, nalita do vody, vodný roztok zalkalizován zředěným roztokem hydroxidu sodného a vytřepán chloroformem. Organický extrakt byl promyt vodou, vysušen a rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku. Olejovitý odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu za užití chloroformu s 5 % methanolu jako elučního činidla a frakce obsahující žádanou látku byly spojeny a rozpouštědla odpařena.

Příklad 30

10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno-[3,4-b][1,5]benzodiazepin

K roztoku 10-amino-4H-thieno[3,4-b]-[1,5]benzodiazepinu (215 mg) v anisolu (1 ml) byl přidán N-methylpiperazin (2,5 ml) a ke směsi přikapán, za míchání, při teplotě místnosti a v atmosféře dusíku, komplex chloridu titaničitého (0,12 ml) s anisolem (1 ml). Reakční směs byla za míchání zahřívána na 110 °C přes noc v atmosféře dusíku.

Směs byla ochlazena, nalita do vody, roztok zalkalizován zředěným roztokem hydroxidu sodného a vytřepán chloroformem. Organický podíl byl oddělen, promyt vodou, vysušen a rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. Olejovitý odparek poskytl po chromatografii na sloupci silikagelu, za užití směsi chloroformu s 5 % methanolu k eluci látek, v nadpisu uvedenou sloučeninu ve formě světle žlutě zbarvené látky o t. t. 200 až 201 °C.

Podobně byly z příslušných 10-aminoderivátů připraveny benzodiazepiny specifikované v příkladech 26(a) až 26(cc), i když v mnoha případech byly výtěžky mimořádně nízké.

Příklad 31

(a) 10-(4-karboethoxy-1-piperazinyl)-2-ethyl-7-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin

K suspenzi 9,10-dihydro-2-ethyl-7-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-onu (2,6 g, 0,01 molu) ve směsi anisolu (5 ml), toluenu (10 ml) i N-ethoxyktrbonyl-piperazinu (9,6 g, 0,06 molu) byl přidán roz-

tok chloridu titaničitého (1,2 ml, 0,011 molu) v bezvodém anisolu (5 ml) a toluenu (10 ml). Reakční směs byla zahřívána 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem a pak nalita do směsi ledu s vodou (200 ml). Vodný roztok byl vytřepán methylenchloridem, organický extrakt promyt vodou, vysušen bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo oddestilováno. Gumovitý odparek (5 g) poskytl po rozetření s etherem a odfiltrováním pevné látky žádaný produkt ve formě žluté látky o b. t. 168 až 171 °C (dichlormethan/hexan); maleinan, t. t. 149 až 151 °C (ethanol-ethylether).

Podobným způsobem byly připraveny následující sloučeniny:

(b)

10-(4-karboethoxy-1-piperazinyl)-2-ethyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin.

Teplota tání 169 °C (dichlormethan/tetrachlormethan/n-hexan).

(c)

10-(4-karboethoxy-1-piperazinyl)-7-chlor-2-ethyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin.

Uvedená sloučenina byla připravena podobným způsobem za užití 7-chlor-9,10-dihydro-2-ethyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-onu jako výchozí látky. T. t. 155 až 158 °C (ethylacetát/hexan).

(d)

10-(4-karboethoxy-1-piperazinyl)-2-ethyl-6-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin.

Teplota tání 176 až 178 °C (ethylacetát/hexan).

(e)

10-(4-karboethoxy-1-piperazinyl)-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin.

Teplota tání 166 °C (chloroform).

(f)

10-(4-karboethoxy-1-piperazinyl)-7-fluor-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin.

Teplota tání 162 až 164 °C (ethylacetát).

(g)

10-(4-karboethoxy-1-piperazinyl)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin.

Teplota tání 186 až 187 °C.

(h)

10-(4-karboethoxy-1-piperazinyl)-7-fluor-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin.

Teplota tání 197 až 199 °C.

(i)

10-(4-karboethoxy-1-piperazinyl)-6,7-dichlor-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin.

Teplota tání 213 až 214 °C.

- (j)
10-(4-karbethoxy-1-piperaziny)-7-chlor-4H-
-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin.
Teplota tání 195 až 196 °C.

Příklad 32

- (a) 2-ethyl-7-fluor-10-(1-piperaziny)-4H-
-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin

Směs 10-(4-karbethoxy-1-piperaziny)-2-ethyl-7-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepinu (1,0 g) a pecičkového hydroxidu draselného (6,0 g) v 96% ethanolu (50 ml) byla zahřívána 16 hodin k varu pod zpětným chladičem. Ze vzniklé suspenze bylo oddestilováno rozpouštědlo a odparek roztřepán mezi vodu a chloroform. Chloroformový podíl byl promyt vodou, vysušen bezvodým síranem hořečnatým a odpařen k suchu. Byl získán v nadpisu uvedený 1-piperazinylderivát ve formě žluté látky o t. t. 138 až 140 °C (tetrachlormethan/hexan).

Podobným způsobem byly vyrobeny následující benzodiazepiny:

- (b)
2-ethyl-10-(1-piperaziny)-4H-thieno-
[2,3-b][1,5]benzodiazepin.
Teplota tání 170 až 171 °C (ethylacetát/
hexan).

- (c)
7-chlor-2-ethyl-10-(1-piperaziny)-4H-
-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin.
Teplota tání 167 až 169 °C.

- (d)
10-(1-piperaziny)-4H-thieno[3,2-b][1,5]-
benzodiazepin.
Teplota tání 203 až 206 °C (ethylacetát).

- (e)
7-fluor-10-(1-piperaziny)-4H-thieno-
[3,2-b][1,5]benzodiazepin.
Teplota tání 165 až 167 °C (tetrachlormethan).

- (f)
10-(1-piperaziny)-4H-thieno[3,4-b][1,5]-
benzodiazepin.
Teplota tání 233 až 235 °C.

- (g)
7-fluor-10-(1-piperaziny)-4H-thieno-
[3,4-b][1,5]benzodiazepin.
Teplota tání 192 až 193 °C.

- (h)
6,7-dichlor-10-(1-piperaziny)-4H-thieno-
[3,4-b][1,5]benzodiazepin.
Teplota tání 213 až 214 °C.

- (i)
7-chlor-10-(1-piperaziny)-4H-thieno-
[3,4-b][1,5]benzodiazepin.
Teplota tání 178 až 179 °C.

Příklad 33

- (a) 10-(4-p-chlorbenzyl-1-piperaziny)-
-2-ethyl-7-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]-
benzodiazepin

Směs 2-ethyl-7-fluor-10-(1-piperaziny)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepinu (1,0 gramu, 0,003 molu), p-chlorbenzylchloridu (0,038 ml, 0,0033 molu) a triethylaminu (1,0 mililitr) v 90% ethanolu (25 ml) byla zahřívána 16 hodin k varu pod zpětným chladičem. Ethanol byl oddestilován a odparek roztřepán mezi vodu a methylenchlorid. Organické extrakty byly spojeny, promyty vodou, vysušeny bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku. Byl získán v nadpisu uvedený produkt, který po překrystalizování ze směsi dichlormethanu s hexanem měl t. t. 166 až 168 °C.

Podobným způsobem byly připraveny následující sloučeniny:

- (b)
10-(4-benzyl-1-piperaziny)-2-ethyl-4H-
-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin.

Jako alkylačního činidla bylo v tomto případě použito benzylbromidu. T. t. 79 až 80° Celsia.

- (c)
10-(4'-benzyl-1'-piperaziny)-4H-thieno-
[3,2-b][1,5]benzodiazepin.
Teplota tání 198 až 200 °C (ethylacetát).

- (d)
7-fluor-10-(4'-benzyl-1'-piperaziny)-4H-
thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin.
Teplota tání 180 až 182 °C (chloroform).

- (e)
10-(4-benzyl-1-piperaziny)-4H-thieno-
[3,4-b][1,5]benzodiazepin.
Teplota tání 221 až 222,5 °C.

- (f)
2-ethyl-7-fluor-10-(4-cyklopropyl-1-
-piperaziny)-4H-thieno[2,3-b][1,5]-
benzodiazepin.

Příklad 34

- (a) 2-ethyl-7-fluor-10-[4-(2-hydroxy-
ethyl)-1-piperaziny]-4H-thieno-
[2,3-b][1,5]benzodiazepin

Směs 2-ethyl-7-fluor-10-(1-piperaziny)-4-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepinu (1,65 g, 0,005 molu), ethylenbromhydridu (1,25 g, 0,01 molu) a triethylaminu (2,02 g, 0,02 molu) v 90% ethanolu (150 ml) byla zahřívána v atmosféře dusíku 16 hodin k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo bylo odpařeno k suchu, odparek roztřepán mezi

vodu a methylenchlorid, methylenchloridový extrakt promyt vodou, vysušen bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo oddestilováno. Byl získán v nadpisu uvedený produkt ve formě pevné látky o t. t. 173 až 175 °C (dichlormethan/hexan).

Podobným způsobem byly připraveny následující sloučeniny:

(b)

7-fluor-10-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin.

Teplota tání 205 až 210 °C (chloroform).

(c)

2-ethyl-7-fluor-10-[4-(3-hydroxypropyl)-1-piperazinyl]-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin.

Teplota tání 145 až 148 °C (dichlormethan/hexan).

(d)

2-ethyl-10-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin.

Teplota tání 175 až 176 °C (ethylacetát/hexan).

(e)

10-[4-(3-hydroxypropyl)-1-piperazinyl]-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin.

Teplota tání 172 až 173 °C (ethylacetát/hexan).

(f)

7-fluor-10-[4'-(3-hydroxypropyl)-1'-piperazinyl]-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin.

Teplota tání 138 až 140 °C (chloroform).

(g)

10-[4-(3-hydroxypropyl)-1-piperazinyl]-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin.

Teplota tání 184 °C.

Příklad 35

(a) 2-ethyl-7-fluor-10-[3-N-(4-methyl-1-piperazinyl)propylamino]-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin

Směs 9,10-dihydro-2-ethyl-7-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-thionu (2 g, 0,0072 molu), 1-(3-aminopropyl)-4-fenylpiperazinu (1,3 ml) a triethylaminu (8 ml) v bezvodém dimethylformamidu (10 ml) byla zahřívána v atmosféře dusíku na 65 °C tak dlouho, až byla, na základě hodnocení tenkovrstevnou chromatografií (v etheru) reakce skončena (asi 20 hodin). Reakční směs byla nalita do přebytku molárního roztoku kyseliny maleinové, roztok vytřepán dvakrát etherem, alkalizován 0,88 N roztokem amoniaku a vytřepán ethylacetátem. Spojené organické extrakty byly promyty vodou, vysušeny bez-

vodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo oddestilováno. Polotuhý, žlutě zbarvený odparek poskytnul po překrystalování ze směsi ethylacetátu s n-hexanem v nadpisu uvedenou sloučeninu, t. t. 181 °C.

Podobným způsobem byly připraveny následující sloučeniny:

(b)

10-(3-N,N-dimethylaminopropylamino)-2-ethyl-7-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin.

Teplota tání 193 až 195 °C (isopropanol/hexan).

(c)

2-ethyl-7-fluor-10-(3-N-morfolinopropylamino)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin, dimaleát.

Teplota tání 182 až 186 °C (isopropanol/n-hexan).

(d)

2-ethyl-7-fluor-10-(2-hydroxyethylamino)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin, maleinan.

Teplota tání 196 až 198 °C (ethanol — ethylacetát — n-hexan).

(e)

10-(2-N,N-dimethylaminoethylamino)-2-ethyl-7-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin, maleinan.

Teplota tání 183 až 184 °C (ethanol — ethylacetát — n-hexan).

(f)

2-ethyl-7-fluor-10-(3-hydroxypropylamino)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin, maleinan.

Teplota tání 174 až 175 °C (ethanol — ethylacetát — n-hexan).

(g)

2-ethyl-7-fluor-10-(2-N-piperidinoethylamino)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin, sesquifumaran.

Teplota tání 184 až 185 °C (ethanol — ethylacetát — n-hexan).

(h)

2-ethyl-7-fluor-10-(2-N-morfolinoethylamino)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin, fumaran.

Teplota tání 189 až 203 °C (ethanol — ethylacetát — n-hexan).

(i)

2-ethyl-7-fluor-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin.

Teplota tání 153 až 155 °C (ethylacetát n-hexan).

(j)

2-ethyl-7-fluor-10-(4-fenyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin.

Teplota tání 154 až 156 °C (dichlormethan — hexan).

(k)

10-[4-benzyl-1-piperazinyl]-2-ethyl-7-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin.
Teplota tání hydrochloridu: 265 až 270 °C (ethanol — ethylether).

(l)

10-[4-(m-chlorfenyl)-1-piperazinyl]-2-ethyl-7-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin, hydrochlorid.
Teplota tání (hydrochloridu) 250 až 260° Celsia.

(m)

2-ethyl-7-fluor-10-[4-(m-trifluormethylfenyl)-1-piperazinyl]-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin, hydrochlorid.
Teplota tání (hydrochloridu) 184 až 187° Celsia.

(n)

10-(2-N-piperidinoethylamino)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin.
Teplota tání 183 °C.

Příklad 36

(a) 10-[4-[3-dekanoyloxypropyl]-1-piperazinyl]-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin, hydrochlorid

K roztoku 10-[4-[3-hydroxypropyl]-1-piperazinyl]-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepinu (1,71 g, 0,005 molu) v bezvodém benzenu (40 ml) byl za míchání přikapán roztok dekanoylchloridu (1,42 g, 0,0075 molu) v benzenu (10 ml) a směs zahřívána na 75 °C až byla reakce podle hodnocení tenkovrstevnou chromatografií skončena. Po promytí reakční směsi vodou a odpaření rozpouštědla byl získán v nadpisu uvedený dekanóat.

Podobným způsobem, za užití shora uvedeného postupu podle příkladu 36(a), byly esterifikovány další hydroxyalkylderiváty popsané v příkladu 34 na příslušné dekanáty a enantháty.

V následujících příkladech je pro ilustraci uveden způsob výroby farmaceutických přípravků obsahujících jako účinnou složku thieno[1,5]benzodiazepiny obecného vzorce I. V těchto příkladech je jako účinná látka 10-[4-[3-dekanoyloxypropyl]-1-piperazinyl]-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin; tato látka však může být nahrazena kteroukoliv jinou účinnou sloučeninou obecného vzorce I.

Příklad 37

Tablety, obsahující po 10 mg účinné látky, byly vyrobeny následujícím způsobem:

účinná látka	10 mg
--------------	-------

bramborový škrob	45 mg
laktosa	35 mg
polyvinylpyrrolidon (ve formě 10% roztoku ve vodě)	4 mg
sodná sůl glykoletheru škrobu	4,5 mg
stearan hořečnatý	0,5 mg
talek	1 mg

Celkem	100 mg
--------	--------

Účinná látka, škrob a laktosa byly prosítovány sítím číslo 44 mesh B. S. (počet ok na délkový palec, tj. na 2,54 cm podle britské normy) a složky dokonale promíchány. Získaná práškovitá hmota byla smíchána s roztokem polyvinylpyrrolidonu a směs prosítována sítím číslo 12 mesh B. S. Takto získané granulky byly vysušeny při 50 až 60 °C a prosítovány sítím číslo 16 mesh B. S. Ke granulím byly poté přidány sodná sůl glykoletheru škrobu, stearan hořečnatý a talek, předem prosítované sítím číslo 60 mesh B. S., směs byla dokonale promíchána a lisována v tabletovacím stroji do tablet o váze 100 mg.

Příklad 38

Tobolky obsahující po 20 mg účinné látky byly vyrobeny následujícím způsobem:

účinná látka	20 mg
škrob	89 mg
laktosa	89 mg
stearan hořečnatý	2 mg

Celkem	200 mg
--------	--------

Účinná látka, laktosa, škrob a stearan hořečnatý byly prosítovány sítím číslo 44 mesh B. S. a získaná práškovitá hmota naplněna do tvrdých želatinových tobolek po 200 miligramech.

Příklad 39

Čípky obsahující po 25 mg účinné látky byly vyrobeny následujícím způsobem:

účinná látka	25 mg
glyceridy nasycených mastných kyselin	2000 mg

Účinná látka byla prosítována sítím číslo 60 mesh B. S. a suspendována v roztavených glyceridech mastných kyselin (glyceridy byly předem zahřáty tak, aby právě roztály). Směs byla nalita do forem na čípky s nominální kapacitou po 2 g a ponechána zchladnout.

Příklad 40

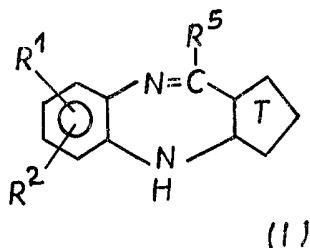
Suspenze obsahující 5 mg účinné látky v 5 ml (jedna dávka) byla vyrobena následujícím způsobem:

účinná látka	5	mg
sodná sůl karboxymethylcelulosy 50	50	mg
sirup	1,25	ml
roztok kyseliny benzoové	0,10	ml
aromatizační látky	q. s.	
	(kolik je třeba)	
barviva	q. s.	
chloroformová voda		
na celkový objem	5	ml

Účinná látka byla prosítována sítím číslo 44 mesh B. S. a prosátá hmota smíchána se sodnou solí karboxymethylcelulosy 50 a sirupem na hladkou pastu. Roztok kyseliny benzoové, aromatizační látky a barviva byly zředěny trochou chloroformové vody a za míchání přidány ke shora uvedené pastě. Posléze bylo přidáno potřebné množství chloroformové vody až na žádaný objem.

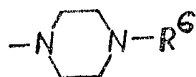
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů thieno[1,5]-benzodiazepinu obecného vzorce I



v němž R^1 a R^2 značí jednotlivě atom vodíku, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{3-6} cykloalkyl, atom halogenu, C_{1-4} halogenalkyl, nitroskupinu, aminoskupinu, C_{2-4} acylaminoskupinu, hydroxyskupinu, C_{1-4} alkoxyskupinu, C_{1-4} alkylthioskupinu nebo skupinu obecného vzorce $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ nebo $-\text{SO}_2\text{R}^4$, kde R^4 je C_{1-4} alkyl,

R^5 značí skupinu obecného vzorce

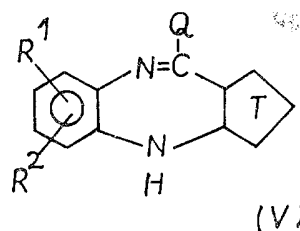


v němž R^6 značí atom vodíku, C_{1-4} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{1-4} alkanoyl, benzyl, C_{1-4} karboxyskupinu nebo skupinu $-(\text{CH}_2)_n\text{OX}$, kde n je 2 nebo 3 a X značí atom vodíku nebo esterový zbytek, a skupina



značí thiofenový kruh napojený na diazepinové jádro, popřípadě substituovaný C_{1-4}

alkylem, a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se amin obecného vzorce R^5H , v němž R^5 má shora uvedený význam, uvede v reakci se sloučeninou obecného vzorce V,



v němž R^1 a R^2 a skupina



mají shora uvedený význam a Q značí hydroxyskupinu, thiolovou skupinu nebo aminoskupinu, a získaná sloučenina se popřípadě, značí-li R^5 skupinu



a R^6 skupinu C_{1-4} karboxylovou, hydrolyzuje na amin, v němž R^6 značí atom vodíku.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použije odpovídajících výchozích sloučenin obecného vzorce R^5H a obecného vzorce V s výše uvedenými významy pro jednotlivé substituenty za vzniku 2-methyl-7-fluor-10-[4-methyl-1-piperazinyl]-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepinu.