



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 495/12

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

627 181

⑳ Gesuchsnummer: 9019/76

㉒ Anmeldungsdatum: 14.07.1976

③① Priorität(en):  
16.07.1975 DE 2531677  
16.07.1975 DE 2531678  
16.07.1975 DE 2531679  
30.07.1975 DE 2533924

㉔ Patent erteilt: 31.12.1981

④⑤ Patentschrift  
veröffentlicht: 31.12.1981

⑦③ Inhaber:  
C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim a.Rh. (DE)

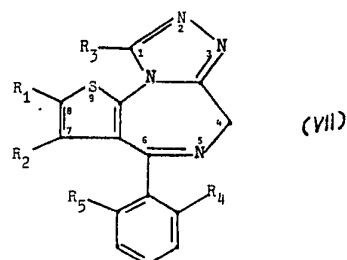
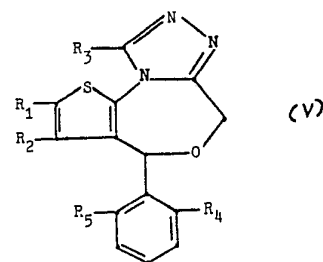
⑦② Erfinder:  
Dr. Karl-Heinz Weber, Gau-Algesheim (DE)  
Dr. Adolf Bauer, Ingelheim a.Rh. (DE)  
Dr. Adolf Langbein, Ingelheim a.Rh. (DE)

⑦④ Vertreter:  
Brühwiler & Co., Zürich

⑤④ Verfahren zur Herstellung von substituierten 6-Aryl-4H-s-triazolo-(3,4-c)-thieno-(2,3-e)-1,4-diazepinen.

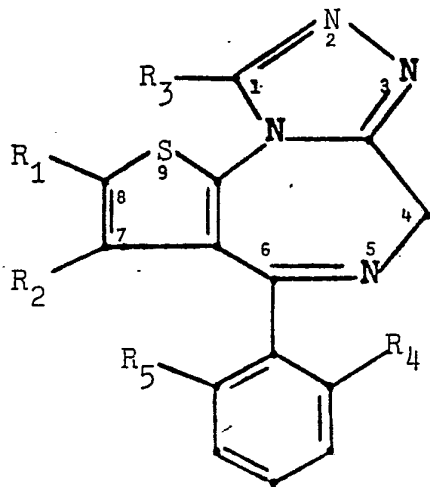
⑤⑦ 6-Aryl-4H-s-triazolo-[3,4-c]-thieno-[2,3-e]-1,4-diazepine der Formel VII werden aus Verbindungen der Formel V hergestellt. Dabei wird mit einer starken Halogenwasserstoffsäure die Bindung am Sauerstoffatom des Oxepinringes aufgespalten. Das erhaltene Hydrogenhalogenid wird mit einem nicht mit Wasser mischbaren Lösungsmittel extrahiert und der Rückstand mit einem Phosphor- oder Schwefelhalogenid umgesetzt. Die erhaltene Dihalogenverbindung wird mit Ammoniak oder einem Ammoniak liefernden Stoff umgesetzt und das erhaltene Produkt dehydriert. Die Substituenten in Formel VII und V haben die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung.

Die Verbindungen der Formel VII und ihre Säureadditionssalze haben sich als anxiolytisch, spannungslösend und muskelrelaxierend wirksam erwiesen. Weiterhin zeigen sie eine intensive antikonvulsive Wirkung und eine ausserordentlich geringe Toxizität. Ausserdem verstärken sie die Futterraufnahme bei Säugetieren.



## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung substituierter 6-Aryl-4H-s-triazolo-[3,4-c]-thieno-[2,3-e]-1,4-diazepine der Formel VII



(VII),

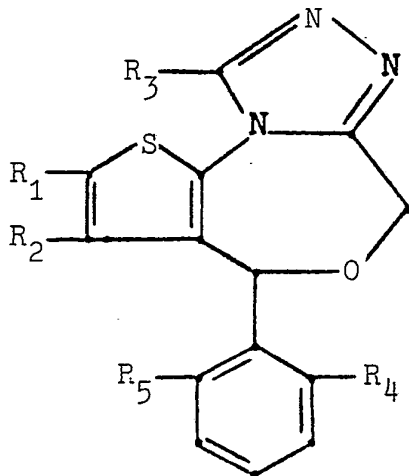
worin

$R_1$  und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, Halogen oder Niederalkyl mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen oder zusammen, über eine Alkylengruppe verbunden, einen 5- oder 6gliedrigen Ring;

$R_3$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,  $\omega$ -Hydroxyalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen 5- oder 6gliedrigen, ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthaltenden gesättigten heterocyclischen Ring, wobei der stickstoffhaltige Ring gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine niedere Alkylgruppe substituiert ist; und

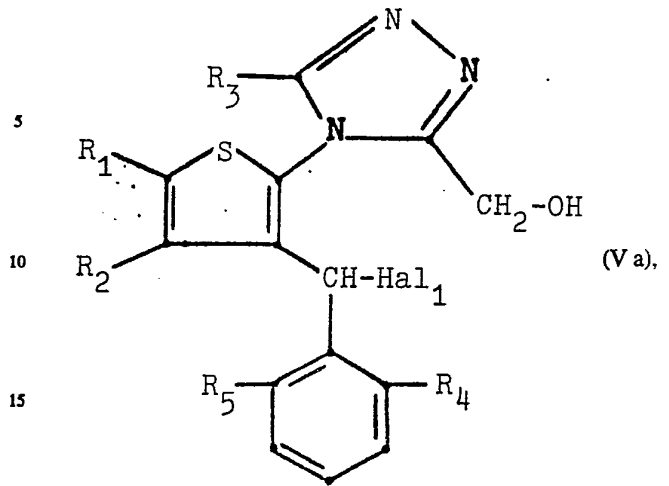
$R_4$  und  $R_5$ , die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom

bedeuten, sowie von deren physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel V



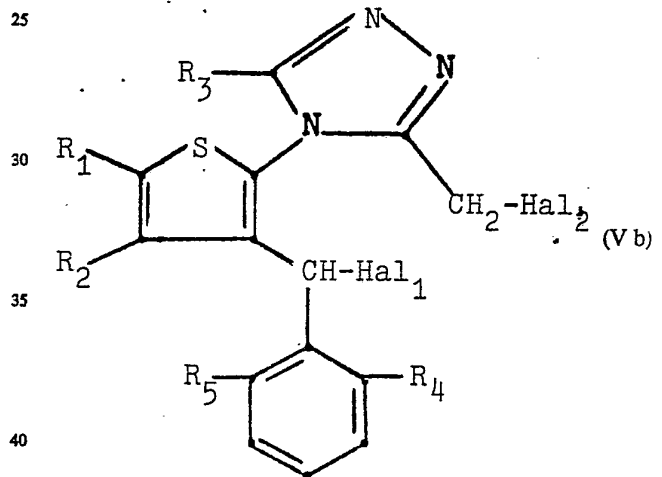
(V) 50

mit einer starken Halogenwasserstoffsäure am Sauerstoffatom des Oxepinringes aufspaltet, das erhaltene Hydrohalogenid der Formel V a



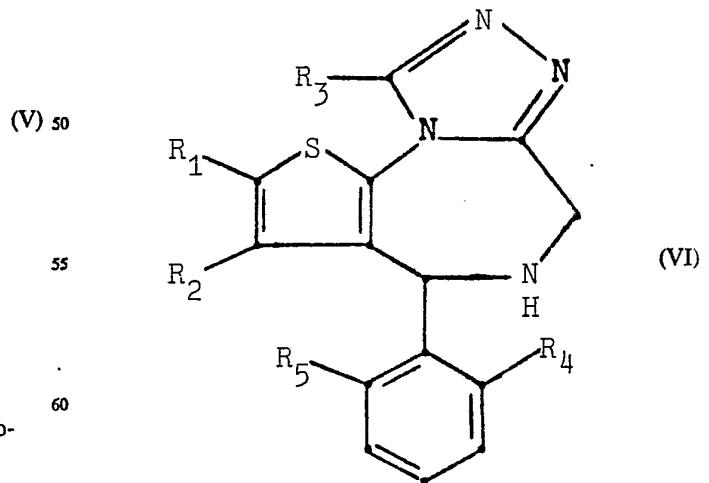
(V a),

20 worin  $Hal_1$  ein Halogenatom bedeutet, mit einem nicht mit Wasser mischbaren Lösungsmittel extrahiert, den Rückstand mit einem Phosphor- oder Schwefelhalogenid versetzt, die so gebildete Dihalogenverbindung der Formel V b



worin  $Hal_2$  ein Halogenatom bedeutet, mit Ammoniak oder einem Ammoniak liefernden Stoff zu einer Verbindung der Formel VI

45



(VI)

65 umsetzt, diese zur entsprechenden Verbindung der Formel VI dehydriert und die Verfahrensprodukte gegebenenfalls anschließend in ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze überführt.

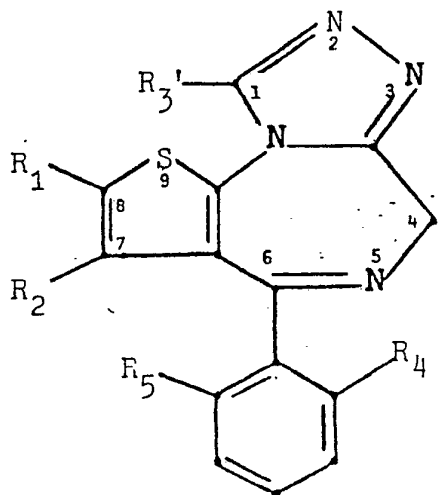
2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Dehydrierungsmittel für die Dehydrierung der Verbindung der Formel VI ein Halogen verwendet.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Dehydrierungsmittel für die Dehydrierung der Verbindung der Formel VI eine Verbindung der höheren Oxydationsstufen des Chroms oder Mangans verwendet.

4. Verfahren nach Patentanspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Alkalibichromat verwendet.

5. Verfahren nach Patentanspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Kalipermanganat verwendet.

6. Verfahren zur Herstellung substituierter 6-Aryl-4H-s-triazolo-[3,4-c]-thieno-[2,3-e]-1,4-diazepine der Formel VII a



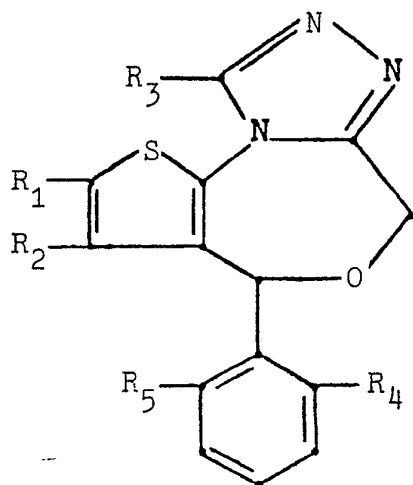
(VII a),

worin

$R_1$  und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, Halogen oder Niederalkyl mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen oder zusammen, über eine Alkylengruppe verbunden, einen 5- oder 6gliedrigen Ring;

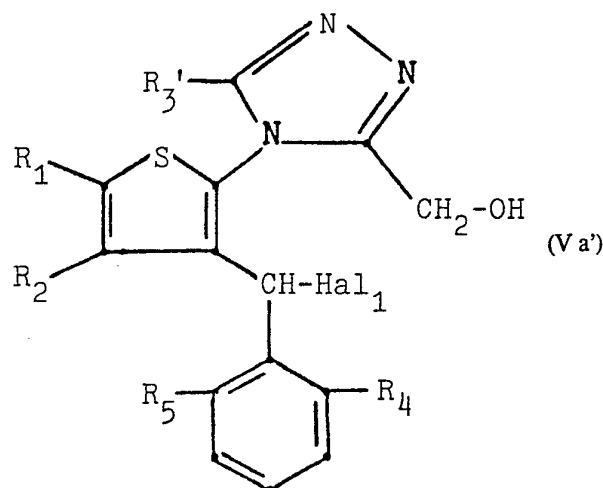
$R_4$  und  $R_5$ , die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom; und

$R_3$  ein Chlor- oder Bromatom darstellt, bedeuten, sowie von deren physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel V



(V)

worin  $R_3$  Wasserstoff bedeutet, chloriert oder bromiert, die so erhaltene Verbindung mit einer starken Halogenwasserstoffsäure am Sauerstoffatom des Oxazepinringes aufspaltet, das erhaltene Hydrohalogenid der Formel V a'



(V a')

mit einem nicht mit Wasser mischbaren Lösungsmittel extrahiert, den Rückstand mit einem Phosphor- oder Schwefelhalogenid versetzt, die so gebildete Dihalogenverbindung der Formel V b'

25

30

35

40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

205

210

215

220

225

230

235

240

245

250

255

260

265

270

mit einem nicht mit Wasser mischbaren Lösungsmittel extrahiert, den Rückstand mit einem Phosphor- oder Schwefelhalogenid versetzt, die so gebildete Dihalogenverbindung der Formel V b'

25

30

35

40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

205

210

215

220

225

230

235

240

245

250

255

260

265

270

mit einem nicht mit Wasser mischbaren Lösungsmittel extrahiert, den Rückstand mit einem Phosphor- oder Schwefelhalogenid versetzt, die so gebildete Dihalogenverbindung der Formel V b'

25

30

35

40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

205

210

215

220

225

230

235

240

245

250

255

260

265

270

mit einem nicht mit Wasser mischbaren Lösungsmittel extrahiert, den Rückstand mit einem Phosphor- oder Schwefelhalogenid versetzt, die so gebildete Dihalogenverbindung der Formel V b'

25

30

35

40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

205

210

215

220

225

230

235

240

245

250

255

260

265

270

mit einem nicht mit Wasser mischbaren Lösungsmittel extrahiert, den Rückstand mit einem Phosphor- oder Schwefelhalogenid versetzt, die so gebildete Dihalogenverbindung der Formel V b'

25

30

35

40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

205

210

215

220

225

230

235

240

245

250

255

260

265

270

mit einem nicht mit Wasser mischbaren Lösungsmittel extrahiert, den Rückstand mit einem Phosphor- oder Schwefelhalogenid versetzt, die so gebildete Dihalogenverbindung der Formel V b'

25

30

35

40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

205

210

215

220

225

230

235

240

245

250

255

260

265

270

mit einem nicht mit Wasser mischbaren Lösungsmittel extrahiert, den Rückstand mit einem Phosphor- oder Schwefelhalogenid versetzt, die so gebildete Dihalogenverbindung der Formel V b'

25

30

35

40

45

50

55

60

65

70

75

80

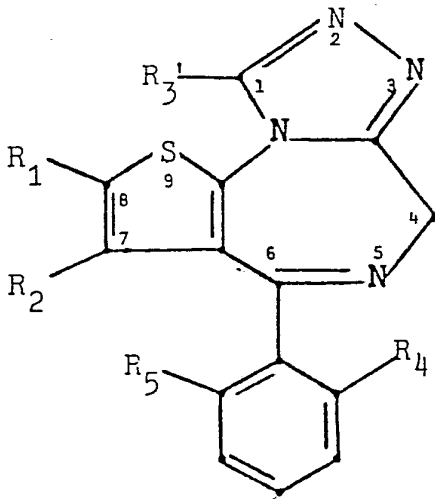
85

90

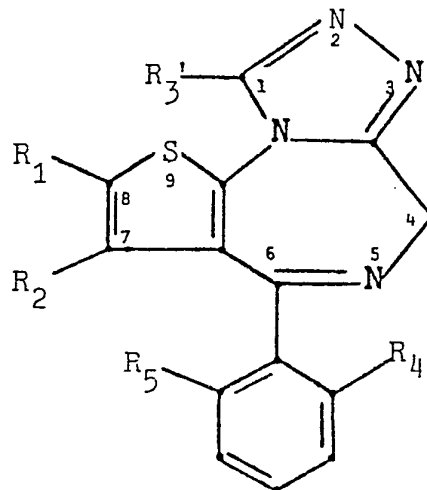
95

100

105



(VII a) 10



(VII a)

dehydriert und die Verfahrensprodukte gegebenenfalls abschliessend in ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze überführt.

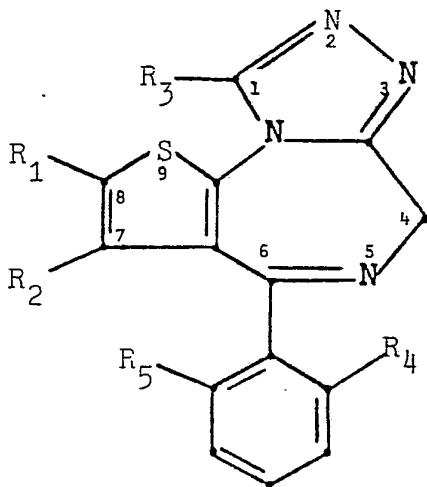
7. Verfahren nach Patentanspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als Dehydrierungsmittel für die Dehydrierung der Verbindung der Formel VI ein Halogen verwendet.

8. Verfahren nach Patentanspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als Dehydrierungsmittel für die Dehydrierung der Verbindung der Formel VI eine Verbindung der höheren Oxydationsstufen des Chroms oder Mangans verwendet.

9. Verfahren nach Patentanspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Alkalibichromat verwendet.

10. Verfahren nach Patentanspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Alkalipermanganat verwendet.

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von substituierten 6-Aryl-4H-s-triazolo-[3,4-c]-thieno-[2,3-e]-1,4-diazepinen der Formeln VII und VII a



(VII) 50

20 und ihrer Säureadditionssalze.

In diesen Formeln bedeuten:

$R_1$  und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff- oder Halogenatome, niedere Alkylgruppen mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen oder zusammen, über eine Alkylkette verbunden, einen 5- oder 6gliedrigen Ring;

$R_3$  ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine  $\omega$ -Hydroxyalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen 5- oder 6gliedrigen, ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthaltenden gesättigten Ring, wobei der stickstoffhaltige Ring gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine niedere Alkylgruppe substituiert sein kann;

$R_3'$  ein Chlor- oder Bromatom; und

$R_4$  und  $R_5$ , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist im kennzeichnenden Teil der Ansprüche 1 und 6 definiert.

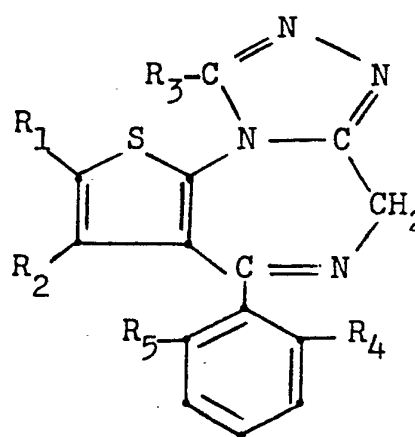
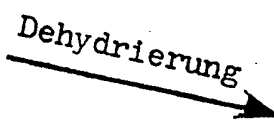
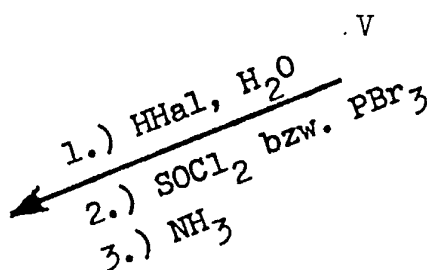
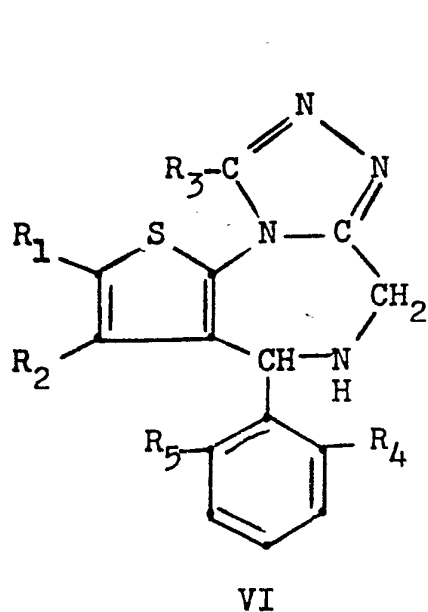
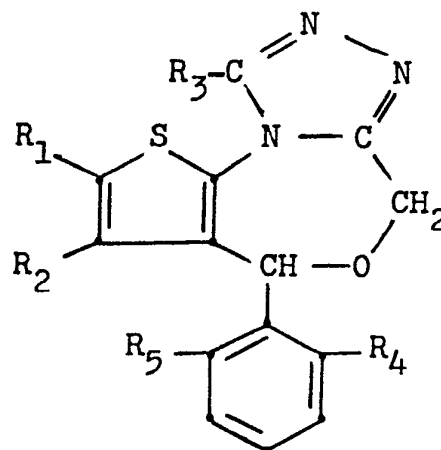
40 Die Herstellung der Verbindungen der Formel VII verläuft nach dem folgenden Reaktionsschema:

45

55

60

65



VII

Die erfindungsgemäss erhältlichen Thieno-triazolo-diazepine haben sich bei der Anwendung verschiedener pharmakologischer Testmethoden als anxiolytisch, spannungslösend und muskelrelaxierend wirksam erwiesen und überdies eine intensive antikonvulsive Wirkung gezeigt. Sie haben ferner die Eigenschaft, die Futteraufnahme bei Säugetieren beträchtlich zu verstärken. Bemerkenswert ist daneben ihre ausserordentlich geringe Toxizität.

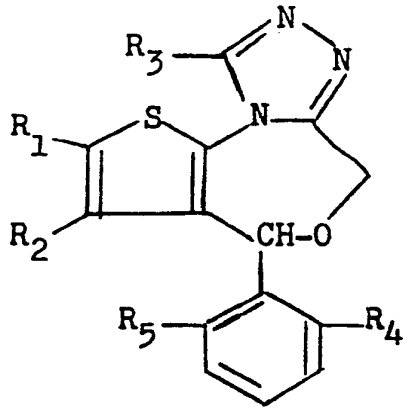
Zur Herstellung solcher Verbindungen der Formel V, worin  $\text{R}_3$  ein Chlor- oder Bromatom bedeutet, wird eine Verbindung der Formel V, worin  $\text{R}_3$  für ein Wasserstoffatom steht, bromiert oder chloriert. Die Halogenierung erfolgt vorteilhaft in Lösungsmitteln, wie Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Methylenechlorid, Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, oder einem geeigneten Kohlenwasserstoff, gegebenenfalls unter Zusatz einer tertiären organischen Base, wie Pyridin, oder aber mittels eines Halogensuccinimides. Die Reaktionstemperatur liegt bei dieser Umsetzung je nach dem eingesetzten Ausgangsstoff und der angewandten Methode zwischen Raumtemperatur und der Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches.

Ausgehend von Thieno-[2,3-e]-triazolo-[3,4-c]-4,1-oxazepinen der Formel V erhält man die Thieno-triazolo-diazepine der Formel VI gemäss folgendem Schema:

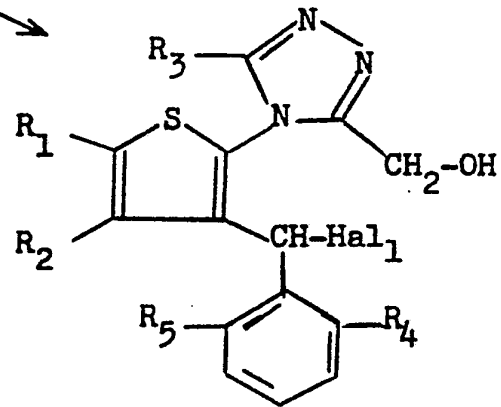
55

60

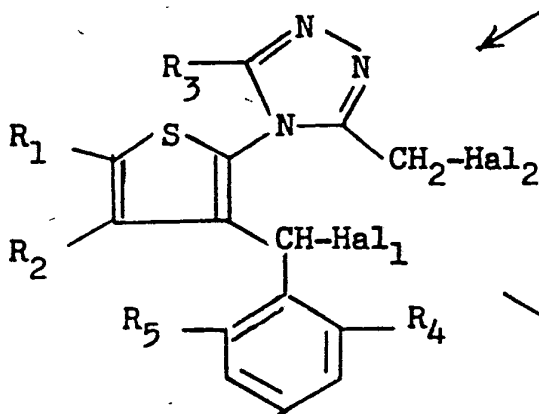
65



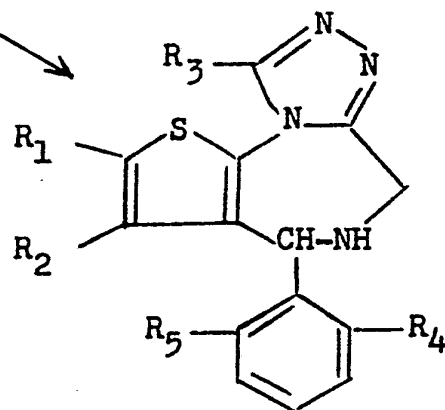
(V)



(V a)



(V b)



(VI)

Hierbei wird zunächst der Oxazepinring einer Verbindung der Formel V in einer stark salz- oder bromwasserstoffsäure am Sauerstoffatom aufgespalten.

Dazu genügt es im allgemeinen, eine Verbindung der Formel V in einer stark salz- oder bromwasserstoffsäuren Lösung einige Minuten bis einige Stunden bei Raumtemperatur stehen zu lassen. Das sich bei dieser Reaktion bildende Hydrohalogenid einer Verbindung der Formel V a wird mit einem nicht Wasser mischbaren Lösungsmittel, vorzugsweise einem Chlorkohlenwasserstoff, wie Chloroform oder Methylenchlorid, im allgemeinen in der Kälte aus der Reaktionslösung extrahiert und — zweckmässigerweise nach Eindampfen der Extraktionslösung — mit einem Phosphor- oder Schwefelhalogenid,

wie Thionylchlorid oder Phosphortribromid, versetzt. Die Reaktionstemperatur liegt hier vorteilhaft zwischen 0 und 40°C — vorzugsweise bei ca. 20°C.

Im allgemeinen wird nach dem Abdestillieren des überschüssigen Halogenids und gegebenenfalls des noch vorhandenen Lösungsmittels der Rückstand, bestehend aus einem Dihalogenid der Formel V b mit Ammoniak oder Ammoniak liefernden Stoffen, wie Urotropin, umgesetzt. Als Lösungsmittel für die Umsetzung mit Ammoniak eignen sich niedere Alkohole, z.B. Methanol oder Äthanol, Essigester, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Inertkohlenwasserstoffe, wie Benzol und seine Homologen; aber auch flüssiger Ammoniak kann zur Reaktion verwendet werden. Die Reaktionstemperatur liegt vorteilhaft zwischen 0°C und dem Siedepunkt des

verwendeten Lösungsmittels; bevorzugt wird die Reaktion jedoch im Autoklaven durchgeführt. Man erhält die Verbindungen der Formel VI in ausgezeichneter Ausbeute.

Die Dehydrierung der Verbindungen der Formel VI zu den Endprodukten der Formel VII erfolgt im allgemeinen unter Verwendung geeigneter Dehydrierungsmittel, wie z.B. von Halogenen, oder auch von Verbindungen der höheren Oxydationsstufen des Chroms oder Mangans, beispielsweise eines Chromats, eines Bichromats oder eines Permanganats. Als geeignete Lösungsmittel für die Umsetzung mit einem Halogen seien Chlorkohlenwasserstoffe, wie Chloroform, oder Methylenchlorid genannt; zweckmässigerweise setzt man bei dieser Reaktion zum Abfangen der entstehenden Halogenwasserstoffsäure eine tertiäre organische Base, beispielsweise Pyridin, zu.

Die Oxydation mit den erwähnten Verbindungen des Chroms oder Mangans erfolgt in Lösungsmitteln, wie Aceton, Tetrahydrofuran oder Dioxan.

Je nach Art des Oxydationsmittels liegt die Reaktionstemperatur im allgemeinen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels.

Bedeutet in einer Verbindung der Formel VI  $R_3$  ein Wasserstoffatom, so kann bei der Umsetzung mit Chlor oder Brom sowohl das Endprodukt der Formel VII mit  $R_3 =$  Wasserstoff, als auch — bei Verwendung eines Überschusses an dem betreffenden Halogen — ein Endprodukt der Formel VII mit  $R_3 =$  Chlor oder Brom erhalten werden.

Die Endprodukte der Formeln VII und VII a können in üblicher Weise in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze überführt werden. Zur Salzbildung geeignete Säuren sind beispielsweise Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Cyclohexylsulfaminsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Ameisensäure, Salicylsäure, Methan- oder Toluolsulfonsäure und dergleichen.

Die Endprodukte der Formeln VII und VII a sowie ihre Säureadditionssalze besitzen eine ausgeprägte antikonvulsive, anxiolytische und antiaggressive Wirkung im Dosisbereich von 0,1 bis 3 mg/kg bei sehr geringer Toxizität.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung:

#### Beispiel 1

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

a,  $\alpha$ ) 0,1 Mol = 39,6 g 8-Brom-6-(o-chlorphenyl)-1-methyl-thieno-[2,3-e]-triazolo-[3,4-c]-4,1-oxazepin vom Fp. 146 bis 148°C werden in 250 ml konz. Bromwasserstoffsäure suspendiert. Sobald eine klare Lösung eingetreten ist (nach 15-20 Minuten), verdünnt man mit 300 ml Eiswasser und schüttelt mit Methylenchlorid aus. Die Methylenchloridphase wird getrocknet und eingedampft, der Rückstand mit Äther zur Kristallisation gebracht. Man erhält 52 g 3-Methyl-4-[3-(o-chlorphenyl-brommethyl)-5-brom-thienyl-(2)]-5-hydroxymethyl-1,2,4-triazol-Hydrobromid (94% d.Th.) vom Fp. 200°C (Zers.).

$\beta$ ) 0,05 Mol = 27,9 g des Hydrobromids werden mit 100 ml Thionylchlorid 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum destilliert, der Rückstand mit Methylenchlorid aufgenommen und mit Eiswasser und verdünntem Ammoniak gewaschen. Die getrocknete Methylenchloridphase wird eingedampft und der Rückstand mit Äther verrieben.

Ausbeute: 24,2 g 3-Methyl-4-[3-(o-chlorphenyl-brommethyl)-5-brom-thienyl-(2)]-5-chlormethyl-1,2,4-triazol vom Fp. 167-169°C.

$\gamma$ ) 12,4 g dieser Verbindung werden in 270 ml Methanol gelöst und 100 ml flüssiger Ammoniak zugegeben. Anschlies-

send erhitzt man 30 Minuten auf 100°C im Autoklaven. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen, die Methylenchlorid-Phase getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute an 8-Brom-6-(o-chlorphenyl)-1-methyl-thieno-[2,3-e]-triazolo-[3,4-c]-5,6-dihydro-1,4-diazepin: 9,0 g = 91% d. Th. vom Fp. 160-162°C.

b) 39,5 g = 0,1 Mol 8-Brom-6-(o-chlorphenyl)-1-methyl-4H-s-triazolo-[3,4-c]-thieno-[2,3-e]-5,6-dihydro-1,4-diazepin vom Fp. 162°C werden in 500 ml Methylenchlorid und 15 ml Pyridin gelöst und die Lösung innerhalb von 10 Minuten unter Rühren bei Raumtemperatur mit 10 ml Brom in 50 ml Methylenchlorid versetzt. Die sich sofort entfärbende Lösung wird 30 Minuten gerührt, anschliessend mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute an 8-Brom-6-(o-chlorphenyl)-1-methyl-4H-s-triazolo-[3,4-c]-thieno-[2,3-e]-1,4-diazepin: 36,9 g = 94% d. Th. vom Fp. 208-210°C.

Sehr gute Ausbeuten werden auch erhalten, wenn man die Dehydrierung mit Kaliumpermanganat analog Beispiel 3 durchführt.

#### Beispiel 2

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

Ausgehend von 8-Brom-6-(o-chlorphenyl)-1-[tetrahydropyranyl-(4)]-thieno-[2,3-e]-triazolo-[3,4-c]-4,1-oxazepin vom Fp. 182-184°C, erhält man analog der in Beispiel 1a) und 1b) beschriebenen Arbeitsweisen über das 8-Brom-6-(o-chlorphenyl)-1-[tetrahydropyranyl-(4)]-thieno-[2,3-e]-triazolo-[3,4-c]-5,6-dihydro-1,4-diazepin vom Fp. 174-175°C die Titelverbindung in einer Ausbeute von 98% d. Th. (Fp. 257-258°C).

#### Beispiel 3

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

4,65 g = 0,01 Mol 8-Brom-6-(o-chlorphenyl)-1-cyclohexyl-4H-s-triazolo-[3,4-c]-thieno-[2,3-e]-5,6-dihydro-1,4-diazepin vom Fp. 192°C, hergestellt aus 7-Brom-5-(o-chlorphenyl)-thieno-[2,3-e]-4,1-oxazepin-2-thion, (Fp. 200°C) über 8-Brom-6-(o-chlorphenyl)-1-cyclohexyl-thieno-[2,3-e]-triazolo-[3,4-c]-4,1-oxazepin, (Fp. 172-174°C) auf dem in Beispiel 1a,  $\alpha$ ) -  $\gamma$ ) beschriebenen Weg, werden in 100 ml über  $\text{KMnO}_4$  destilliertem Aceton gelöst. In der Siedehitze fügt man unter Rühren zunächst 3 g Natriumbichromat in 15 ml Wasser und anschliessend 2 ml 20% ige Schwefelsäure zu und lässt 30 Minuten weiterkochen. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand mit etwas Wasser verdünnt, ammoniakalisch gemacht und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Waschen, Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels hinterbleibt ein Rohprodukt, das man aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 4,1 g = 88% d. Th. vom Fp. 190-192°C.

Anstelle von Natriumbichromat kann für die Dehydrierung auch Kaliumpermanganat benutzt werden. Man verfährt dann wie folgt:

4,65 g = 0,01 Mol 8-Brom-6-(o-chlorphenyl)-1-cyclohexyl-4H-s-triazolo-[3,4-c]-thieno-[2,3-e]-5,6-dihydro-1,4-diazepin werden in einer Mischung von 50 ml Aceton und 50 ml Methylenchlorid gelöst. Man gibt 1,4 g fein pulverisiertes  $\text{KMnO}_4$  in einer Portion zu und rührt 6 Stunden bei Raumtemperatur. Es scheidet sich Braunstein ab. Nach dem Absaugen über Kieselgur wird das hellgelbe Filtrat eingedampft und der Rückstand mit Äther verrieben.

Man erhält 4 g = 86% d. Th. der Titelverbindung vom Fp. 190-192°C.

*Beispiel 4*

*1,8-Dibrom-6-(o-chlorphenyl)-4H-s-triazolo-[3,4-c]-thieno-[2,3-e]-1,4-diazepin*




3,8 g = 0,01 Mol 8-Brom-6-(o-chlorphenyl)-4H-s-triazolo-[3,4-c]-thieno-[2,3-e]-5,6-dihydro-1,4-diazepin vom Fp. 178°C, hergestellt aus 7-Brom-5-(o-chlorphenyl)-thieno-[2,3-e]-4,1-oxazepin-2-thion über das 8-Brom-6-(o-chlor-

phenyl)-thieno-[2,3-e]-triazolo-[3,4-c]-4,1-oxazepin (Fp. 182°C) analog Beispiel 1a,  $\alpha$ ), -  $\gamma$ ), werden in 50 ml Methylenchlorid und 1 ml Pyridin gelöst. Während 10 Minuten fü man 1,5 ml Brom in 15 ml Methylenchlorid zu und kocht 5 anschließend 30 Minuten unter Rückfluss.

Die Reaktionslösung wird mit Wasser gewaschen, getrennet und eingedampft. Das Konzentrat gibt man auf eine SiO<sub>2</sub>-Säule und eluiert mit Methylenchlorid, dem man 2% Methanol zugesetzt hat.

Die erste Hauptfraktion enthält 4,2 g der Titelverbindung vom Fp. 209-210°C = 92% d. Th.

Analog den aufgeführten Beispielen wurden folgende Endprodukte über die angegebenen Zwischenprodukte hergestellt:

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Fp. °C Zwischenprodukt V	Fp. °C Zwischenprodukt VI	Fp. °C Endprodukt V
Br	H	CH <sub>3</sub>	Br	H	137 - 139	171 - 173	205 - 206
Cl	H	CH <sub>3</sub>	Cl	H	124 - 126	131 - 133	204 - 206
Br	H	CH <sub>3</sub>	F	H	170 - 171	180 - 182	208 - 210
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Cl	H	90	120 - 122	144 - 146
$\begin{array}{c}   \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c}   \\ \text{-CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$	CH <sub>3</sub>	Cl	H	189 - 190	219 - 220	203 - 205
Br	H	CH <sub>3</sub>	Cl	H	146 - 148	160 - 162	208 - 210
Br	H		Cl	H	172 - 174	190 - 192	190 - 192
Br	H		Cl	H	182 - 184	174 - 175	257 - 258
Br	H		Cl	H	169 - 170	156 - 158	212 - 214
Br	H	H	Cl	H	182	176 - 178	198 - 200
Br	H	-CH <sub>2</sub> -OH	Cl	H	198	205 - 206	224 - 225
Br	H	Br	Cl	H	135 - 137	135 - 137 (Zers.)	209 - 210