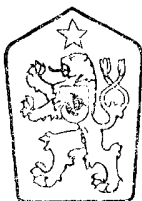


POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203084
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 26 02 75

(21) (PV 5954-78)

(32 (31) (33) Právo přednosti od 02 03 74
(P 24 10 030.9), od 20 07 74 (P 24 35 041.2),
od 24 09 74 (P 24 45 430.6) a od 21 12 74
(P 24 60 776.9)

Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 30 05 80

(45) Vydáno 15 09 83

(51) Int. Cl.³
C 07 D 495/14 //
A 61 K 31/55

(72)

Autor vynálezu

WEBER KARL-HEINZ dr., GAU ALGESHEIM, BAUER ADOLF dr.,
INGELHEIM/Rh., DANNEBERG PETER dr., OCKENHEIM
a KUHN FRANZ JOSEF dr., BINGEN (NSR)

(73)

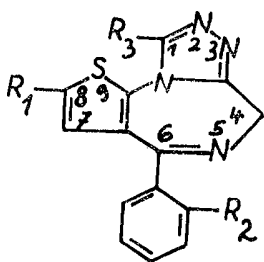
Majitel patentu

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

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

1

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



(I)

2

skupinu vždy se 3 až 6 uhlíkovými atomy,
pěti- nebo šestičlenný nasycený nebo nena-
sycený kruh obsahující jeden atom kyslí-
ku, jeden atom síry nebo jeden atom dusí-
ku, přičemž dusíkatý kruh je popřípadě na
dusíku substituován methylovou skupinou a
v případě, že R₁ značí atom bromu, zna-
mená také vodíkový atom nebo alkylovou
nebo hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 uh-
líkovými atomy,
jakož i jejich fyziologicky neškodných adi-
čních solí s kyselinami.

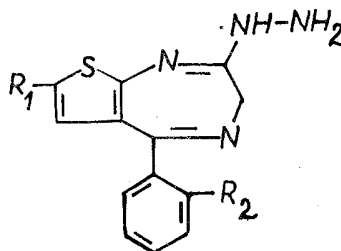
Nové sloučeniny obecného vzorce I a je-
jich adiční soli s kyselinami se mohou podle
vynálezu získat tím, že se na sloučeninu o-
becného vzorce IV

kde

R₁ značí vodíkový, chlorový nebo bromo-
vý atom, nebo alkylovou skupinu o 1 až 4
uhlíkových atomech,

R₂ znamená vodíkový, fluorový, chlorový
nebo bromový atom, nitroskupinu nebo tri-
fluormethylovou skupinu a

R₃ značí alkoxyskupinu nebo alkylmer-
kaptoskupinu vždy s 1 až 3 uhlíkovými ato-
my, cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou



(IV)

kde

R₁ a R₂ mají uvedený význam,
působí kyselinou obecného vzorce V



kde

R₃ má význam uvedený výše,
nebo jejím funkčním derivátem a popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I se převede ve fyziologicky neškodnou adiční sůl s kyselinou.

Reakce probíhá za použití volné kyseliny obecného vzorce V nebo jejího vhodného funkčního derivátu.

Funkční derivát kyseliny obecného vzorce V je například:

orthoester obecného vzorce
 $R_3-\text{C}(\text{OR}')_3,$

iminoether obecného vzorce
 $R_3-\text{C}(=\text{NH})-\text{OR}',$

amidin obecného vzorce
 $R_3-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2,$

amid obecného vzorce
 $R_3-\text{CONH}_2,$

thioamid obecného vzorce
 $R_3-\text{CSNH}_2$

ester obecného vzorce
 $R_3-\text{COOR}',$

například methylester, ethylester nebo nitrofenylester,

anhydrid obecného vzorce
 $(R_3-\text{CO})_2\text{O},$

halogenid obecného vzorce
 $R_3-\text{COHal}$ nebo též

nitril obecného vzorce
 $R_3-\text{CN}.$

Přitom má R₃ v obecných vzorcích shora jmenovaný význam, zatímco

R' značí nižší alkylovou skupinu a

R'' zbytek alifatického, aralifatického nebo aromatického alkoholu.

Iminoethery a amidiny se mohou obvykle použít ve formě svých solí s minerálními kyselinami, například jako hydrochloridy.

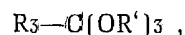
Reakční podmínky se mohou měnit podle použitého derivátu kyseliny. Zcela obecně lze reakci provést jak bez rozpouštědla, tak také s rozpouštědlem, například v methanolu, ethanolu, chloroformu, tetrahydrofuranu, benzenu, toluenu nebo ve směsích

těchto rozpouštědel, bez katalyzátoru nebo v přítomnosti kyselého katalyzátoru, například kyseliny chlorovodíkové, sírové, fosforečné, polyfosforečné, octové, propionové, benzensulfonové nebo toluensulfonové. Také přítomnost báze jako například 2-methylimidazolu jako katalyzátoru je užitečná. Reakční teplota leží mezi 0 a 300 °C, s výhodou mezi 20 a 180 °C.

Speciální obměny tohoto postupu jsou tyto:

Metoda I

V tomto případě je derivátem kyseliny obecného vzorce V orthoester obecného vzorce



kde

R₃ a R' mají shora uvedené významy.

Reakce probíhá obvykle za přítomnosti přebytku orthoesteru, který zároveň slouží jako rozpouštědlo, při teplotách mezi 90 a 100 °C nebo za přítomnosti již uvedených katalyzátorů, při teplotách mezi teplotou místnosti a teplotou varu reakční směsi vařené pod zpětným chladičem.

Metoda II

V tomto případě je derivátem kyseliny obecného vzorce V iminoether obecného vzorce



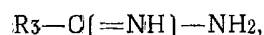
kde

R₃ a R' mají shora uvedené významy.

Reakce se účelně provádí v již jmenovaných rozpouštědlech při teplotách mezi teplotou místnosti a teplotou varu reakční směsi vařené pod zpětným chladičem.

Metoda III

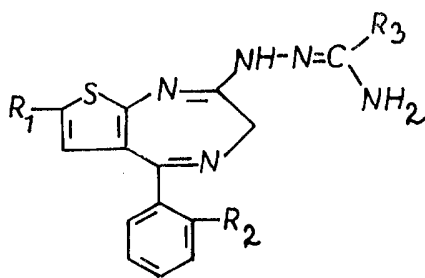
V tomto případě je derivátem kyseliny obecného vzorce V amidin obecného vzorce



kde

R₃ má shora uvedený význam.

Reakce se účelně provádí za přítomnosti bazického katalyzátoru, jako 2-methylimidazolu, při zvýšené teplotě mezi 150 a 250 st. Celsia. Je-li teplota nižší, například provádí-li se reakce při teplotě místnosti, pak se vytvoří napřed mezuprodukt obecného vzorce VIII



(VIII)

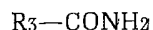
ve kterém

R₁, R₂ a R₃ mají již uvedené významy.

Tento meziprodukt se může izolovat a podrobit následné cyklizaci zahřátím na 150 až 250 °C. Avšak jeho izolace není v žádném případě nutná.

Metoda IV

V tomto případě je derivátem kyseliny obecného vzorce V amid nebo thioamid obecného vzorce



nebo



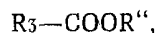
kde

R₃ má již dříve uvedené významy.

Reakce se může provádět v rozpouštědle nebo bez rozpouštědla a s katalyzátorem nebo bez něho při teplotách 0 až 300 °C.

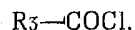
Metoda V

Zde je derivátem kyseliny obecného vzorce V ester obecného vzorce

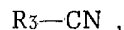


anhydrid obecného vzorce
(R₃CO)₂O,

halogenid obecného vzorce



nebo nitril obecného vzorce



kde

R₃, popřípadě R^{''} mají již dříve uvedené významy.

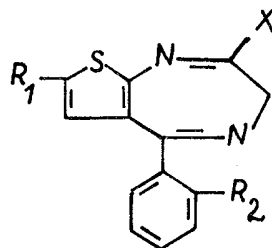
Nejdříve se tvoří meziprodukt obecného vzorce VII, a obvyklým způsobem se může provést uzavření kruhu.

Konečné látky obecného vzorce I se mo-

hou až na ty, které mají v poloze 1 pěti- nebo šestičlenný nasycený nebo nenasycený kruh obsahující jeden atom síry, převést podle potřeby obvyklým způsobem ve fyziologicky neškodné adiční soli s kyselinami. Vhodné kyseliny k přípravě solí jsou například kyseliny halogenvodíkové, kyselina sírová, fosforečná, dusičná, cyklohexylsulfaminová, citrónová, vinná, askorbová, maleinová, mravenčí, salicylová nebo methan- nebo toluensulfonová a podobně.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce V jsou známy z literatury. Zatímco výrobu látky obecného vzorce VIII v předešlém provedení lze pominout, je výroba látky obecného vzorce IV popsána dále.

Hydrazinové deriváty obecného vzorce IV je možno vyrobit reakcí sloučenin obecného vzorce II



(II)

kde

R₁, R₂ a X mají svrchu uvedený význam, s hydrazinem. Tato reakce může probíhat v některém z již dříve uvedených rozpouštědel, přičemž může být popřípadě použit některý z již uvedených katalyzátorů. Teplota se může pohybovat účelně mezi teplotou místnosti a teplotou varu reakční kapaliny vařené pod zpětným chladičem.

Sloučeniny obecného vzorce I, popřípadě jejich adiční sloučeniny s kyselinami vykazují cenné terapeutické vlastnosti. Ukázaly se při použití různých farmakologických testovacích metod účinné anxiolyticky, uvolňovaly napětí a měly svalově relaxační účinek, nadto pak intenzivní antikonvulzivní účinek. Mají rovněž tu vlastnost, že zvyšují u savců podstatně příjem potravy. Povšimnutí hodná je též jejich význačně nízká toxicita. Předčím známé thieno-1,4-diazepiny bez přídavného triazolového kruhu, které jsou známy například ze zveřejňovacích spisů DOS 2 155 403 a 2 221 623, zvláště jejich velmi silně vyznačený v tzv. pentetrazolovém testu prokazatelný antikonvulzivní účinek, přičemž se sice podobají známým 8-alkyl-6-arylthieno[2,3-e]-4H-s-triazolo[3,4-c]-1,4-diazepinům ze zveřejňovacího spisu DOS 2 229 845, ale mají vzhledem k jejich účinnosti svoji účinnost více než desetkrát vyšší. Jako zvláště cenné se ukázaly takové sloučeniny a popřípadě jejich adiční soli s kyselinami, ve kterých R₁ je bromový atom, R₂ značí chloro-

vý nebo bromový atom a R₃ značí methylovou, cykloalkylovou, tetrahydropyranylovou, tetrahydrothiopyranylovou skupinu, nebo popřípadě substituovanou piperidylovou skupinu, zvláště pak

8-brom-6-o-chlorfenyl-1-cyklohexyl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin (R₁ = Br, R₂ = Cl, R₃ = C₆H₁₁),

8-brom-6-o-bromfenyl-1-cyklohexyl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin (R₁ = Br, R₂ = Br, R₃ = C₆H₁₁),

8-brom-6-o-chlorfenyl-1-cyklobutyl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin (R₁ = Br, R₂ = Cl, R₃ = C₄H₇),

8-brom-6-o-chlorfenyl-1-cyklopentyl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin (R₁ = Br, R₂ = Cl, R₃ = C₅H₉),

8-brom-6-o-chlorfenyl-1-cyklopropyl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin (R₁ = Br, R₂ = Cl, R₃ = C₃H₅),

8-brom-6-o-chlorfenyl-1-methyl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin (R₁ = Br, R₂ = Cl, R₃ = CH₃),

8-brom-6-o-chlorfenyl-1-hydroxyethyl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin (R₁ = Br, R₂ = Cl, R₃ = CH₂—CH₂OH),

8-brom-6-o-chlorfenyl-1-tetrahydropyranyl-(4)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin (R₁ = Br, R₂ = Cl, R₃ = C₅H₁₀O),

8-brom-6-o-chlorfenyl-1-tetrahydropyranyl-(3)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin (R₁ = Br, R₂ = Cl, R₃ = C₅H₁₀O),

8-brom-6-o-chlorfenyl-1-tetrahydrofuran-yl-(2)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin (R₁ = Br, R₂ = Cl, R₃ = C₄H₇O),

8-brom-6-o-bromfenyl-1-tetrahydrofuran-yl-(2)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin (R₁ = Br, R₂ = Br, R₃ = C₄H₇O),

8-brom-6-o-chlorfenyl-1-[N-methylpiperidyl-(3)]-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin (R₁ = Br, R₂ = Cl, R₃ = CH₃—N—C₅H₁₀),

8-brom-6-o-chlorfenyl-1-tetrahydrothiopyranyl-(2)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin (R₁ = Br, R₂ = Cl, R₃ = C₅H₁₀S) a

8-brom-6-o-chlorfenyl-1-methoxy-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin (R₁ = Br, R₂ = Cl, R₃ = OCH₃) a jejich adiční soli s kyselinami.

K testům se použily bílé myši o tělesné hmotnosti 20 až 25 g nebo bílé krysy FW 49 o tělesné hmotnosti 140 až 200 g. S výjimkou Gellerova testu konfliktní situace se pro každou dávku použilo 10 zvířat. Gellerův test konfliktní situace se prováděl se 4 zvířaty pro každou dávku. Testované látky byly suspendovány v olivovém oleji a ve všech případech zavedeny do žaludku pomocí hltanové sondy.

1. Pentetrazolový antagonismus:

Dávka, která zruší u 50 % zvířat letální účinek 125 mg/kg pentylentetrazolu, který byl podán intraperitoneálně 1 hodinu po dávce testované látky [M. I. Gluckmann, Curr. Ther. Res., **7**, 721 (1965)].

2. Gellerův test:

Dávka, při které zvířata, která jsou v konfliktní situaci, desetkrát stisknou předmět kulatého tvaru, aby získala pilulku potravy, ačkoli současně zapnutý signál oznámí, že společně s pilulkou potravy budou potrestána ve formě elektrické rány. [J. Geller, Arch. Int. Pharmacodyn., **149**, 243 (1964)].

3. Test bojovnosti myší:

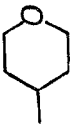
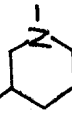
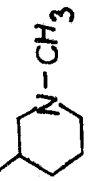
Dávka, při které u 50 % zvířat ustane agresivita. Stanovuje se u vyrostlých samců, kteří během 3 až 4 týdnů izolace byli udržováni v temnu, proti mladým samcům myší. [Wirth, Gösswald, Hörlein, Risse und Kreiskott, Arch. Int. Pharmacodyn., **115**: 1 až 31 (1958)].

4. LD₅₀:

Dávka, kterou přežije 50 % zvířat. [Litchfield a Wilcoxon, J. Pharmacol. Exptl. Therap. **96**, 99 (1949)].

Zjištěné hodnoty byly u všech testů zjištěny graficky. Výsledky testů jsou uvedeny v této tabulce:

T a b u l k a

R ₁	Sloučenina R ₂	R ₃	Pentetra- zolový an- tagonis- mus ¹⁾ ED ₅₀ krysy mg/kg	Pente- trazolo- vý an- tagonis- mus ¹⁾ ED ₅₀ myši mg/kg	Gellerův test ²⁾ krysy DT ₁₀ mg/kg	Test bo- jovnosti myší ³⁾ ED ₅₀ mg/kg	LD ₅₀ myši mg/kg	Terap. index LD ₅₀ : ED ₅₀ test bojov- nosti myši
Br	Cl	CH ₃	0,7	0,07	4,3	0,2	> 3500	> 17 500
Br	Cl	CH ₃	1,9	0,14	1,5	0,8	> 3300	> 4 125
Br	Br	CH ₃	2,7	0,12	3,6	0,7	> 3940	> 5 629
Br	H	CH ₃	4,2	0,8	1,9	0,6	> 3000	> 5000
Br	Cl		4,0	0,4	1,3	0,5	> 3000	> 6 000
Br	Cl	OCH ₃	—	0,36	1,7	—	—	—
Br	Cl	Br	2,1	0,45	0,8	2,1	> 3000	> 1 429
Br	Cl		1,7	0,5	0,3	0,3	> 3000	> 10 000
Br	Cl		—	0,74	0,67	—	—	—
Br	Cl		—	0,16	5,8	—	—	—
Br	Cl		—	0,56	2,0	—	—	—
Br	Cl		5,7	0,17	0,5	1,4	> 1400	> 1 000
Br	Cl		1,2	0,025	< 0,5	0,15	> 3000	> 20 000
Br	Cl		8,0	0,3	2,2	1,0	—	—
C ₂ H ₅ Cl	Cl		7,4 2,4	0,7 1,0	1,9 6,7	1,6 1,9	3070 2300	192 121

Jednotlivá dávka sloučenin podle vynálezu činí 0,05 až 50, s výhodou 0,1 až 25 mg (orálně) a 5 až 150 mg jako denní dávka.

Sloučeniny, které lze získat podle vynálezu se mohou používat samotné nebo ve směsích s jinými sloučeninami podle vynálezu nebo též v kombinaci s dalšími farmakologicky aktivními látkami jako spasmolytiky nebo látkami blokujícími β -receptory. Vhodné lékové formy jsou například tablety, kaspky, čípky, roztoky, šťávy, emulze nebo dispergovatelné prášky. Příslušné tablety se mohou například připravit mícháním účinné látky nebo účinných látek se známými pomocnými látkami, například inertními zředujícími prostředky, jako uhlíkatým vápenatým, fosforečnanem vápenatým nebo mléčným cukrem, látkami usnadňujícími rozpadnutí tablet, jako kukuřičným škrobem nebo kyselinou alginovou, vázacími látkami, jako škrobem nebo želatinou, kluznými látkami, jako stearanem hořečnatým nebo mastkem a/nebo prostředky k dosažení depotního účinku, jako karboxypolymethylenem, karboxymethylcelulózou, ftalátem acetylcelulózy nebo polyvinylacetátem. Tablety mohou sestávat z více vrstev.

Dražé se mohou odpovídajícím způsobem získat povlákáním jader získaných analogicky, jako tablety obvyklými prostředky k tomu účelu používanými, například kolidonem nebo šelakem, arabskou gumou, mastkem, kysličníkem titaničitým nebo cukrem. K docílení depotního účinku nebo k zabránění vzniku inkompatibilit může se také jádro sestávat z více vrstev. Rovněž tak i povlak dražé může být z více vrstev, přičemž se mohou použít pomocné látky uvedené již u přípravy tablet.

Šťávy ze sloučenin podle vynálezu, popřípadě jejich kombinací mohou též dodatečně obsahovat sladící prostředky, jako sacharin, cyklamát, glycerin nebo cukr, rovněž tak chuťová korigencia, například aromatické látky jako vanilin nebo pomerančový extrakt. Mimoto mohou obsahovat pomocné látky k udržení suspenzí nebo zahusťovací látky, jako natriumkarboxymethylcelulózu, smáčedla, například kondenzační produkty vyšších alifatických alkoholů s ethylenoxidem, nebo ochranné látky jako p-hydroxybenzoáty.

Injekční roztoky se připravují obvyklými postupy, například za přídavku konzervačních látek, jako p-hydroxybenzoátů, nebo stabilizátorů, jako alkalických solí kyseliny ethylendiamintetraoctové a pak se plní do fiol nebo ampulí.

Jednu nebo více účinných látek, popřípadě kombinací účinných látek obsahující kapsle se mohou například vyrobit tak, že se účinné látky smísí s netečnými nosiči, jako například s mléčným cukrem nebo

sorbitem a naplní se do želatinových kapslí.

Vhodné čípky se dají například vyrobit smícháním k tomu vhodných nosičů jako neutrálních tuků nebo polyethylenglykolu, popřípadě jeho derivátů.

Příklad 1

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

a) 11,5 g 7-brom-5-o-chlorfenyl-3H-[2,3-e]thieno-1,4-diazepin-2-onu (viz DOS 2 221 623) se zahřívá se 100 ml absolutního pyridinu a 6,5 g sirníku fosforečného po dobu 4 hodin za stálého míchání na teplotu 55 až 60 °C, pak se nechá zchladnout a vlije do 100 ml ledově studeného roztoku chloridu sodného. Sraženina se odsaje a promyje vodou, potom se rozpustí ve 100 ml methylenchloridu, roztok se suší, odpaří, a odparek se promísí s methylenchloridem. Po odsátí se získá 6 g hnědých krystalů 7-brom-5-o-chlorfenyl-3H-[2,3-e]thieno-1,4-diazepin-2-thionu obecného vzorce IIa o teplotě tání 214 °C (rozklad).

b) 6,0 g výše jmenované sloučeniny se suspenduje ve 100 ml tetrahydrofuranu a míchá se při teplotě místnosti po dobu 20 minut s 1,2 g hydrazinhydrátu. Po zahuštění na přibližně 10 ml se přidá 20 ml etheru a krystaly se odsají.

Výtěžek činí 5,2 g 7-brom-5-(o-chlorfenyl)-2-hydrazino-3H-[2,3-e]thieno-1,4-diazepinu o teplotě tání asi 300 °C (rozklad) obecného vzorce IV.

c) 5,2 g výše jmenované sloučeniny se suspenduje v 50 ml triethylesteru kyseliny orthooctové a zahřívá se na teplotu 80 °C. Po asi 30 minutách vzniká při této teplotě posléze čirý roztok, ze kterého se později vylučují bezbarvé krystaly. Nechá se vychladnout, krystaly se odsají a promyjí se etherem.

Výtěžek činí 5 g titulní sloučeniny o teplotě tání 211 až 213 °C.

Příklad 2

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

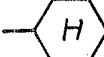
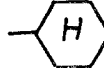
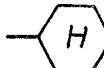
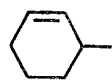
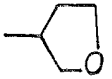
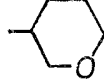
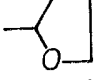
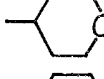
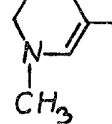
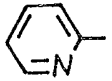
0,01 mol, tj. 3,25 g 7-chlor-5-(o-chlorfenyl)-2-hydrazino-3H-[2,3-e]thieno-1,4-diazepinu, vyrobeného reakcí příslušného thienodiazepinthionu s hydrazinem (teplota tání 236 °C, rozklad), se suspenduje ve 100 ml tetrahydrofuranu a přidá se 1,0 ml chloridu kyseliny tetrahydrofuran-2-karboxylové. Směs se vaří po dobu 5 hodin pod zpětným chladičem, rozpouštědlo odpaří a dá-

le se zpracuje, jak je popsáno v příkladě 1a.

Takto se získá 1,3 g, tj. 32 % teorie, bezbarvých krystalů o teplotě tání 191 °C.

Dále byly podle svrchu popsaného postupu získány konečné produkty, uvedené v následujících příkladech zahrnutých do tabulky.

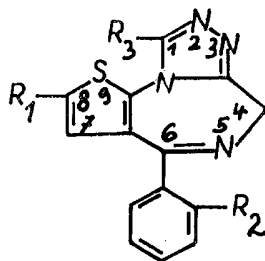
Tabulka

Příklad číslo	R ₁	R ₂	R ₃	Teplota tání °C	Hydrazid obecného vzorce VII °C
3	Br	Cl		212—213	236 (rozklad)
4	Br	Cl	OC ₂ H ₅	144—146	
5	Br	Cl		190—191	110 (rozklad)
6	Br	Cl		192—193	olej. látka
7	Cl	Cl	OCH ₃	160—162	—
8	Cl	Cl		188—189	177 (rozklad)
9	C ₂ H ₅	Cl		128—129	203
10	H	H		178—180	olej. látka
11	H	Cl	OCH ₃	184—185	—
12	C ₂ H ₅	Cl	OCH ₃	olej	—
13	H	H	OCH ₃	167—168	—
14	Br	Cl		145—147	—
15	Br	Cl		190—191	212 (rozklad)
16	Br	Cl		187—188	200 (rozklad)
17	H	H		138—140 (1 mol CH ₃ OH)	—
18	Br	Br		242	—
19	C ₂ H ₅	Cl		174—175	197 (rozklad)
20	Br	Cl		171—180	217—218 (rozklad)
21	Br	Cl		260—262	217 (rozklad)

Příklad číslo	R ₁	R ₂	R ₃	Teplota tání °C	Hydrazid obecného vzorce VII °C
22	Br	Cl		251—253	196 (rozklad)
23	Br	Cl		223—225	215—220 (rozklad)
24	Br	Cl		187—189	197—198 (rozklad)
25	Br	Cl		231—233	215—218 (rozklad)
26	Br	Cl		209—211	213 (rozklad)
27	Br	Cl		260—261	204—206
28	H	Cl		98—100	155 (rozklad)
29	C ₂ H ₅	Cl		120—122	165—168 (rozklad)
30	Br	Br	CH ₃	205—206	—
31	Br	F	CH ₃	210	—
32	Br	H	CH ₃	284	—
33	Br	Cl	H	216—218	—
34	Br	Cl	i-C ₃ H ₇	203—205	—
35	Br	Br		190—191	220 (rozklad)
36	Br	Br		140—141	172 (rozklad)
37	Br	Cl	HOC ₂ H ₄ —	224—226	
38	Br	Cl	OCH ₃	198—200	
39	Br	Cl	SCH ₃	158—160	
40	Br	Cl		179—180	
41	Br	Cl	OC ₂ H ₅	144—146	
42	Br	Cl		140—142	
43	Br	Cl		211—212	
44	Br	Cl		257—258	
45	Br	Cl		240—241 hydrochloro- rid 257—258 (rozklad)	

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových substituovaných 6-aryl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepinů obecného vzorce I



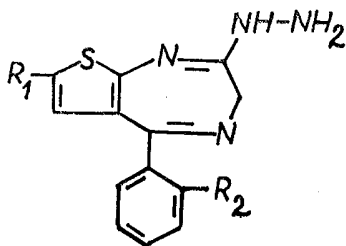
(I)

kde

R₁ značí vodíkový, chlorový nebo bromový atom nebo alkylovou skupinu o 1 až 4 uhlíkových atomech,

R₂ znamená vodíkový, fluorový, chlorový nebo bromový atom, nitroskupinu nebo trifluormethylovou skupinu a

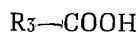
R₃ představuje alkoxy skupinu nebo alkylmerkapto skupinu vždy s 1 až 3 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, pěti- nebo šestičlenný nasycený nebo nenasycený kruh obsahující jeden atom kyslíku, jeden atom síry nebo jeden atom dusíku, přičemž dusíkatý kruh je popřípadě na dusíku substituován methylovou skupinou a v případě, že R₁ značí atom bromu, znamená také vodíkový atom nebo alkylovou nebo hydroxyalkylovou skupinu vždy s 1 až 4 uhlíkovými atomy, jakož i jejich fyziologicky neškodných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce IV



(IV)

kde

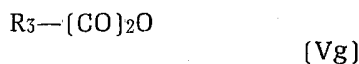
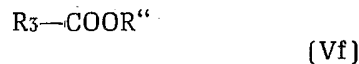
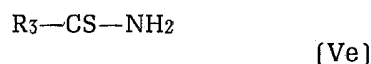
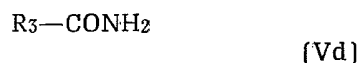
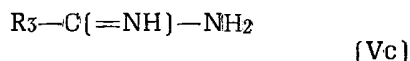
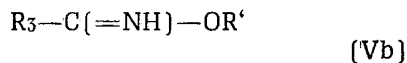
R₁ a R₂ mají výše uvedený význam, působí kyselinou obecného vzorce V



(V),

kde

R₃ má výše uvedený význam, nebo některým funkčním derivátem této kyseliny obecného vzorce



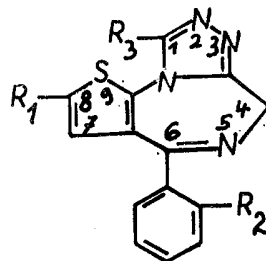
v kterýchžto vzorcích

R₃ má výše uvedený význam,

R' značí nižší alkylovou skupinu a

R'' značí zbytek alifatického, aralifatického nebo aromatického alkoholu, a popřípadě takto získaná sloučenina obecného vzorce I se převede ve fyziologicky neškodnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, pro výrobu nových substituovaných 6-aryl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepinů obecného vzorce Ia



(Ia)

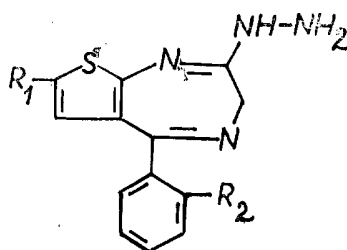
kde

R₁ znamená bromový atom,

R₂ značí fluorový, chlorový nebo bromový atom, nitroskupinu nebo trifluormethylovou skupinu a

R₃ představuje vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

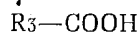
jakož i jejich fyziologicky neškodných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce IVa



(IVa)

kde

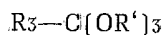
R₁ a R₂ mají výše uvedený význam, působí kyselinou obecného vzorce V



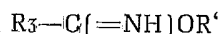
(V),

kde

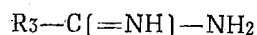
R₃ má výše uvedený význam nebo některým funkčním derivátem této kyseliny obecného vzorce



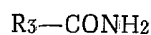
(Va)



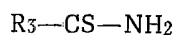
(Vb)



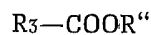
(Vc)



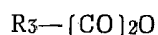
(Vd)



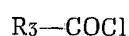
(Ve)



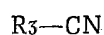
(Vf)



(Vg)



(Vh) nebo



(Vi),

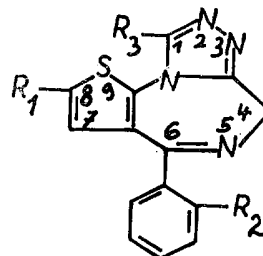
ve kterýchžto vzorcích

R₃ má výše uvedený význam,

R' značí nižší alkylovou skupinu a

R'' značí zbytek alifatického, aralifatického nebo aromatického alkoholu, a popřípadě takto získaná sloučenina obecného vzorce I se převede ve fyziologicky neškodnou adiční sůl s kyselinou.

3. Způsob podle bodu 1, pro výrobu nových substituovaných 6-aryl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepinů obecného vzorce Ib



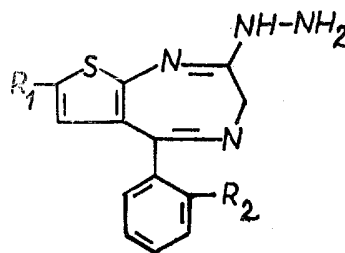
(Ib)

kde

R₁ značí vodíkový, chlorový nebo bromový atom nebo alkylovou skupinu o 1 až 4 uhlíkových atomech,

R₂ znamená vodíkový, fluorový, chlorový nebo bromový atom, nitroskupinu nebo trifluormethylovou skupinu a

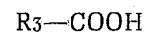
R₃ představuje přímou nebo rozvětvenou alkoxy skupinu nebo alkylmerkaptoskupinu vždy se 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou skupinu vždy se 2 nebo 3 uhlíkovými atomy, jakož i jejich fyziologicky neškodných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce IVb



(IVb)

kde

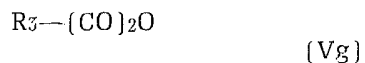
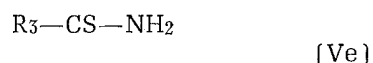
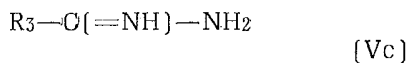
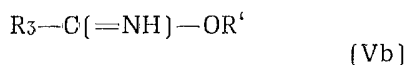
R₁ a R₂ mají výše uvedený význam, působí kyselinou obecného vzorce V



(V),

kde

R₃ má výše uvedený význam,
nebo některým funkčním derivátem této
kyseliny obecného vzorce



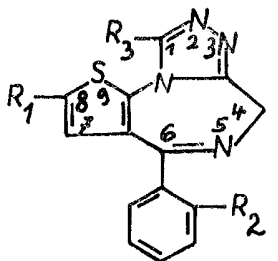
v kterýchžto vzorcích

R₃ má výše uvedený význam,

R' značí nižší alkylovou skupinu a

R'' značí zbytek alifatického, aralifatického nebo aromatického alkoholu, a popřípadě takto získaná sloučenina obecného vzorce I se převede ve fyziologicky neškodnou adiční sůl s kyselinou.

4. Způsob podle bodu 1, pro výrobu nových substituovaných 6-aryl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepinů obecného vzorce Ic



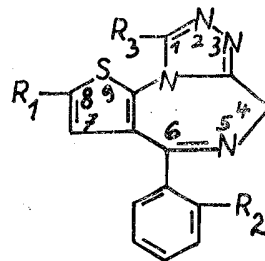
(Ic)

kde

R₁ značí vodíkový, chlorový nebo bromový atom nebo alkylovou skupinu o 1 až 4 uhlíkových atomech,

R₂ znamená vodíkový, fluorový, chlorový nebo bromový atom, nitroskupinu nebo trifluormethylovou skupinu a

R₃ znamená pěti- nebo šestičlenný kruh obsahující atom kyslíku, jakož i jejich fyziologicky neškodných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce IVc



(Id)

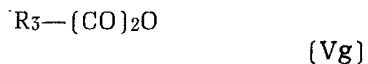
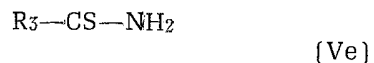
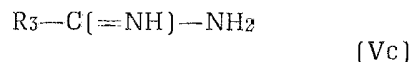
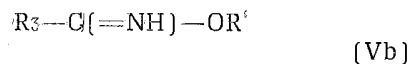
kde

R₁ a R₂ mají výše uvedený význam, působí kyselinou obecného vzorce V



kde

R₃ má výše uvedený význam, nebo některým funkčním derivátem této kyseliny obecného vzorce



v kterýchžto vzorcích

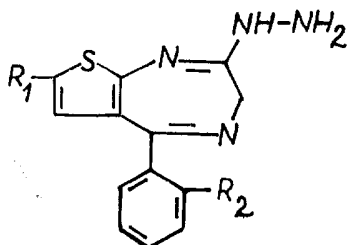
R₃ má výše uvedený význam,

R' značí nižší alkylovou skupinu a

R'' značí zbytek alifatického, aralifatického nebo aromatického alkoholu,

a popřípadě takto získaná sloučenina obecného vzorce I se převede ve fyziologicky neškodnou adiční sůl s kyselinou.

5. Způsob podle bodu 1, pro výrobu nových substituovaných 6-aryl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepinů obecného vzorce Id



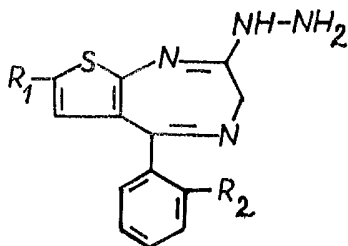
(IVc)

kde

R₁ značí vodíkový, chlorový nebo bromový atom nebo alkylovou skupinu o 1 až 4 uhlíkových atomech,

R₂ znamená vodíkový, fluorový, chlorový nebo bromový atom, nitroskupinu nebo trifluormethylovou skupinu a

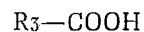
R₃ představuje pěti- nebo šestičlenný nasycený nebo nenasyčený kruh obsahující dusík nebo síru, přičemž dusíkatý kruh je popřípadě na dusíku substituován methylovou skupinou, jakož i jejich fyziologicky neškodných adičních solí s kyselinami, pokud R₃ znamená dusíkatý kruh, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce IVd



(IVd)

kde

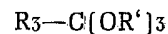
R₁ a R₂ mají výše uvedený význam, působí kyselinou obecného vzorce V



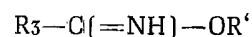
(V),

kde

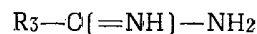
R₃ má výše uvedený význam, nebo některým funkčním derivátem této kyseliny obecného vzorce



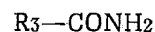
(Va)



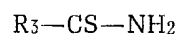
(Vb)



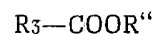
(Vc)



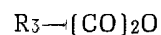
(Vd)



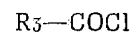
(Ve)



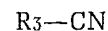
(Vf)



(Vg)



(Vh) nebo



(Vi),

v kterýchžto vzorcích

R₃ má výše uvedený význam,

R' značí nižší alkylovou skupinu a

R'' značí zbytek alifatického, aralifatického nebo aromatického alkoholu, a popřípadě takto získaná sloučenina obecného vzorce I se převede ve fyziologicky neškodnou adiční sůl s kyselinou.