

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

233437

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 495/14

(22) Přihlášeno 03 08 83
(21) (PV 5764-83)

(40) Zveřejněno 18 06 84

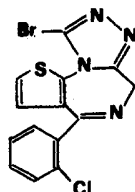
(45) Vydáno 15 08 86

(75)
Autor vynálezu

POLÍVKA ZDENĚK ing. CSc., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

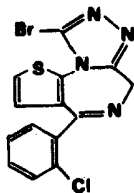
(54) Způsob přípravy 9-brom-4-(2-chlorfenyl)-6H-thieno(3,2-f)-1,2,4-triazolo(4,3-a)-1,4-diazepinu

Vynález spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem je způsob přípravy 9-brom-4-(2-chlorfenyl)-6H-thieno(3,2-f)-1,2,4-triazolo(4,3-a)-1,4-diazepinu vzorce 1,



který je meziproduktem přípravy látek s neurotropní a psychotropní účinností a také sám o sobě má dosti značný stupeň centrálně tlumivé, anxiolytické, hypnotické a protikřečové účinnosti. Způsob přípravy látky podle vynálezu spočívá ve dvoustupňové syntéze, která vychází z 2-hydrazino-5-(2-chlorfenyl)-3H-thieno(2,3-e)-1,4-diazepinu. Ten se v prvním stupni podrobí reakci s orthomravenčenem ethylnatým v ethanolu za přítomnosti malého množství kyseliny sírové a získaný 4-(2-chlorfenyl)-6H-thieno(3,2-f)-1,2,4-triazolo(4,3-a)-1,4-diazepin se ve druhém stupni bromuje bromem v chloroformu za přítomnosti pyridinu.

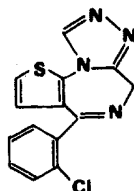
Vynález se týká způsobu přípravy 9-brom-4-(2-chlorfenyl)-6H-thieno(3,2-f)-1,2,4-triazolo(4,3-a)-1,4-diazepinu vzorce I.



(I)

Jmenovaná látka vzorce I je meziproduktem přípravy látek s vysokou neurotropní a psychotropní účinností a jako taková je chemicky důležitá. Kromě toho má sama o sobě také dosti značný stupeň centrálně tlumivé, anxiolytické, hypnotické a protikřečové účinnosti, takže je použitelná v terapii neuróz, anxiózy, nespavosti a epilepsie.

Způsob přípravy látky podle vynálezu spočívá ve dvoustupňové syntéze, která vychází ze známého 2-hydrazino-5-(2-chlorfenyl)-3H-thieno(2,3-e)-1,4-diazepinu (Tahara T. a spol., *Arzneim.-Forsch.* 28, 1 153, 1978). Ten se v prvním stupni podrobí reakci s orthomravenčanem ethylnatým v ethanolu se přítomností malého množství kyseliny sírové, přičemž dojde k cyklizaci a ve vysokém výtěžku se získá 4-(2-chlorfenyl)-6H-thieno(3,2-f)-1,2,4-triazolo(4,3-a)-1,4-diazepin vzorce II.



(II)

Ve druhém stupni se látka vzorce II bromuje bromem v chloroformu za přítomnosti pyridinu. Bromace probíhá selektivně do polohy 9 a v dobrém výtěžku se získá látka vzorce I. Je to krystalická substance tající při 205 až 206 °C, dobře krystalizující ze směsi ethanolu a chloroformu. Její identita byla potvrzena analýzou a ¹H NMR spektrem.

Podrobnosti přípravy látky vzorce I podle tohoto vynálezu uvádí dále popsany příklad, který je však pouze ilustrací možností vynálezu a není jeho účelem tyto možnosti vyčerpávajícím způsobem popsat.

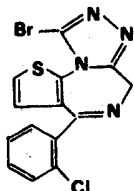
K míchané suspenzi 2,1 g 2-hydrazino-5-(2-chlorfenyl)-3H-thieno(2,3-e)-1,4-diazepinu v 60 ml ethanolu se přidá 4,7 g orthomravenčanu ethylnatého a potom po kapkách 0,5 ml kyseliny sírové. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 30 h, potom se neutralizuje přikapáním roztoku 3,0 g hydrogenuhličitanu sodného v 30 ml vody, ethanol se zčásti odpaří ve vakuu, zbytek se zředí 100 ml vody a produkt se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým, odpaří na objem přibližně 30 ml a chromatografuje se na sloupci 20 g silikagelu. Elucí dichlormethanem se odstraní méně polární znečištění a chloroformem, obsahujícím 2 % methanolu se potom vymyje 4-(2-chlorfenyl)-6H-thieno(3,2-f)-1,2,4-triazolo(4,3-a)-1,4-diazepin v množství 2,3 g (97 %). Látka taje v surovém stavu při 196 až 199 °C a do dalšího stupně se použije bez čištění.

Rozpustí se ve 30 ml chloroformu, k roztoku se přidá 1,89 g pyridinu a potom se za míchání během 30 min přikape roztok 3,06 g bromu ve 30 ml chloroformu při teplotě místnosti. Směs se míchá 3 h, potom se promyje 30 ml 2% vodného amoniaku a odpaří se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na 50 g silikagelu. Elucí chloroformem se získá 2,4 g (68 %) homogenního 9-brom-4-(2-chlorfenyl)-6H-thieno(3,2-f)-1,2,4-triazolo(4,3-a)-1,4-diazepinu, který po krystalizaci ze směsi ethanolu a chloroformu taje při 205 až 206 °C.

Získaná sloučenina 9-brom-4-(2-chlorfenyl)-6H-thieno(3,2-f)-1,2,4-triazolo(4,3-a)-1,4-diazepinu je známa z německého spisu DOS 2 940 737.

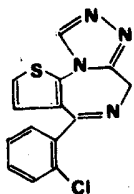
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 9-brom-4-(2-chlorfenyl)-6H-thieno(3,2-f)-1,2,4-triazolo(4,3-a)-1,4-diazepinu vzorce I



(I)

vyznačující se tím, že se 2-hydrazino-5-(2-chlorfenyl)-3H-thieno(2,3-e)-1,4-diazepin podrobí reakci s orthomreventanem ethylnatým v ethanolu za přítomnosti malého množství kyseliny sírové a získaný 4-(2-chlorfenyl)-6H-thieno(3,2-f)-1,2,4-triazolo(4,3-a)-1,4-diazepin vzorce II



(II)

se bromuje bremem v chloroformu za přítomnosti pyridinu.