

ga przy zastosowaniu wolnego kwasu o wzorze 5 lub jego funkcjonalnej pochodnej. Funkcjonalną pochodną kwasu o wzorze ogólnym 5 jest, na przykład ortoester o wzorze ogólnym $R_3-C(OR')_3$, iminoeter o wzorze ogólnym $R_3-C(=NH)-OR'$, amidyna o wzorze ogólnym $R_3-C(=NH)-NH_2$, amid o wzorze ogólnym R_3-CONH_2 , tioamid o wzorze ogólnym R_3-OSNH_2 , ester o wzorze ogólnym $R_3-COOR'_2$ (na przykład ester metylowy, etylowy lub nitrofenylowy), bezwodnik kwasowy o wzorze ogólnym $(R_3-CO)_2O$ halogenek kwasowy o wzorze ogólnym $R_3-COHal$ lub również nityryl o wzorze ogólnym R_3-CN . Przy tym we wzorach ogólnych tego ustępu R_3 ma znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1 z wyjątkiem atomu chloru, podczas gdy R' oznacza niższą grupę alkilową i R'' oznacza resztę alifatycznego, aralifatycznego lub aromatycznego alkoholu. Iminoeter i amidynę stosuje się w zwykłej używanej postaci ich soli z kwasami mineralnymi, np. w postaci chlorowodoru.

Warunki reakcji wybiera się w zależności od stosowanej pochodnej kwasowej. Na ogół reakcję można prowadzić zarówno bez rozpuszczalnika jak i w obecności rozpuszczalnika (np. w metanolu, etanolu, chloroformie, tetrahydrofuranie, benzenie, toluenie lub w mieszaninach tych rozpuszczalników) bez katalizatora lub w obecności katalizatora kwasowego (np. takiego jak kwas solny, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas polifosforowy, kwas octowy, kwas propionowy, kwas benzenosulfonowy lub toluenosulfonowy). Korzystną jest również obecność zasady, takiej jak, np. 2-metyloimidazol jako katalizatora. Temperatura reakcji wynosi od $0^\circ C$ do $300^\circ C$, zwłaszcza 20 do $180^\circ C$.

Dla wytworzenia produktów końcowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_3 oznacza atom chloru lub bromu, jak już wyżej podano, związek o wzorze ogólnym 6 odpowiadającemu wzorowi 1, w którym R_3 oznacza wodór chloruje się lub bromuje.

Chlorowcowanie zachodzi w rozpuszczalnikach takich jak czterochlorek węgla, chloroform, chlorek metylenu, dioksan, tetrahydrofuran, dwumetyloformamid lub odpowiedni węglowodór, ewentualnie z dodatkami trzeciorzędowej organicznej zasady, takiej jak pirydyna lub jednak za pomocą chlorowcosulkcynimidu. Temperatura reakcji w tej reakcji wynosi w zależności od stosowanego produktu wyjściowego i przyjętej metody, od temperatury pokojowej do temperatury oroszenia mieszaniny reakcyjnej.

Produkty końcowe o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w znany sposób w ich fizjologicznie dopuszczalne, sole addycyjne z kwasami.

Odpowiedniami do tworzenia soli kwasami są, na przykład kwasy chlorowcowodorowe, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas azotowy, kwas cykloheksylosulfaminowy, kwas cytrynowy, kwas winowy, kwas askorbinowy, kwas maleinowy, kwas mrowkowy, kwas salicylowy lub kwas metanolo- lub tolueno-sulfonowy i tym podobne. Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 3 i 5 są znane z literatury. Podczas gdy wytwarzanie związków o wzorze ogólnym 6 i 7 można wziąć z poprzednich

wywodów, wytwarzanie związków o wzorze ogólnym 2 i 4 jest dalej opisane:

Pochodne hydrazyny o wzorze 4 wytwarza się przez reakcję związków o wzorze ogólnym 2 z hydrazyną. Reakcja zachodzić może w jednym z poprzednio wymienionych rozpuszczalników, przy czym ewentualnie może być obecnym jeden z poprzednio wymienionych katalizatorów kwasowych. Temperatura wynosi skutecznie od temperatury pokojowej do temperatury oroszenia mieszaniny reakcyjnej.

Związki o wzorze ogólnym 2, (które albo wprost poddaje się reakcji ze związkami o wzorze 3 do produktów końcowych o wzorze ogólnym 1 lub za pomocą hydrazyny do związków o wzorze ogólnym 4), otrzymuje się przez reakcję związku o wzorze ogólnym 8, w którym R_1 , R_2 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, z pięciosiarczkiem fosforu w rozpuszczalniku, takim jak dwumetyloformamid, Diglyme lub tetrahydrofuran, zwłaszcza z dodatkiem wodorowęglanu metalu alkalicznego, pirydyny lub ich mieszanin. Stosowane przy tym temperatury wynoszą od temperatury pokojowej do temperatury oroszenia mieszaniny reakcyjnej.

Otrzymuje się przy tym związki o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza grupę SH . Są one w tautomerycznej równowadze ze związkami tienowymi według schematu podanego na rysunku. Związki te, po przeprowadzeniu ich za pomocą środka metalizującego, takiego jak metanolan sodowy lub amidek sodowy, w rozpuszczalniku w odpowiednie sole, bez uprzedniego oddzielenia w zwykły sposób poddaje się reakcji z środkami alkilującymi, takimi jak jodek metylu lub jodek alkilu, do związków o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza niższą grupę tioalkilową.

Związki o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza niższą grupę alkoksylową, otrzymuje się ze związków o wzorze ogólnym 8 przez reakcję z fluoroboranem trójjalkilookseniowym. Związek ten, który otrzymuje się opisanym przez H. Meerwein'a i inn. w J. pr. Chem. (2), 147, 257 (1937) i 154, 83 (1939) sposobem z eteranu trójfaluorku boru i epichlorohydryny, poddaje się in situ reakcji ze związkiem o wzorze 8. Jako rozpuszczalnik stosuje się w szczególności eter lub chlorowcowęglowodory, np. czterochlorek węgla. Temperatura reakcji wynosi naogół od $0^\circ C$ do temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika.

Związki o wzorze 2, w którym X oznacza chlorek wytwarza się przez traktowanie związku o wzorze 8 nieorganicznym halogenkiem kwasowym, zwłaszcza pięciochlorkiem fosforu, w bezwodnym organicznym rozpuszczalniku, takim jak dioksan lub tetrahydrofuran, w temperaturach od $-50^\circ C$ do $+50^\circ C$. Otrzymany chlorek imidu można poddać reakcji in situ ze związkiem o wzorze 3 do produktu końcowego. W specjalnych przypadkach można jednak związek chlorowcowy wyodrębnić.

Produkty końcowe o wzorze ogólnym 1 oraz ich sole addycyjne z kwasami posiadają przy niskiej toksyczności i wybitnej tolerancji silne działanie przeciwnowulsyjne. Dalej, stanowią one wartościowe produkty pośrednie w wytwarzaniu działających uspokajająco i przeciwnowulsyjnie tieno-

-[2,3-e]-triazolo-[3,4-c]-5,6-dwuhydro-1,4-dwuazepin oraz ich produktów odwodornienia, opisanych, na przykład w niemieckim opisie patentowym (Case 1/547) względnie w opisach patentowych RFN P 24 10 030, P 24 35 041, P 24 45 430 i P 24 60 776. W celu otrzymania opisanych w tych opisach patentowych związków, związki o wzorze ogólnym 1 względnie ich sole addycyjne z kwasami przeprowadza się przez otwarcie pierścienia oksazepiny kwasem chlorowcowodorowym, przekształcenie tak utworzonych -/3-fenylchlorowcometylo/-tieno-/2/-5-hydroksymetylo-1,2,4-triazolo w odpowiednie związki 5-chlorowcometylowe i przez zamknięcie pierścienia amoniakiem w dwuazepinowe produkty końcowe.

Poprzednio opisanymi sposobami otrzymuje się następujące produkty końcowe o wzorze ogólnym 1 względnie ich sole addycyjne z kwasami:

8-etylo-6-/o-chlorofenilo/-1-metylotieno-[2,3-e]-triazolo-[3,4-c]-4,1-oksazepina,
8-bromo-6-/o-chlorofenilo/-1-metylotieno-[2,3-e]-triazolo-[3,4-c]-4,1-oksazepina,
8-bromo-6-/o-bromofenilo/-1-metylotieno-[2,3-e]-triazolo-[3,4-c]-4,1-oksazepina,
8-chloro-6-/o-chlorofenilo/-1-metylotieno-[2,3-e]-triazolo-[3,4-c]-4,1-oksazepina,
8-bromo-6-/o-fluorofenilo/-1-metylotieno-[2,3-e]-triazolo-[3,4-c]-4,1-oksazepina,
8-bromo-6-/o-chlorofenilo/-tieno-[2,3-e]-triazolo-[3,4-c]-4,1-oksazepina,
8-bromo-6-/o-chlorofenilo/-1-hydroksymetylotieno-[2,3-e]-triazolo-[3,4-c]-4,1-oksazepina,
8-bromo-6-/o,o'-dwuchlorofenilo/-1-metylotieno-[2,3-e]-triazolo-[3,4-c]-4,1-oksazepina,
8-bromo-6-/o,o'-dwyfluorofenilo/-1-metylotieno-[2,3-e]-triazolo-[3,4-c]-4,1-oksazepina,
8-bromo-6-/o-chlorofenilo/-1-cyklopropylotieno-[2,3-e]-triazolo-[3,4-c]-4,1-oksazepina,
8-bromo-6-/o-chlorofenilo/-1-cykloheksylotieno-[2,3-e]-triazolo-[3,4-c]-4,1-oksazepina,
8-bromo-6-/o-chlorofenilo/-1-/N-metylopiperidylotieno-[2,3-e]-triazolo-[3,4-c]-4,1-oksazepina,
8-bromo-6-/o-chlorofenilo/-1/tetrahydropiranylo-4/-tieno-[2,3-e]-triazolo-[3,4-c]-4,1-oksazepina,
8-bromo-6-/o-chlorofenilo/-1/tetrahydropiranylo-4/-tieno-[2,3-e]-triazolo-[3,4-c]-oksazepina,
8-bromo-6-/o-chlorofenilo/-1-chlorotieno-[2,3-e]-triazolo-[3,4-c]-4,1-oksazepina,
1,8-dwubromo-6-/o-chlorofenilo/-tieno-[2,3-e]-triazolo-[3,4-c]-4,1-oksazepina,
7,8-tetrametyleno-6-/o-chlorofenilo/-1-metylotieno-[2,3-e]-triazolo-[3,4-c]-4,1-oksazepina.

Szczególnie wyróżniającymi się związkami o wzorze ogólnym 1 względnie ich solami addycyjnymi z kwasami są te związki, w których R_1 oznacza atom bromu, R_2 i R_5 oznaczają atomy wodoru, R_3 oznacza atom bromu, grupę metylową, grupę cykloalkilową lub grupę tetrahydropiranylową i R_4 oznacza atom chloru lub bromu.

Nowe związki można stosować same lub w połączeniu z innymi substancjami czynnymi otrzymanymi sposobem według wynalazku, ewentualnie również w połączeniu z innymi farmakologicznie czynnymi substancjami. Odpowiednimi formami użytkowymi są, na przykład tabletki, kapsułki, czop-

ki, roztwory, soki emulsje lub zawieszalne proszki.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 8-bromo-6-/o-chlorofenilo/-1-metylotieno-[2,3-e]-triazolo-[3,4-c]-4,1-oksazepina

a. 7-bromo-5-/o-chlorofenilo/-tieno-[2,3-e]-4,1-oksazepinotio-2 0,1 mola = 35,8 g 7-bromo-5-/o-chlorofenilo/-tieno-[2,3-e]-4,1-oksazepinonu ogrzewa się z 350 ml Diglyme, 24 g P_2S_5 i 10 g $NaHCO_3$ przez 30 minut do temperatury $60^\circ C$. Następnie wylewa się na około 1 litr lodowatej wody, przy czym powstaje krystaliczny osad, który odciąga się, przemywa wodą i suszy.

Otrzymuje się 37 g = 99% wydajności teoretycznej związku tytułowego, o temperaturze topnienia powyżej $200^\circ C$ (rozkład).

b. 0,1 mola = 37,5 g 7-bromo-5-/o-chlorofenilo/-tieno-[2,3-e]-4,1-oksazepinotio-2 rozpuszcza się w 370 ml tetrahydrofuranu i zadaje 10 ml wodzianu hydrazyny. Po 5 minutach w temperaturze pokojowej reakcja jest zakończona. Odparowuje się roztwór, pozostałość przenosi do chloroku metylenu, przemycza wielokrotnie wodą, suszy oddzielną fazę chloroku metylenu i odparowuje. Pozostałość przenosi się do 200 ml etanolu i zadaje 50 ml estru trójetylowego kwasu o-octowego.

Ogrzewa się przez 30 minut pod chłodnicą zwrotną, odparowuje w próżni i pozostałość doprowadza się do krystalizacji za pomocą eteru. Wydajność: 30 g = 76% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia: $146-148^\circ C$.

Przykład II. 8-bromo-6-/o-chlorofenilo/-1/tetrahydropiranylo-4/-tieno-[2,3-e]-triazolo-[3,4-c]-4,1-oksazepina.

0,01 mola = 3,74 g otrzymanego według przykładu I 7-bromo-5-/o-chlorofenilo/-tieno-[2,3-e]-4,1-oksazepinotio-2 ogrzewa się z 100 ml dioksanu i 1,5 g hydrazyny kwasu tetrahydropirano-4-karboxylowego przez 30 minut pod chłodnicą zwrotną. Następnie prowadzi się obróbkę jak w przykładzie I. Wydajność związku tytułowego: 2,7 g (58% wydajności teoretycznej), temperatura topnienia: $182-184^\circ C$.

Analogicznie jak w podanych poprzednio przykładach wytawrza się następujące związki:

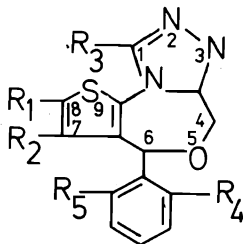
R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Temperatura topnienia $^\circ C$
Br	H	CH_3	Cl	H	146—148
Br	H	wzór 9	Cl	H	172—174
Br	H	wzór 10	Cl	H	182—184
Br	H	wzór 11	Cl	H	169—170
Br	H	H	Cl	H	182
Br	H	CH_2OH	Cl	H	198
Cl	H	CH_3	Cl	H	124—126
Br	H	CH_3	Br	H	137—139
C_2H_5	H	CH_3	Cl	H	90
wzór 12	H	CH_3	Cl	H	189—190
Br	H	CH_3	Cl	H	135—137
Br	H	CH_3	F	H	170—171

Zastrzeżenia patentowe

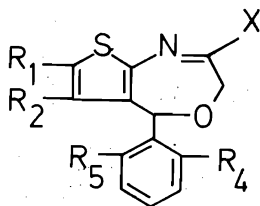
1. Sposób wytwarzania nowych tieno-[2,3-e]-triazolo-[3,4-c]-4,1-oksazepin o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub chlorowca, niższe grupy alkilowe o 1—2 atomach węgla lub razem oznaczają związany przez łańcuch alkilenowy 5- lub 6-członowy pierścień R_3 , oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1—3 atomach węgla lub grupę ω -hydroksyalkilową o 1—3 atomach węgla, grupę cykloalkilową o 3—6 atomach węgla lub 5- albo 6-członowy, zawierający atom tlenu, siarki lub azotu nasycony pierścień, przy czym pierścień zawierający azot może być ewentualnie podstawiony przy atomie azotu przez niższą grupę alkilową i R_4 i R_5 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, fluoru, chloru lub bromu, oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie i X oznacza grupę SH—, niższą grupę alkoksyl- lub alkilomerkapto lub atom chlorowca poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie i w przypadku gdy R_3 oznacza atom chloru lub bromu, otrzymany związek o wzorze 1, w którym R_1 , R_2 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, a R_3 oznacza atom wodoru, chloruje się lub bromuje i ewentualnie otrzymany związek o wzorze 1 przeprowadza w

jego fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem.

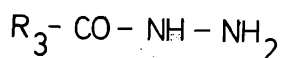
2. Sposób wytwarzania nowych tieno-[2,3-e]-triazolo-[3,4-c]-4,1-oksazepin o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub chlorowca, niższe grupy alkilowe o 1—2 atomach węgla lub razem oznaczają związany przez łańcuch alkilenowy 5- lub 6-członowy pierścień, R_3 oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1—3 atomach węgla lub grupę ω -hydroksyalkilową o 1—3 atomach węgla, grupę cykloalkilową o 3—6 atomach węgla lub 5- albo 6-członowy, zawierający atom tlenu, siarki lub azotu nasycony pierścień, przy czym pierścień zawierający azot może być ewentualnie podstawiony przy atomie azotu przez niższą grupę alkilową i R_4 i R_5 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, fluoru, chloru lub bromu, oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 4, w którym R_1 , R_2 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z kwasem o wzorze ogólnym 5, przy czym R_3 ma wyżej podane znaczenie, lub z funkcjonalną pochodną tego kwasu, i w przypadku gdy R_3 oznacza atom chloru lub bromu, otrzymany związek o wzorze 1, w którym R_1 , R_2 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, a R_3 oznacza atom wodoru, chloruje się lub bromuje i ewentualnie otrzymany związek o wzorze 1 przeprowadza w jego fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem.

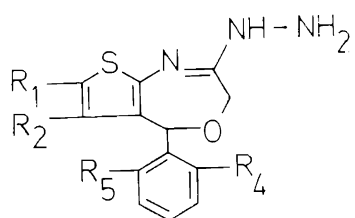


WZOR 1

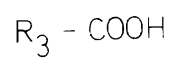


WZOR 2

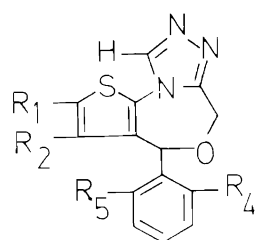




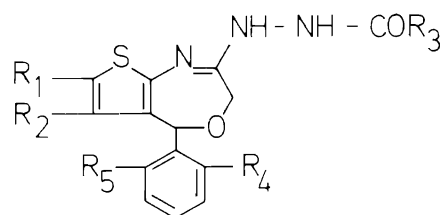
WZOR 4



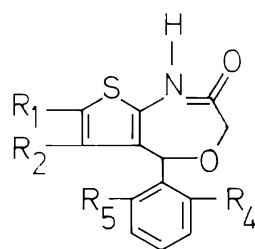
WZOR 5



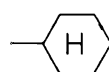
WZOR 6



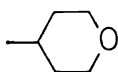
WZOR 7



WZOR 8



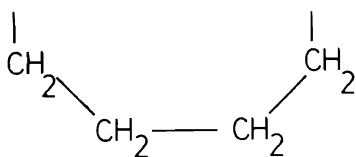
WZOR 9



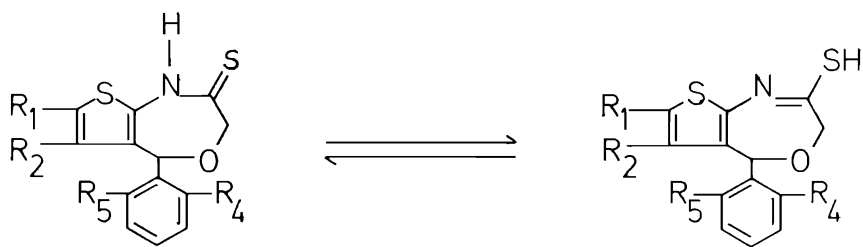
WZÓR 10



WZÓR 11



WZÓR 12



WZÓR 2a

WZÓR 2b

SCHEMAT