



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

209899

(11)

(B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 495/14

(22) Přihlášeno 19 07 78

(21) (PV 1312-80)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 21 07 77
(P 27 32 921.1)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 31 03 81

(45) Vydáno 15 06 84

(72)
Autor vynálezu

WEBER KARL-HEINZ dr., LANGBEIN ADOLF dr., GAU-ALGESHEIM,
SCHNEIDER CLAUS dr., INGELHEIM/R., LEHR ERICH dr.,
WALDALGESHEIM, BÖKE KARIN dr., INGELHEIM/R. a KUHN FRANZ
JOSEF dr., BINGEN (NSR)

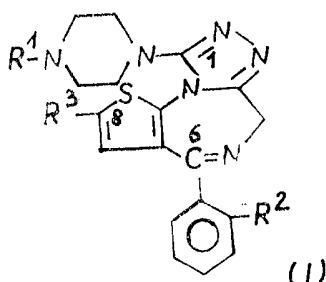
(73)
Majitel patentu

C. H. BOEHRINGER SOHN, INGELHEIM/R. (NSR)

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

1

Vynález popisuje nové substituované 1-
piperaziny-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-
1,4-diazepiny obecného vzorce I



ve kterém

R¹ znamená zbytek vzorce R⁴-CO-

R² představuje atom fluoru, chloru nebo
bromu,

R³ znamená atom chloru, atom bromu ne-
bo alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlí-
ku a

R⁴ představuje atom vodíku, alkylovou
skupinu s 1 až 17 atomy uhlíku, alkoxy-
skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku, fenylovou sku-
pinu, halogenfenylovou skupinu nebo pyri-
dylovou skupinu, způsob jejich výroby a je-

2

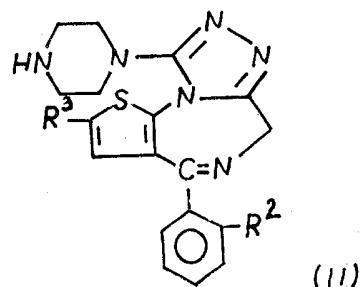
jich použití jako účinných látek v léčivech.
Z přímých nebo rozvětvených alkylových
skupin s 1 až 17 atomy uhlíku, ve významu
symbolu R⁴, jsou výhodné příslušné skupiny
s 1 až 6 atomy uhlíku.

Výrazem „halogen“ se označují atomy fluo-
ru, chloru, bromu a jodu.

Substituent na fenylovém kruhu může za-
ujímat polosu o-, m- nebo p-.

Pyridylový zbytek může být napojen na du-
síkový atom piperaziny-4H-jádra polohou
2, 3 nebo 4.

V soulase s vynálezem je možno shora
uvedené nové sloučeniny připravit tak, že se
acyluje sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R² a R³ mají shora uvedený význam, působením halogenidu nebo anhydridu odvozeného od karboxylové kyseliny obecného vzorce



ve kterém

R⁴ má shora uvedený význam.

Acylací sloučenin obecného vzorce II působením halogenidu nebo anhydridu karboxylové kyseliny je možno provádět za použití nadbytku acylačního činidla nebo také ve vhodném inertním rozpouštědle, jako v dioxanu, tetrahydrofuranu, benzenu, toluenu nebo xylenu. V četných případech se ukázalo jako užitečné přidávat anorganickou nebo organickou bázi, například pyridin, triethylamin, uhličitán draselný nebo kyselý uhličitán sodný, která má za úkol vázat kyselinu. Reakční teplota a reakční doba se mohou, v závislosti na používaných výchozích látkách, pohybovat v širokých mezích. Tak se může reakční teplota pohybovat mezi teplotou místnosti a teplotou varu použitého rozpouštědla a reakční doba může činit několik minut až několik hodin.

Shora popsáním způsobem je možno vyrobit například následující finální produkty:

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

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

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

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

1-(N-acetylpiperazino)-8-brom-6-(o-fluorfenyl)-4H-s-triazolo-[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

1-(N-acetylpiperazino)-8-brom-6-(o-bromfenyl)-4H-s-triazolo-[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

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

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

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

8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-[N-(p-fluorbenzoyl)piperazino]-4H-s-triazolo-[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

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

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

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

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

Výchozí látky obecného vzorce II je možno získat například reakcí příslušně substituovaného 1-halogen-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepinu s piperazinem nebo dehydrogenací 1-piperazinyl-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-5,6-dihydro-1,4-diazepinu.

Výsledné látky shora uvedeného obecného vzorce I mají cenné terapeutické vlastnosti a lze je používat jako anxiolytika, trankvilizační činidla, sedativa a neuroleptika. Hlavní účinek může být u jednotlivých látek odlišný, takže některé z těchto sloučenin se používají převážně jako neuroleptika, jiné potom převážně jako uspávací prostředky apod.

Tyto sloučeniny vykazují vedle vysloveně trankvilizační a anxiolytické složky účinku rovněž dobrý účinek při testu na krysách, při němž se zvířata aktivně vyhýbají nepříjemným podnětům, přičemž oba tyto typy účinku mají časově posunutá maxima. Nejprve se totiž projevuje neuroleptický účinek a teprve později účinek anxiolytický. Rovněž z biochemických testů je možno usuzovat na neuroleptické vlastnosti acylpiperazinylových derivátů.

Nové sloučeniny jsou proto zvláště vhodné k odstraňování psychomotorických stavů vzrušení a úzkosti, jaké se vyskytují například při schizofrenii, a dále k léčbě bolestivých stavů a poruch spánku různého původu.

Následujícími metodami byla testována antikonvulzivní účinnost, trankvilizační účinnost a toxicita sloučenin podle vynálezu.

1. Antagonizování účinku pentetrazolů

[M. I. Gluckmann, Curr. Ther. Res. 7, 721 (1965)].

Zjišťuje se střední účinná dávka (ED₅₀) testované sloučeniny, která ruší smrtící účinek dávky 125 mg/kg pentylentetrazolu u 50 % pokusných zvířat. Pentylentetrazol se

podává intraperitoneálně za 1 hodinu po aplikaci testované sloučeniny.

2. Konfliktní situace

(Inhibition of Passive Avoidance Test)

[J. Geller, Arch. Int. Pharmacodyn. **149**, 243 (1964)].

3. Dobrinův test

(Discriminative Active Avoidance)

[P. B. Dobrin, Arch. Int. Pharmacodyn. **178**, 351–356 (1969)].

Tento test dokládá možnou neuroleptickou účinnost testovaných sloučenin.

Krasy se nacvičí tak, aby po varovném signálu stiskly tlačítko. Pokud tlačítko nestisknou, dostanou do tlapek krátký bolestivý elektrický šok. Po aplikaci určité dávky neu-

testovaná látka	antagonizování účinku pentetrazolu (myš) mg/kg	Geller (krysa) mg/kg	Dobrin (krysa) mg/kg	LD ₅₀ (myš) mg/kg
1-(N-acetylpiperazino)-8-brom-6-(o-chlorfenyl)-4H-s-triazolo[3,4c]-thieno[2,3e]-1,4-diazepin	0,5	5,1	<30	1280 ^{*)}

Legenda:

^{*)} tato hodnota je přibližná, protože při dané dávce žádné zvíře neuhynulo

Jednotková dávka sloučenin podle vynálezu činí 0,05 až 50 mg, s výhodou 0,1 až 25 miligramů (při orálním podání), denní dávka se potom pohybuje od 5 do 150 mg.

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

Příklad 1

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

4,6 g (0,01 mol) 8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-piperazino-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-diazepinu se 20 minut míchá ve 100 mililitrech acetanhydridu. Reakční směs se vylije na led a zalkalizuje se amoniakem. Vzniklý acetylderivát se vyjme methylenchloridem, methylenchloridová fáze se vysuší a zbytek se přidáním etheru přivede ke krystalizaci.

Výtěžek titulu sloučeniny tající při 247 až 249 °C činí 3,8 g (76 % teorie).

Příklad 2

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

roleptického činidla zvířata necítí potřebu tisknout tlačítko i když vědí, že bude následovat bolestivý podnět.

V následující tabulce je uvedena dávka testované sloučeniny v mg/kg, po jejíž aplikaci je četnost stisků tlačítka snížena o 50 procent.

4. Toxicita

[Litchfield and Wilcoxon, J. Pharmacol. Exp. Therap. **96**, 99 (1949)].

Zjišuje se střední letální dávka (LD₅₀).

Jako pokusná zvířata se používají bílé myši (NMRI) o tělesné hmotnosti 20 až 25 g nebo bílé krysy (FW-49) o tělesné hmotnosti 140 až 200 g. Testovaná sloučenina se podává orálně v suspenzi v olivovém oleji za pomoci jícnové sondy.

Výsledky shora popsaných testů (hodnoty zjišťovány graficky) jsou uvedeny v následující tabulce.

4,6 g (0,01 mol) 8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-piperazino-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepinu se ve 100 ml tetrahydrofuranu 30 minut míchá při teplotě místnosti s 2 ml ethylesteru kyseliny chlormravnčí. Reakční směs se ochladí, přidá se k ní voda a methylenchlorid, výsledná směs se zalkalizuje amoniakem, methylenchloridová fáze se vysuší, odpaří se a zbytek se podrobí chromatografii.

Výtěžek produktu tajícího při 216 až 218 stupních Celsia činí 4,8 g (91 % teorie).

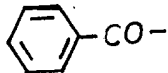
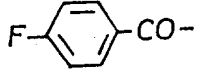
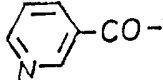
Příklad 3

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

4,6 g (0,01 mol) 8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-piperazino-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepinu se ve 100 ml kyseliny mravnčí 3 hodiny vaří pod zpětným chladičem. Reakční směs se vylije na led, zalkalizuje se 2 N louhem sodným, vzniklý formylderivát se vyjme methylenchloridem a zpracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 1.

Výtěžek produktu tajícího při 205 až 215 °C činí 3,9 g (80 % teorie).

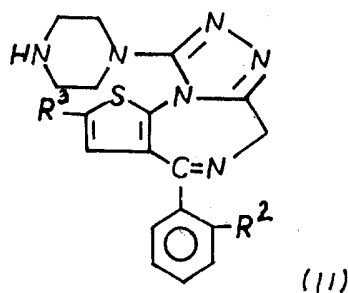
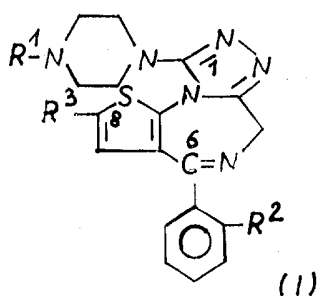
Shora popsanými postupy se připraví rovněž následující sloučeniny obecného vzorce I

příklad číslo	R ₂	R ₃	R ₁	teplota tání (°C)
4	Cl	Br		294
5	Cl	Br		311 až 312
6	Cl	Br		247 až 248
7	Cl	C ₂ H ₅	CH ₃ —CO—	220 až 224
8	Cl	Cl	CH ₃ —CO—	222 až 225
9	Cl	Br	CH ₃ —(CH ₂) ₁₆ —CO—	126 až 128
10	Cl	Cl	CH ₃ —(CH ₂) ₄ —CO—	173 až 175
11	Cl	Cl	CH ₃ —(CH ₂) ₁₅ —CO—	126 až 128

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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

skupinu, halogenfenylovou skupinu nebo pyridylovou skupinu, vyznačující se tím, že se acyluje sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R¹ znamená zbytek vzorce R⁴—CO—,

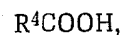
R² představuje atom fluoru, chloru nebo bromu,

R³ znamená atom chloru, atom bromu nebo alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku a

R⁴ představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 17 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku, fenylovou

ve kterém

R² a R³ mají shora uvedený význam, působením halogenidu nebo anhydridu odvozeného od karboxylové kyseliny obecného vzorce



ve kterém

R⁴ má shora uvedený význam.