



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

197275
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 495/14

(22) Přihlášeno 14 07 76
(21) (PV 4674-76)

(40) Zveřejněno 31 07 79

(45) Vydáno 15 02 83

(72)

Autor vynálezu

WEBER KARL-HEINZ dr., GAU-ALGESHEIM,
BAUER ADOLF dr. a
LANGBEIN ADOLF dr., INGELHEIM/RHEIN (NSR)

(73)

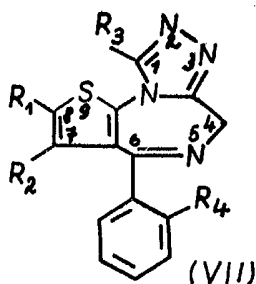
Majitel patentu

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

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

1

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



v němž

R₁ znamená atom vodíku, atom halogenu,

2

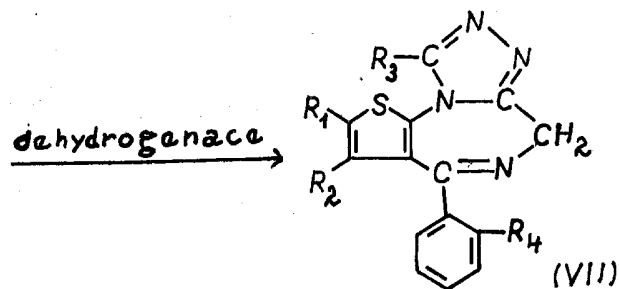
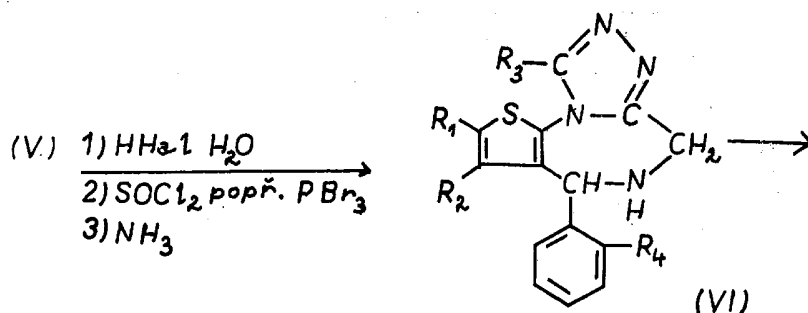
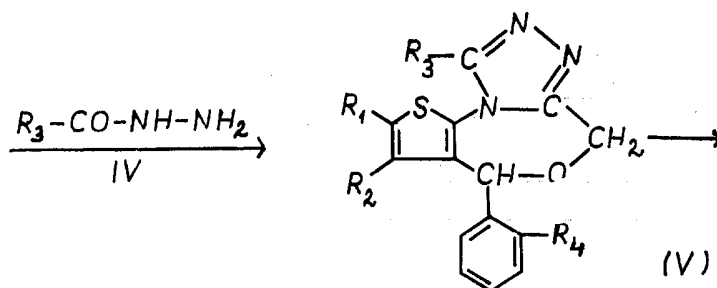
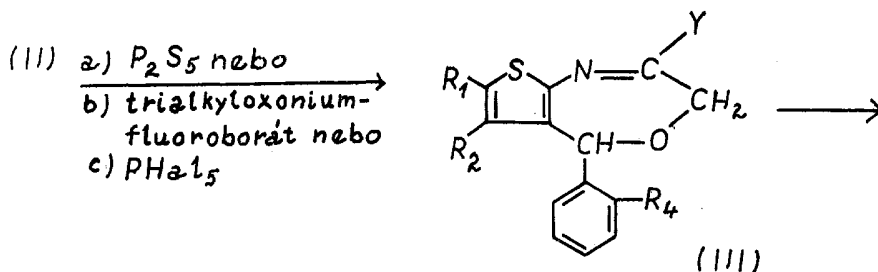
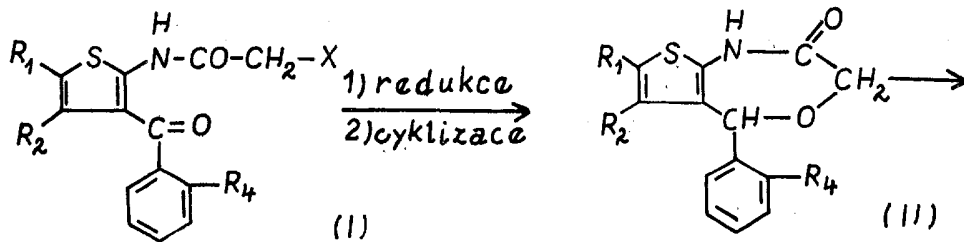
nižší alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku,

R₂ znamená atom vodíku,
nebo je R₁ společně s R₂ spojen přes alkylenový řetězec a společně znamenají pěti nebo šestičlenný kruh,

R₃ znamená atom vodíku, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, ω-hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo 5- nebo 6-členný nasycený kruh, obsahující kyslík, síru nebo dusík, přičemž dusíkatý kruh je popřípadě na atomu dusíku substituován methylovou skupinou a

R₄ znamená atom vodíku, fluoru, chloru nebo bromu,
a jejich adičních solí s kyselinami.

Výroba sloučenin obecného vzorce VII probíhá podle následujícího reakčního schématu:



Obvyklý způsob výroby thienotriazolodiazepinů vede, jestliže se používá stejné výchozí látky, tj. 2-halogenacetylthio-3-benzoylthiofenu vzorce I, přes odpovídající amin, cyklizací k diazepinonu, aktivací karbonylové funkce a reakcí s derivátem hydrazinu ke konečnému produktu. I když při této syntéze je počet reakčních stupňů nižší o dva než při postupu podle vynálezu, skýtá postup podle vynálezu téměř dvojnásobně vyš-

ší výtěžek vztaheno na celkovou syntézu. Bylo zjištěno, že tvorba triazolového kruhu představuje rozhodující stupeň v syntéze konečného produktu. Tato cyklizace probíhá na molekule oxazepinu — pravděpodobně ze sterických důvodů — samovolně a téměř v kvalitativním výtěžku, zatímco odpovídající reakce na molekule diazepinu vyžaduje delší působení, většinou za zahřívání.

Za účelem syntézy thienotriazolodiazepi-

6



(12)

(11)

Naproti tomu lze atom halogenu zavádět jak již ve stupni acylaminoketonu vzorce I nebo také do sloučeniny vzorce II. Halogenace se provádí v obou případech během krátké doby reakcí s ekvivalentním množstvím halogenu nebo vhodného halogenderivátu, jako sulfonylhalogenidu nebo halogensukcinimidu nebo podobných činidel v rozpouštědlech, jako je tetrachlormethan, chloroform, methylenchlorid, dioxan,

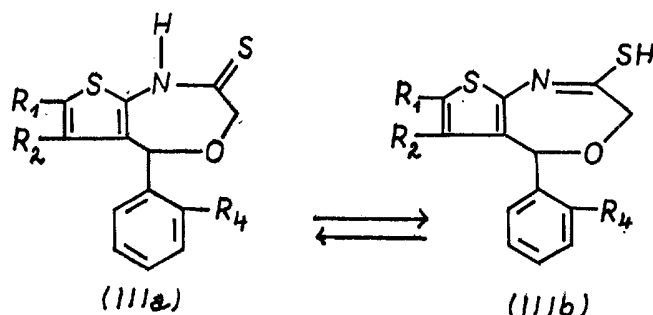
tetrahydrofuran, dimethylformamid nebo s vhodným uhlovodíkem, popřípadě za přídavku terciární organické báze, například pyridinu. Reakční teplota při halogenaci leží — vždy podle použité výchozí látky a podle použité metody — mezi teplotou místnosti a teplotou varu reakční směsi.

Výchozí látky obecného vzorce I jsou známy z literatury a mohou se získat například podle metody, která je popsána v Monatsheften der Chemie, sv. 104, str. 704 (1973).

Sloučeniny obecného vzorce II představují meziproducty pro výrobu terapeuticky cenných substituovaných thieno[2,3-e]triazolo[3,4-c]-1,4-diazepinů vzorce VII, jak jsou popsány například v DAS 24 10030 v patentních spisech DE 2435041 a 2 445 430 a v DOS 2 460 776 a v DOS 2 229 845.

Tyto reakční producty se získávají ze shora uvedených meziproductů reakcí s hydrazidem karboxylové kyseliny, přičemž se tvoří příslušný thieno[2,3-e]triazolo[3,4-c]-4,1-oxazepin, otevřením oxazepinového kruhu působením halogenovodíkových kyselin, převedením takto vzniklých 4-(3-fenylhalogenmethyl)-2-thienyl-5-hydroxymethyl-1,2,4-triazolů na odpovídající 5-halogenmethyl-deriváty, cyklizací s amoniakem a dehydrogenací.

Thienotriazolodiazepiny zmíněné ve shora uvedených patentových spisech se ukázaly při testování různými farmakologickými metodami jako látky, které jsou účinné anxiolyticky, dále jako látky uvolňující řeč a svalově-relaxačně účinné látky a kromě toho mají tyto sloučeniny intenzivní antikonvulzivní účinek. Dále bylo zjištěno, že tyto



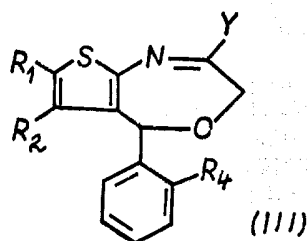
Tyto sloučeniny se mohou po převedení působením metaloaniontového činidla, jako methoxidu sodného nebo azidu sodného, v rozpouštědle na odpovídající soli, nechat reagovat bez předchozího oddělování obvyklým způsobem s alkylačními činidly, jako například s methyljodidem na sloučeniny obecného vzorce III, v němž Y znamená methylmercaptoskupinu.

Takové sloučeniny obecného vzorce III, v němž Y znamená methoxyskupinu, se získají ze sloučenin vzorce II reakcí s methyl-oxoniumfluorborátem.

Tato sloučenina, která se získá podle metody, kterou popsali H. Meerwein a další v J. pr. Chem. (2), 147, 257 (1937) a 154,

látky mají schopnost značně zintenzivnit přijímání potravy u savců. Pozoruhodná je kromě toho jejich mimořádně nízká toxicita.

Sloučeniny obecného vzorce II získané shora popsaným způsobem se podrobují působení sírníku fosforečného v rozpouštědle jako je dimethylformamid, diglym nebo tetrahydrofuran, výhodně za přídavku uhlíčitanu alkalického kovu, pyridinu nebo jejich směsí. Teploty používané při tomto působení se mohou pohybovat mezi teplotou místnosti a teplotou varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Přitom se získají takové sloučeniny obecného vzorce III



(v němž

zbytky R₁ až R₄ mají shora uvedený význam a

Y znamená merkaptoskupinu, methoxyskupinu nebo methylmerkaptoskupinu nebo atom halogenu),

kde

Y znamená merkaptoskupinu.

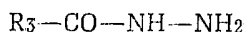
Tyto sloučeniny jsou v tautomerní rovnováze s odpovídajícími thionoderiváty:

83 (7939) z bortrifluoridertherátu a epichlorhydrinu, se nechá reagovat in situ se sloučeninou vzorce II. jako rozpouštědla se hodí zejména ethery nebo halogenované uhlovodíky, například tetrachlormethan. Reakční teplota se pohybuje obecně mezi 0 °C a teplotou varu použitého rozpouštědla.

Sloučeniny vzorce III, v němž Y znamená halogen, se vyrábějí reakcí sloučeniny vzorce II s halogenidem anorganické kyseliny, výhodně s chloridem fosforečným v bezvodém organickém rozpouštědle, jako je dioxan nebo tetrahydrofuran při teplotách mezi -50 a +50 °C. [Získaný imidchlorid se může in situ nechat reagovat se sloučeninami vzorce IV za vzniku triazolothienooxaze-

pinu vzorce V. Ve speciálních případech je však halogenderivát také možno izolovat.)

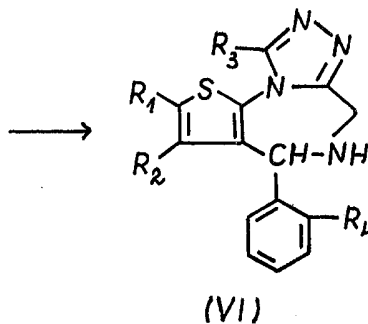
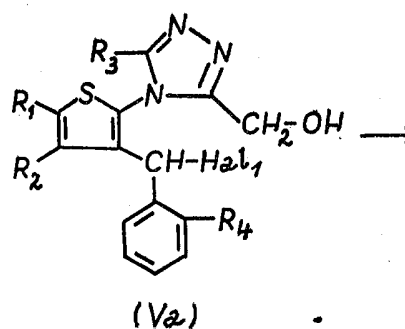
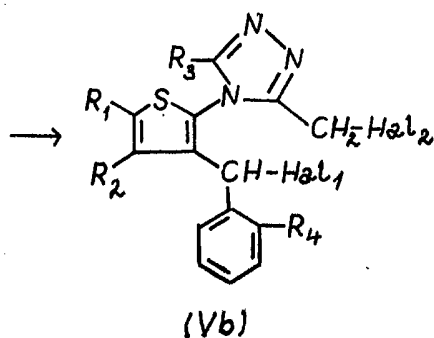
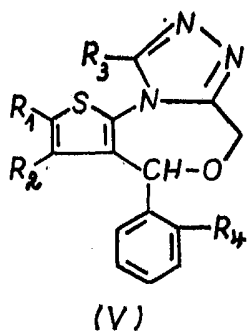
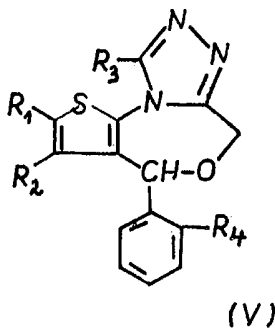
Sloučeniny obecného vzorce III se nyní nechají reagovat se sloučeninou vzorce IV



(IV),

v němž

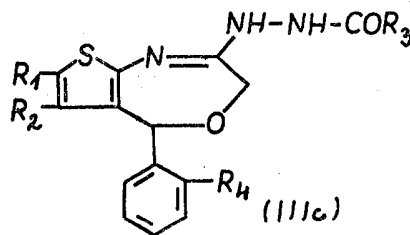
R_3 znamená atom vodíku, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku ω -hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo 5- nebo 6-členný, atom kyslíku, atom síry nebo atom dusíku obsahující nasycený kruh, přičemž dusíkatý kruh je popřípadě na atomu dusíku substituován methylovou skupinou, přičemž se získá sloučenina obecného vzorce V



v němž

R_1 až R_4 mají shora uvedený význam.

Tato reakce se může provádět při teplotách mezi 100 a 250 °C a to jak bez rozpouštědla, tak, i v rozpouštědlech jako je methanol, ethanol, dioxan, chloroform, tetrahydrofuran, benzen, toluen, xylen nebo ve směsích těchto rozpouštědel, popřípadě v přítomnosti kyselého katalyzátoru (například kyseliny chlorovodíkové, kyseliny sírové, kyseliny fosforečné, kyseliny polyfosforečné, kyseliny octové, kyseliny propionové, kyseliny benzensulfonové nebo kyseliny toluensulfonové); při reakci vzniklý meziprodukt vzorce IIIc



v němž

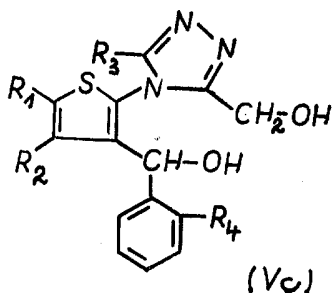
zbytky R_1 až R_4 mají shora uvedený význam, se přitom neizoluje.

Použije-li se jako látky thieno[2,3-e]triazolo[3,4-c]-4,1-oxazepinu obecného vzorce V, pak se získají thienotriazolodiazepiny obecného vzorce VI podle následujícího reakčního schématu:

Přitom se nejprve rozštěpí oxazepinový kruh sloučeniny vzorce V působením silné kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny bromovodíkové v místě atomu kyslíku. K tomu obecně postačí nechat sloučeninu vzorce V v roztoku silné kyseliny chlorovodíkové nebo bromovodíkové několik minut až několik hodin při teplotě místnosti. Hydrohalogenid sloučeniny vzorce Va, který se tvoří při této reakci, se extrahuje pomocí rozpouštědla nemísitelného s vodou, výhodně pomocí chlorovaného uhlovodíku, jako chloroformu, nebo methylenchloridu, za chladu reakční směsi a poté se přidá — účelně po odpaření reakčního roztoku — halogenid fosforu nebo halogenid síry, jako thionylchlorid nebo bromid fosforitý. Reakční teplota se přitom udržuje mezi 0 a 40 °C, výhodně pak při teplotě asi 20 °C.

Po oddestilování nadbytečného halogenidu a popřípadě ještě přítomného rozpouštědla, se zbytek sestávající z dihalogenidu vzorce Vb, nechá reagovat s amoniakem nebo látkami poskytujícími amoniak, jako je urotropin. Jako rozpouštědla pro reakci s amoniakem se hodí nižší alkoholy, například methanol nebo ethanol, ethylacetát, dioxan, tetrahydrofuran nebo inertní uhlovodíky, jako benzen a jeho homology; může se pro tuto reakci používat také kapalného amoniaku. Reakční teplota se pohybuje mezi 0 °C a teplotou varu použitého rozpouštědla. Výhodně se však práce provádí v autoklávě. Získají se sloučeniny vzorce VI ve vynikajícím výtěžku.

Místo se sloučeninou vzorce Va je možno reakci s halogenidem fosforu nebo s halogenidem síry provádět také s příslušným dihydroxyderivátem vzorce Vc



Tyto sloučeniny se získají zahříváním silně kyselého roztoku sloučeniny vzorce V a je možno je izolovat z reakčního roztoku extrakcí stejným způsobem, jako je popsán pro sloučeniny vzorce Va.

Dehydrogenace sloučenin obecného vzorce VI na reakční produkty VII se provádí za použití vhodných dehydrogenačních činidel jako například halogenů nebo také sloučenin vyšších oxidačních stupňů chromu nebo manganu například chromanu, dvojchromanu nebo manganistanu. Jako například vhodná rozpouštědla pro reakci s halogenem lze

uvést chlorované uhlovodíky, jako chloroform nebo methylenchlorid. Účelně se při této reakci přidává k vázání vznikající kyseliny halogenovodíkové terciární organické báze, například pyridin.

Oxidace zmíněnými sloučeninami chromu nebo manganu se provádí v rozpouštědle, jako je aceton, tetrahydrofuran nebo dioxan.

Podle druhu oxidačního činidla se reakční teplota pohybuje obecně mezi 0 °C a teplotou varu použitého rozpouštědla.

Reakční produkty obecného vzorce VII se mohou obvyklým způsobem převádět na své fyziologicky použitelné adiční soli s kyselinami. Kyselinami vhodnými pro tvorbu solí jsou například kyseliny halogenovodíkové, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina dusičná, kyselina cyklohexylsulfamová, kyselina citrónová, kyselina vinná, kyselina askorbová, kyselina maleinová, kyselina mravenčí, kyselina salicylová, kyselina methan- nebo toluensulfonová a podobné.

Reakční produkty obecného vzorce VII, jakož i jejich adiční soli s kyselinami mají výrazný antikonvulzivní, anxiolytický a antiagresivní účinek v rozsahu dávek od 0,1 do 3 mg/kg při velmi nízké toxicitě.

Vynález blíže objasňují následující příklady:

Příklad 1

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

1 mol = 314 g 2-chloracetyl-amino-3-(o-chlorbenzoyl)thiofenu se rozpustí v 500 ml dimethylformamidu a při teplotě 0 °C se za intenzivního míchání během 1 hodiny přidá 36 g rozpráškovaného hydridu sodnoboritého. Potom se reakční směs vylije do 2 litrů ledové vody, přičemž vznikne mazlavá sraženina. Vodná fáze se dekantuje, mazlavý produkt se promyje dva až třikrát vodou a vyjme se methylenchloridem. Po vysušení methylenchloridové fáze a po odpaření se získá 300 g oleje, který pozvolna ztuhne a ztuhlý produkt se překrystaluje ze směsi methanolu a etheru. Získá se 294 g (93,1 % teorie) 2-chloracetyl-amino-3-[(o-chlorfenyl)hydroxymethyl]thiofenu o teplotě tání 118 až 120 °C.

K cyklizaci se však může používat také přímo oleje.

β)

0,8 mol = 253 g 2-chloracetyl-amino-3-[(o-chlorfenyl)hydroxymethyl]thiofenu rozpuštěného ve 200 ml isopropanolu se přidá do vroucího roztoku 52 g (2,25 mol) sodíku v 1,8 litru isopropanu a reakční směs se vaří 5 minut pod zpětným chladičem. Potom se nahnědlá suspenze vylije do 1,5 litru le-

dové vody a roztok se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Vyloučený krystalizát se odfiltruje a promyje se vodou. Potom se vlhký zbytek rozpustí ve 2 litrech methylenchloridu, methylenchloridový roztok se vysuší síranem hořečnatým, filtrát se odpaří a zbytek se překrystaluje z methanolu.

Získá se 246 g (87 % teorie) 5-(o-chlorfenyl)-thieno[2,3-e]-4,1-oxazepin-1-onu o teplotě tání 175 až 176 °C.

b)

0,1 mol = 27,9 g 5-(o-chlorfenyl)-thieno[2,3-e]-4,1-oxazepin-1-onu se rozpustí ve 300 mililitrech chloroformu a 8,5 ml pyridinu. Při teplotě místnosti se během 10 až 15 minut přidá roztok 5,5 ml bromu v 50 ml chloroformu. Dojde okamžitě k odbarvení roztoku. Titulní sloučenina se vyloučí, odfiltruje se a promyje se etherem.

Výtěžek 7-brom-5-(o-chlorfenyl)-thieno[2,3-e]-4,1-oxazepinonu činí 30 g (83 % teorie) o teplotě tání 178 až 180 °C (rozklad).

c, α)

0,1 mol = 35,8 g 7-brom-5-(o-chlorfenyl)-thieno[2,3-e]-4,1-oxazepinonu se zahřívá s 350 ml diglymu, 24 g sírníku fosforečného a 19 g hydrogenuhličitanu sodného 30 minut na teplotu 60 °C. Potom se reakční směs vylije asi do 1 litru ledové vody, přičemž vznikne krystalická sraženina, která se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se.

Získá se 37 g = 99 % teorie 7-brom-5-(o-chlorfenyl)-thieno[2,3-e]-4,1-oxazepin-2-thionu o teplotě tání od 200 °C (rozklad).

β)

0,1 mol = 37,5 g 7-brom-5-(o-chlorfenyl)-thieno[2,3-e]-4,1-oxazepin-2-thionu se rozpustí ve 370 ml tetrahydrofuranu a přidá se 10 ml hydrazinhydrátu. Po 5 minutách je reakce při teplotě místnosti ukončena. Roztok se odpaří, zbytek se vyjme methylenchloridem, několikrát se promyje vodou, oddělená methylenchloridová fáze se vysuší a odpaří se. Zbytek se vyjme 200 ml ethanolu a přidá se 50 ml triethylesteru kyseliny ortho-octové. Reakční směs se vaří 30 minut pod zpětným chladičem, potom se odpaří ve vakuu a zbytek se v etheru nechá vykrystalovat.

Výtěžek 8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-methyl-thieno[2,3-e]triazolo[3,4-c]-4,1-oxazepinu činí 34,5 g = 87 % teorie. Teplota tání 146 až 148 °C.

d, α)

0,1 mol = 39,6 g 8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-methylthieno[2,3-e]triazolo[3,4-c]-4,1-oxazepinu o teplotě tání 146 až 148 °C se suspenduje ve 250 ml koncentrovaného bro-

movodíku. Jakmile vznikne čirý roztok (po 15 až 20 minutách), zředí se tento roztok 300 ml ledové vody a provede se extrakce methylenchloridem. Methylenchloridová fáze se vysuší a odpaří, a odparek se nechá vykrystalovat v etheru. Získá se 52 g 3-methyl-4-[3-(o-chlorfenylbrommethyl)-5-bromthien-2-yl]-5-hydroxymethyl-1,2,4-triazolhydrobromidu (94 % teorie) o teplotě tání 200 °C (rozklad).

β)

0,05 mol = 27,9 g hydrobromidu se míchá se 100 ml thionylchloridu 30 minut při teplotě místnosti. Potom se nadbytečný thionylchlorid oddestiluje ve vakuu, zbytek se vyjme methylenchloridem a promyje se ledovou vodou a zředěným amoniakem. Vysušená methylenchloridová fáze se odpaří a zbytek se rozetře s etherem. Výtěžek 24,2 g 3-methyl-4-[3-(o-chlorfenylbrommethyl)-5-brom-thienyl-2-yl]-5-chlormethyl-1,2,4-triazolu o teplotě tání 167 až 169 °C.

γ)

12,4 g této sloučeniny se rozpustí ve 270 mililitrech methanolu a přidá se 100 ml kapalného amoniaku. Potom se reakční směs zahřívá 30 minut na 100 °C v autoklávu. Reakční směs se odpaří, odparek se vyjme methylenchloridem, promyje se vodou, methylenchloridová fáze se vysuší, odpaří se a zbytek se překrystaluje z methanolu. Výtěžek 8-brom-6-(o-chlorfenyl-1-methyl-thieno[2,3-e]triazolo[3,4-c]-5,6-dihydro-1,4-diazepinu činí 9,0 g = 91 % teorie o teplotě tání 160 až 162 °C.

e)

39,5 g = 0,1 mol 8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-methyl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-5,6-dihydro-1,4-diazepinu o teplotě tání 162 °C se rozpustí v 500 ml methylenchloridu a 15 ml pyridinu a k roztoku se během 10 minut za míchání při teplotě místnosti přidá 10 ml bromu v 50 ml methylenchloridu. Roztok, který se ihned odbarví, se míchá 30 minut, potom se několikrát protřepává s vodou, vysuší se, odpaří a zbytek se překrystaluje z ethanolu.

Výtěžek 8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-methyl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepinu činí 36,9 g = 94 % teorie o teplotě tání 208 až 210 °C.

Velmi dobrých výtěžků se dosáhne také tehdy, když se dehydrogenace provádí manganistanem draselným analogicky jako v příkladu 3.

Příklad 2

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

0,01 mol = 3,74 g 7-brom-5-(o-chlorfenyl)-thieno[2,3-e]-4,1-oxazepin-2-thionu, získaného podle příkladu 1 c, α) se vaří se 100 ml dioxanu a 1,5 g hydrazinu kyseliny tetrahydropyran-4-karboxylové 30 minut pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs zpracuje jako v příkladu 1 c, β).

Výtěžek 8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-[tetrahydropyran-4-yl]thieno[2,3-e]triazolo[3,4-c]-4,1-oxazepinu činí 2,7 g (58 % teorie o teplotě tání 182 až 184 °C).

Analogickým postupem, jako je popsán v příkladu 1 d) a 1 e), se získá přes 8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-[tetrahydropyran-4-yl]-thieno[2,3-e]triazolo[3,4-c]-5,6-dihydro-1,4-diazepin o teplotě tání 174 až 175 °C titulní sloučenina ve výtěžku 98 % teorie (teplota tání 257 až 258 °C).

Příklad 3

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

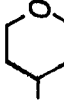
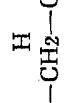
4,65 g = 0,01 mol 8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-cyklohexyl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-5,6-dihydro-1,4-diazepinu o teplotě tání 192 °C, který byl připraven z 7-brom-5-(o-chlorfenyl)thieno[2,3-e]-4,1-oxazepin-2-thionu (příklad 1 c, α), teplota tání 200 °C) přes 8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-cyklohexyl-thieno[2,3-e]triazolo[3,4-c]-4,1-oxazepin (analogicky jako v příkladu 1 c, β), teplota tání 172 až 174 °C, způsobem popsaným v

příkladu 1 d, α)- γ) se rozpustí ve 100 ml acetonu destilovaného přes manganistan draselný. Při teplotě varu se přidají za míchání nejprve 3 g dvojchromanu sodného v 15 ml vody a potom 2 ml 20% kyseliny sírové a reakční směs se nechá dále vařit 30 minut. Rozpouštědlo se oddestiluje, zbytek se zředí malým množstvím vody, směs se zalkalizuje amoniakem a provede se extrakce methylenchloridem. Po promytí, vysušení a odpaření rozpouštědla zbude surový produkt, který se překrystaluje z ethanolu. Výtěžek 4,1 g = 88 % teorie, teplota tání 190 až 192 °C.

Místo dvojchromanu sodného je možno pro dehydrogenaci použít také manganistan draselného. V tomto případě se postupuje následovně:

4,65 g = 0,01 mol 8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-cyklohexyl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-5,6-dihydro-1,4-diazepinu se rozpustí ve směsi 50 ml acetonu a 50 ml methylenchloridu. Přidá se 1,4 g jemně rozpráškovaného manganistanu draselného v jedné dávce a směs se míchá 6 hodin při teplotě místnosti. Vyloučí se kysličník manganičitý. Po filtraci přes křemelinu se získá světle žlutý filtrát, který se odpaří a odparek se rozetře s etherem. Získá se 4 g = 86 % teorie titulní sloučeniny o teplotě tání 190 až 192 °C.

Analogickým postupem, jako je popsán ve shora uvedených příkladech, byly přes uvedené meziprodukty vyrobeny následující reakční produkty:

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Meziprodukt II teplota tání (°C)	Meziprodukt V teplota tání (°C)	Meziprodukt VI teplota tání (°C)	Reakční produkt VII teplota tání (°C)
Br	H	CH ₃	Br	176 (rozklad)	137—139	171—173	205—206
Cl	H	CH ₃	Cl	223—225	124—126	131—133	204—206
Br	H	CH ₃	F	145—150 (rozklad)	170—171	180—182	208—210
C ₂ H ₅	H	CH ₃	Cl	148—150	90	120—122	144—146
CH ₂ —CH ₂ CH ₂ —CH ₂ Br	CH ₂ —CH ₂ H	CH ₃	Cl	263—264	189—190	219—220	203—205
Br	H		Cl	178—180	146—148	160—162	208—210
Br	H		Cl	178—180	172—174	190—192	190—192
Br	H		Cl	178—180	182—184	174—175	257—258
Br	H		Cl	178—180	169—170	156—158	212—214
Br	H	H	Cl	178—180	182	176—178	198—200
Br	H	H	Cl	178—180	198	205—206	224—225
Br	H	—CH ₂ —OH Br	Cl	178—180	135—137	135—137 (rozklad)	209—210

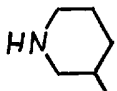
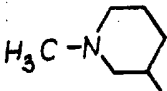
Příklad 4

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

4,5 g (0,01 mol) 8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-terahydrofuranyl-(3)-4H-s-triazolo-[3,4-c]thieno[2,3-e]-5,6-dihydro-1,4-diazepinu o teplotě tání 163 až 165 °C se rozpustí v 50 ml methylenchloridu a 15 ml

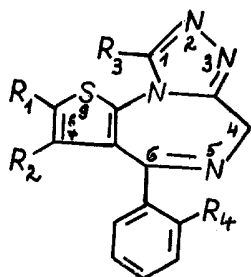
pyridinu. K tomuto roztoku se během 15 minut za míchání při teplotě místnosti přidá 10 ml bromu v 50 ml methylenchloridu a roztok se míchá potom ještě 30 minut. Potom se roztok protřepává s vodou, vysuší se, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se překrytaluje z ethanolu. Získá se 3,7 g (82,2 % teorie) titulní sloučeniny o teplotě tání 190 až 191 °C.

Analogickým způsobem se vyrobí následující sloučeniny obecného vzorce I:

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	teplota tání [°C]
Br	H		Cl	210
Br	H		Cl	223—225
C ₂ H ₅	H		Cl	120—122

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby substituovaných 6-aryl-4H-s-triazol[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepinů o obecného vzorce VII



(VIII)

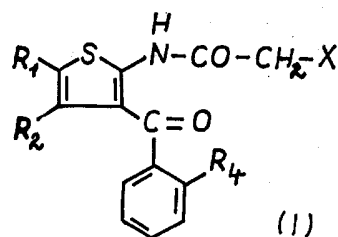
v němž

R₁ znamená vodík, atom halogenu, nižší alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku,

R₂ znamená vodík nebo R₁ společně se zbytkem R₂ jsou spojeny přes alkylenový řetězec a tvoří 5ti- nebo 6tičlenný kruh,

R₃ znamená atom vodíku, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, ω-hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo 5ti- nebo 6tičlenný nasycený kruh obsahující atom kyslíku, atom síry nebo atom dusíku, přičemž dusíkatý kruh je popřípadě na atomu dusíku substituován methylovou skupinou a

R₄ znamená atom vodíku, atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu, a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se redukuje sloučenina obecného vzorce I

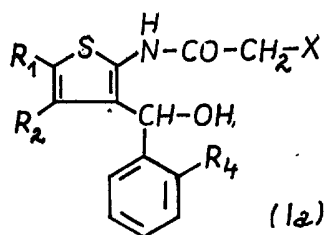


(I)

v němž

zbytky R₁ až R₄ mají shora uvedený význam a

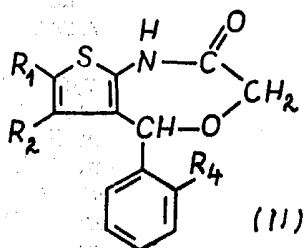
X znamená atom halogenu, aminoskupinu nebo acyloxyskupinu, působením hydridu sodnoboritého v dimethylformamidu nebo dimethylacetamidu při teplotách mezi 0 a +10 °C za vzniku odpovídajícího karbinolu vzorce Ia



(Ia)

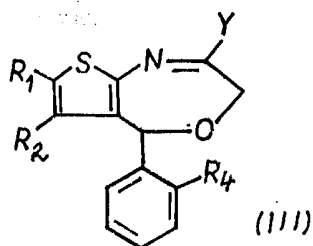
v němž

zbytky R_1 až R_4 a X mají shora uvedený význam, karbinol, popřípadě po přeměně aminoskupiny na atom halogenu, popřípadě po odštěpení acylové skupiny se nechá reagovat s cyklizačními činidly, jako například s alkoxidem alkalického kovu, například isopropoxidem sodným nebo terc.butoxidem sodným nebo s hydridem sodným pro případ, že X =halogen, popřípadě s činidly odštěpujícími vodu jako je thionylchlorid, kyselina sírová, kyselina polyfosforečná nebo dicyklohexylkarbodiimid, karbonylová funkce takto získané sloučeniny obecného vzorce II



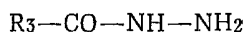
v němž

zbytky R_1 až R_4 mají shora uvedený význam, se převede působením sírníku fosforečného na merkaptoskupinu, působením trimethyloxoniumfluoborátu na methoxykupinu, působením halogenidu anorganické kyseliny na atom halogenu nebo působením směsi sírníku fosforečného, amidu sodného a methyljodidu na methylmerkaptoskupinu, a takováto sloučenina obecného vzorce III



v němž

R_1 , R_2 a R_4 mají shora uvedený význam a Y znamená merkaptoskupinu, methoxykupinu nebo methylmerkaptoskupinu, nebo atom halogenu, se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce IV

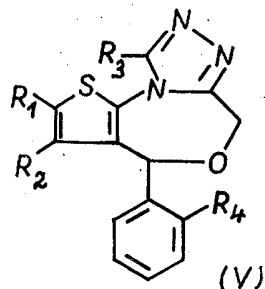


(IV),

v němž

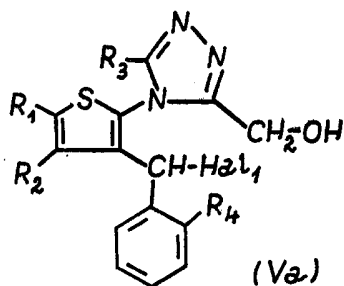
R_3 znamená atom vodíku, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo ω -hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, nebo 5ti- nebo 6členný nasycený kruh obsahující atom kyslíku, atom síry nebo atom dusíku, přičemž dusíkatý kruh je popřípadě na atomu dusíku substituován methylovou skupi-

nou, přičemž se získá sloučenina obecného vzorce V



v němž

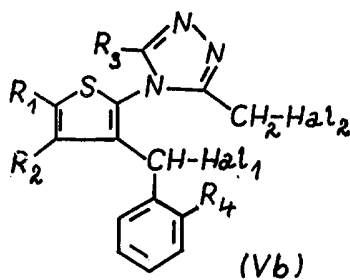
R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají shora uvedený význam, tato sloučenina se poté na atomu kyslíku oxazepinového kruhu rozštěpí působením silné kyseliny halogenovodíkové, získaný hydrohalogenid obecného vzorce Va



v němž

zbytky R_1 až R_4 mají shora uvedený význam, a

Hal_1 znamená atom chloru nebo atom bromu, se extrahuje rozpouštědlem, které není mísitelné s vodou, ke zbytku se přidá halogenid fosforu nebo síry, vzniklý dihalogenderivát obecného vzorce Vb

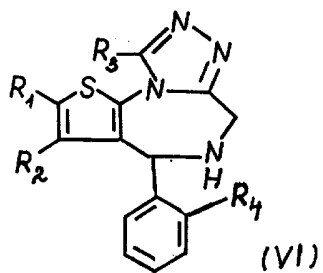


v němž

zbytky R_1 až R_4 mají shora uvedený význam a

Hal_1 a Hal_2 , které mohou být stejné nebo vzájemně rozdílné, znamenají chlor nebo brom, se nechá reagovat s amoniakem popřípadě s látkou poskytující amoniak, načež se takto získaná sloučenina obecného vzorce VI

21



22

v němž

zbytky R_1 až R_4 mají shora uvedený význam, dehydrogenuje za použití halogenu, sloučenin vyšších oxidačních stupňů chromu nebo manganu, jako dvojchromanu alkalického kovu nebo manganistanu alkalického kovu, a poté se popřípadě převede na fyziologicky nezávadnou adiční sůl s kyselinou.