



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 07.02.74 (P. 168647)

Pierwszeństwo: 08.02.73 dla zastrz. 2, 3—6,
10, 12 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75

Opis patentowy opublikowano: 15.06.1978

MKP C07d 99/06
C07d 53/02

Int. Cl.²
C07D 495/14
C07D 243/06

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: F. Hoffman — La Roche und Co. Aktiengesellschaft, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych tienotriazolodwuazepiny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych tienotriazolodwuazepiny o ogólnym wzorze 1, w którym n oznacza liczbę 0 lub 1, R₁ oznacza atom chlorowca, grupę nitrową, alkanoilową lub aminową, R₂ oznacza rodnik fenyłowy, grupę o-trójfliuorometylofenylową, o-chlorowcofenylową, o,o'-dwuchlorowcofenylową, o-nitrofenylową lub obok miejsca złączenia ewentualnie podstawioną grupę pirydyłową lub tienylową, R₃ oznacza atom wodoru lub grupę wodorotlenową, alkoksykarbonyłową lub alkanoiloksyłową, R₄ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, grupę alkanoilową, hydroksyalkilową, merkaptioalkilową, alkoksykarbonyłową, aminokarbonyłową, chlorowcoalkilową, alkoksyalkilową, alkilotioalkilową, aryloalkoksyalkilową, cyjanoalkilową, alkoksykarbonyloalkilową, alkoksykarbonyloaminoalkilową, alkilokarbonyloksyalkilową, ewentualnie dwualkilowaną grupę aminokarbonyloksyalkilową, cyjanową lub jedną z grup -alkil-Z, —COO-alkil-Z i —CO—NH-alkil-Z, w których Z oznacza grupę o wzorze 5, zaś R₅ i R₆ niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy, grupę hydroksyalkilową lub też razem z atomem azotu oznaczają jednopierścieniowy nasycony, 5-6-członowy pierścień heterocykliczny o co najwyżej jednym dalszym atomie azotu lub tlenu, ewentualnie w postaci ich soli addycyjnych z kwasami.

Używane w opisie wyrażenie „rodnik alkilowy”, samo lub w połączeniu, jak w grupie hydroksy-

2

alkilowej, oznacza prostołańcuchowy lub rozgałęziony rodnik węglowodorowy o 1—4 atomach węgla, jak np. rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, trzeciorzędową butylową i tym podobny. Wyrażenie „atom chlorowca” oznacza atom jednego z czterech pierwiastków: bromu, chloru, fluoru lub jodu. Wyrażenie „grupa alkoksylowa” oznacza grupę alkilową z podstawionym tlenem funkcyjnym, jak np. grupa metoksylową, etoksylową, propoksylową lub tym podobną. Wyrażenie „grupa alkanoilowa” oznacza resztę acylową prostołańcuchowego lub rozgałęzionego, nasyconego alifatycznego kwasu karboksylowego o 1—4 atomach węgla, jak np. grupa formylowa, acetylowa, propionylowa lub tym podobną. Wyrażenie „grupa alkanoiloksyłowa” oznacza resztę alkanoilową z podstawionym tlenem funkcyjnym, jak np. grupa acetoksylowa, propionylkoksylowa lub tym podobna. Wyrażenie „grupa aryloalkoksyalkilowa” oznacza grupę alkoksyalkilową, w której jeden atom wodoru zastąpiony jest przez, ewentualnie podstawiony rodnik fenyłowy. Przykładem ewentualnie obok miejsca złączenia podstawionej grupy pirydyłowej lub tienylowej jest grupa 3-metylo-2-pirydyłowa lub 3-chloro-2-tienylowa.

W wyróżnionej klasie związków o wzorze 1, R₁ oznacza atom chlorowca, przy czym szczególnie korzystny jest atom chloru; R₂ oznacza korzystnie grupę o-chlorowcofenylową, o,o'-dwuchlorowcofenylową lub 2-pirydyłową. Dla R₂ w znaczeniu grupy

o-chlorowcofenylowej, jako atomy chlorowca korzystne są atomy fluoru lub chloru. W przypadku gdy R_2 występuje w znaczeniu grupy o,o'-dwuchlorowcofenylowej, chodzi tu korzystnie o dwa takie same atomy chlorowca, szczególnie zaś o dwa atomy fluoru; R_3 oznacza korzystnie atom wodoru lub grupę hydroksylową, szczególnie korzystnie atom wodoru, korzystne znaczenie R_4 to rodnik alkilowy, grupa hydroksyalkilowa i aminoalkilowa. Szczególnie korzystne znaczenie R_4 to rodnik metylowy lub grupa hydroksymetylowa, n oznacza korzystnie liczbę 0.

Jak wynika z powyższego w związkach o wzorze 1, R_1 oznacza szczególnie korzystnie atom chloru, R_2 grupę o-chlorofenyłową lub o-fluorofenyłową, R_3 atom wodoru, R_4 grupę metylową, zaś n liczbę 0.

Szczególnie korzystnym związkiem jest 2-chloro-4-(o-chlorofenilo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepina. Dalszymi reprezentatywnymi przedstawicielami związków o wzorze 1 są:

2-amino-4-(o-chlorofenilo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepina,

5-tlenek 2-chloro-4-(o-chlorofenilo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepiny,

2-chloro-4-(o-chlorofenilo)-6-hydroksy-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepina,

6-acetoksy-2-chloro-4-(o-chlorofenilo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepina,

ester etylowy kwasu 2-chloro-4-(o-chlorofenilo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepino-6-karboksylowego,

4-(o-chlorofenilo)-9-metylo-2-nitro-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepina,

2-chloro-9-metylo-4-(2-pirydylo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepina,

2-chloro-9-metylo-4-(o-nitrofenilo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepina,

2-chloro-9-metylo-4-fenilo-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepina,

2-chloro-4-(o-fluorofenilo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepina,

2-chloro-4-(o,o'-dwufluoro)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepina,

9-acetylo-2-chloro-4-(o-chlorofenilo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepina,

9-III-rzęd.butylo-2-chloro-4-(o-chlorofenilo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepina,

9-karbamoilo-2-chloro-4-(o-chlorofenilo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepina,

9-aminometylo-2-chloro-4-(o-chlorofenilo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepina,

9-karboetoksy-2-chloro-4-(o-chlorofenilo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepina,

2-chloro-4-(o-chlorofenilo)-9-cyjanometylo-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepina,

2-chloro-4-(o-chlorofenilo)-9-metylotiometylo-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepina,

2-chloro-4-(o-chlorofenilo)-9-morfolinometylo-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepina,

2-chloro-4-(o-chlorofenilo)-9-metoksymetylo-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepina,

2-chloro-4-(o-chlorofenilo)-9-hydroksymetylo-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepina

2-chloro-4-(o-chlorofenilo)-9-dwumetyloaminometylo-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepina,

2-chloro-9-chlorometylo-4-(o-chlorofenilo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepina,

5 Ester etylowy kwasu [2-chloro-4-(o-chlorofenilo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepino-9-ylo]-metylokarbaminowego,

10 N,N-dwumetylokarbaminian [2-chloro-4-(o-chlorofenilo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepino-9-ylo]-metylu,

15 Octan [2-chloro-4-(o-chlorofenilo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepino-9-ylo]-metylowy ester dwumetyloaminoetylowy kwasu 2-chloro-4-(o-chlorofenilo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepino-9-karboksylowego,

2-chloro-4-(o-chlorofenilo)-9-(1-hydroksyetylo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepina

2-chloro-4-(o-chlorofenilo)-9-jodometylo-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepina

20 2-chloro-9-metoksymetylo-4-(nitrofenilo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepina,

ester etylowy kwasu [2-chloro-4-(o-nitrofenilo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepino-9-ylo]-karboksylowego,

25 2-chloro-4-(o-chlorofenilo)-9-(p-metoksybenzyloksy-metylo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepina,

2-chloro-9-dwumetyloaminometylo-4-(o-nitrofenilo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepina.

30 2-chloro-9-metylo-4-(o-trójfliuorometylofenilo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]-[1,4]dwuazepina

Pochodne tienotriazolodwuazepiny o wzorze 1 i ich sole addycyjne z kwasami według wynalazku wytwarza się przez cyklizację związku o ogólnym wzorze 2, w którym n, R_1 , R_2 , R_3 , i R_4 mają wyżej podane znaczenie.

Cyklizację związku o wzorze 2 przeprowadza się znanymi metodami, np. przez ogrzanie związku o wzorze 2. Dla skutecznego przeprowadzania tej reakcji temperatura nie jest istotna, zależy ona jednak od produktu wyjściowego oraz od przyjętych warunków reakcji. Tak więc reakcję można prowadzić w granicach od temperatury bliskiej pokojowej do temperatury 300°C. Cyklizacji według wynalazku można dokonywać w nieobecności lub obecności, korzystnie jednak w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego. Jeżeli pracuje się w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego, to korzystna temperatura reakcji wynosi od około 60° — 180°C, szczególnie korzystna jest temperatura wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną, natomiast jeśli pracuje się w nieobecności rozpuszczalnika, to korzystna temperatura mieści się w granicach od około 200° do 260°C. Jako obojętne rozpuszczalniki organiczne nadają się np. węglowodory, jak toluen, ksylen i tym podobne, chlorowcowęgłowodory, jak chlorobenzen i temu podobne, etery, jak tetrahydrofuran, dioksan, eter dwuetylenoglikolodwumetylowy, dwuetylenoglikolodwuetylowy i tym podobne, amidy, jak sześciometylotrójamid kwasu fosforowego, dwumetyloformamid i tym podobne, dwumetylosulfotlenek, a szczególnie korzystnie alkanole, jak metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, cykloheksanol i tym podobne. Czas trwania

reakcji zależy od zastosowanej temperatury, jak też od okoliczności, czy stosuje się rozpuszczalnik, a okres czasu wynosi od kilku minut do 48 godzin, korzystnie kilka minut w przypadku niestosowania rozpuszczalnika, w pozostałych zaś przypadkach od około 1 do 24 godzin.

Związki o wzorze 2 nie muszą i nie we wszystkich przypadkach mogą być stosowane w postaci wyodrębnionej, albowiem często w zastosowanych do ich wytwarzania warunkach ulegają samorzutnej cyklizacji.

Związki o wzorze ogólnym 1 można przez traktowanie kwasami nieorganicznymi lub organicznymi przeprowadzić w odpowiednie sole, przy czym szczególne znaczenie mają sole dające się stosować w farmacji. Przykładem kwasów tworzących sole farmaceutyczne przydatne są: kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, azotowy, siarkowy, fosforowy, winowy, cytrynowy, maleinowy, askorbinowy, mrówkowy, octowy, bursztynowy, metano-, benzeno-, i p-toluenosulfonowy lub tym podobne.

Substancje wyjściowe o wzorze 2 można wytworzyć z odpowiednich pochodnych tienodwuazepiny o ogólnym wzorze 3, w którym n , R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie.

Pierwszy etap polega na reakcji związku o wzorze 3 z siarczkiem, jak pięciosiarczek fosforu, przy czym tworzy się związek o ogólnym wzorze 4, w którym n , R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie. W reakcji tej siarczek stosuje się korzystnie w nadmiarze. Reakcję tę prowadzi się korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, jak pirydyna, ksylen i tym podobne, w temperaturze od około 40°C do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną, korzystnie w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Korzystnym rozpuszczalnikiem w tej reakcji jest pirydyna.

Związek o ogólnym wzorze 4 poddaje się dalszej reakcji z hydroksydem kwasu organicznego o ogólnym wzorze $H_2N-NH-CO-R_4$, w którym R_4 ma wyżej podane znaczenie, z utworzeniem związku o wzorze 2. Kondensację tlenu o wzorze 4 z hydrazidem kwasu prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, korzystnie w alkanolu, jak metanol, etanol, 1- lub 2-propanol, 1- lub 2-butanol i tym podobne, w temperaturze od około 60°–120°C, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną. W korzystnym sposobie wykonania hydrazyd kwasu stosuje się z 2-5-krotnym nadmiarem ponad teoretycznie wymaganą ilość. Czas reakcji zależy od temperatury reakcji i wynosi od kilku minut do 48 godzin, korzystnie od około 1 do 24 godzin. Tak otrzymany produkt surowy składa się przeważnie z pożądanego związku o wzorze 2 i z już cyklizowanego związku o wzorze 1. Mieszaninę tę jednak można rozdzielić, dzięki różnej rozpuszczalności tych związków w rozpuszczalnikach organicznych, takich jak chlorek metylenu, chloroform, czterochlorek węgla, octan etylu i tym podobne. Związek o wzorze 2 można po oddzieleniu w wyżej podany sposób przekształcić w związek o wzorze 1. Mieszaninę związków o wzorze 1 i 2 można w prosty sposób przekształcić w jednorodny produkt o wzorze 1 przez ogrzanie wyżej podanym

sposobem. Reakcję związku o wzorze 4 z hydrazidem kwasu o wzorze $H_2N-NH-CO-R_4$ przeprowadza się korzystnie przepuszczając przez mieszaninę reakcyjną gaz obojętny, tak, by tworzący się siarkowodor był ciągle usuwany.

Hydrazydy kwasów o wzorze $H_2N-NH-CO-R_4$ są to związki znane lub można je przez analogie do sposobu wytwarzania znanych związków łatwo wytworzyć, np. przez ogrzewanie estru o wzorze $R_4-COO-alkil$ z wodzianem hydrazyny pod chłodnicą zwrotną, np. w metanolu.

Również związki o wzorze 3 są znane lub mogą być łatwo wytwarzane przez analogię do sposobów wytwarzania znanych związków. Tak np. można otrzymać z 2-amino-3-benzylotiofenu przez reakcję z chlorowcobezwodnikiem kwasu α -chlorowcokarboksylowego, jak chlorek chloroacetyl, potraktowanie otrzymanego związku amoniakiem, a następnie zcyklizowanie. W przypadku gdy się chce otrzymać związki o wzorze 3, w którym R_3 jest inne niż atom wodoru, a R_2 oznacza grupę inną niż fenylową, można, w zależności od rodzaju żądanych podstawników, wyjść z odpowiednio podstawionych pochodnych amino-arilo-tiofenu i/lub jedną z niżej podanych dróg wprowadzić ogólnie znanymi metodami podstawniki i/lub przekształcić w inne podstawniki.

Według innego sposobu związki o wzorze 2 można również wytworzyć ze związków o ogólnym wzorze 6, w którym n , R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, przez reakcję z kwasem karboksylowym o wzorze R_4-COOH , w którym R_4 ma wyżej podane znaczenie lub z jego reaktywną pochodną. Odpowiednimi reaktywnymi pochodnymi powyższych kwasów karboksylowych są np. estry, chlorowcobezwodniki, amidy, iminoetery, amidyny i ortoestry, przy czym ortoestry są szczególnie korzystne. Przykładem tego rodzaju ortoestrów są ester trójmetylowy kwasu ortooctowego, ester trójetylowy kwasu ortooctowego, ester trójetylowy kwasu ortomrówkowego, ester trójetylowy kwasu ortopropionowego, ester trójetylowy kwasu ortomasłowego i tym podobne.

Reakcja związku o wzorze 6 z kwasem karboksylowym lub jego reaktywną pochodną przebiega korzystnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego lub kwaśnego katalizatora, jak kwasy chlorowcowodorowe, np. kwas chlorowodorowy, kwas p-toluenosulfonowy i tym podobne. Jako rozpuszczalnik nadają się alkanole, jak metanol, etanol i tym podobne, etery jak tetrahydrofuran, eter dwuetylowy i tym podobne, dwumetylosulfotienek, dwumetyloformamid i tym podobne. Dla skutecznego przeprowadzenia reakcji tą drogą temperatura nie jest istotną, jednakże korzystnie jest pracować w podwyższonej temperaturze, to znaczy od około 30°C do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną, szczególnie zaś korzystnie w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Według innego sposobu związki o wzorze 2 można również otrzymać ze związków o ogólnym wzorze 7, w którym n , R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, przez reakcję z hydrazidem kwasu o wzorze $H_2N-NH-CO-R_4$. Reakcja zachodzi

w obojętnych rozpuszczalnikach organicznych, jak alkohole, np. etanol, propanol, butanol i tym podobne, dwumetyloformamid, eter, jak diglym lub metoksyetanol i tym podobne, w obecności silnej zasady, jak amidy, np. aminy trzeciorzędowe, jak trójetyloamina, metylopiperydyna i tym podobne w temperaturze podwyższonej, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

Związki o powyższym wzorze 7 można łatwo wytworzyć z odpowiednich związków o wzorze 3, poddając związek o wzorze 3 reakcji z alkiloaminą w obecności kwasu Lewisa, np. czterochloru tytanu.

Związki o wzorze 6 można wytworzyć z odpowiednich związków o wzorze 7, poddając związek o wzorze 7 w znany sposób reakcji z kwasem azotowym z utworzeniem odpowiedniego związku N-nitrozowego. Przez reakcję tego N-nitrozwiązku z hydrazyną otrzymuje się związek o wzorze 6. Związki o wzorze 6 można oprócz tego otrzymać przez reakcję związku o wzorze 4 z hydrazyną.

Związki o wzorze 1 i ich dające się farmaceutycznie stosować sole addycyjne z kwasami są wartościowymi środkami leczniczymi i mogą być stosowane jako środki przeciwskurczowe, uśmierzające, rozluźniające mięśnie, uspokajające i przeciwlękowe. Tak np. związek 2-chloro-4-(o-chlorofenyl)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a] [1,4]dwuazepina w próbie obracającego się pręta wykazuje u myszy wartość wskaźnika HD_{50} 0,5 mg/kg doustnie, w próbie kominowej u myszy wartość wskaźnika ED_{50} 1,0 mg/kg doustnie i w próbie antypentaterazolowej u myszy wartość wskaźnika $APR_{2,0}$ 0,03 — 0,1 mg/kg doustnie.

Wyżej podane próby przeprowadza się według zwyczajnych, standardowych metod.

Nowe związki o wzorze 1 wykazują dużo lepsze właściwości farmakologiczne w porównaniu ze znanymi związkami o zbliżonej budowie.

W poniższej tabeli podaje się dane porównawcze uzyskane w teście metrazolowym, przy czym wyniki wskazują na to, że nowe związki znacznie przewyższają związki znane pod względem działania farmakologicznego.

Związki o wzorze 1, jak też ich dające się farmaceutycznie stosować sole addycyjne z kwasami można przerabiać na preparaty farmaceutyczne ogólnie znanymi metodami, np. na tabletki, drażetki, czopki, kapsułki, roztwory, zawiesiny, emulsje i tym podobne. Obok powszechnie stosowanych farmakologicznie obojętnych nośników, jak np. cukier mlekowy, skrobia, talk, stearynian magnezu, woda, oleje roślinne, polietylenoglikole i tym podobne, preparaty te mogą również zawierać środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, sole dla zmiany ciśnienia osmotycznego, bufony lub jeszcze inne terapeutycznie wartościowe substancje. W razie konieczności preparaty można sterylizować lub też poddawać innym przyjętym w przemyśle farmaceutycznym operacjom.

Odpowiednia farmaceutyczna dawka jednostkowa może zawierać od około 1 do 50 mg nowego związku. Odpowiednie dawki dzienne do podawania doustnego dla ssaków mieszczą się w granicach od około 0,1 mg do około 50 mg/kg, dla stosowania pozajelitowego dla ssaków odpowiednia dawka dzienna wynosi od około 0,1 mg/kg do około 10 mg/kg. Dawki te należy traktować jedynie jako przykładowe, specyficzne dozowanie należy w każdym przypadku dostosowywać do potrzeb indywidualnych.

Przykład I. 2,5 g 2-(2-acetylohydrazyno)-2-chloro-5-(o-chlorofenyl)-3H-tieno[3,2-a]-1,4-dwuazepiny ogrzewa się pod zmniejszonym ciśnieniem (strumieniowa grupa wodna), na łaźni olejowej o temperaturze 250°C w ciągu 5—7 minut, aż przestanie się obserwować wydzielanie się gazu. Powstały produkt rozciera się drobno w moździerzu i wygotowuje kilkakrotnie w łącznej ilości 400 ml octanu etylu. Po usunięciu rozpuszczalnika otrzymany produkt przekształca się z etanolu z węglem aktywnym, otrzymując 2-chloro-4-(o-chlorofenyl)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a] [1,4]dwuazepinę w postaci kremowo zabarwionych kryształów o temperaturze topnienia 205—206°C.

Tabela

Związki o wzorze 1, w którym $n=0$, $R_3=H$, a znaczenia R_1 , R_2 i R_4 podane są w tabeli.

R_1	R_2	R_4	Test metrazolowy (APR 2,0)
Cl	o-nitrofenyl	—CH ₃	2,2
Cl	o,o'-dwufluorofenyl	—CH ₃	0,23
Cl	fenyl	—CH ₃	1,68
Cl	o-fluorofenyl	—CH ₃	0,131
Cl	o-nitrofenyl	—CH ₂ —N(CH ₃) ₂	2,12
Cl	o-nitrofenyl	—CO—O—CH ₂ —CH ₃	0,53
Cl	o-nitrofenyl	—CH ₂ —O—CH ₃	0,198
Cl	o-chlorofenyl	—CH ₂ —OH	0,78
Cl	o-chlorofenyl	—CH ₃	0,49
Cl	o-nitrofenyl	—CH ₂ —OH	1,43
Cl	o-nitrofenyl	—CH ₂ —N(CH ₃) ₂	1,33
Cl	o-chlorofenyl	—CH ₂ —N(CH ₃) ₂	0,494
Cl	o-chlorofenyl	—CH ₂ —NH—CH ₃	0,189
Cl	o-chlorofenyl	—CH ₂ —N(C ₂ H ₅) ₂	0,58
Cl	o-chlorofenyl	—CH ₂ —NH ₂	0,173
znany związek o wzorze 8			52,3

Substancję wyjściową można wytworzyć w następujący sposób:

3,1 g (0,01 mola) 7-chloro-5-(o-chlorofenilo)-1,3-dwuhydro-2H-tieno [2,3-a]-1,4-dwuazepino-2-onu ogrzewa się z 2,45 g P_2S_5 w 100 ml bezwodnej pirydyny w ciągu 30 minut pod chłodnicą zwrotną, przy czym przez roztwór przepuszcza się osuszony azot. Roztwór rozdziela się na kolumnie długości 35 cm i średnicy 3,5 cm wypełnionej 100 g żelu krzemionkowego o granulacji 0,05–0,2 mm (Merck). Rozdzielenie śledzi się systemem chromatografii cienkowarstwowej (ewentualnie benzen/etanol 9:2). Z chwilą pojawienia się zanieczyszczenia, które znacznie wolniej wypływa, rozdzielanie przerywa się. Rozpuszczalnik usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem, przy czym natychmiast wykrystalizowuje 7-chloro-5-(o-chlorofenilo)-1,3-dihydro-2H-tieno[2,3-e]-1,4-dwuazepin-2-tion w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 223–225°C. Do dalszego użycia; produktu dalej nie oczyszcza się.

3,3 g (0,01 mola) 7-chloro-5-(o-chlorofenilo)-1,3-dwuhydro-2H-tieno [2,3-e] 1,4-dwuazepin-2-tionu ogrzewa się w ciągu 30 minut w atmosferze azotu z 2,5 g hydrazynu kwasu octowego i 150 ml n-butanolu. Rozpuszczalnik usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość zadaje 200 ml octanu etylu i trzykrotnie wytrząsa z 3×200 ml wody. Wytrąconą substancję stałą odsącza się i łączy z fazą octanową. Po zateżeniu roztworu do 50 ml produkt pozostawia się do krystalizacji. Następnie odsącza się i powtórnie przekrystalizowuje z octanu etylu z węglem aktywnym, otrzymując 2-(2-acetylohydrazyno)-7-chloro-5-(o-chlorofenilo)-3H-tieno[2,3-e]-1,4-dwuazepinę w postaci pomarańczowych kryształów o temperaturze topnienia 211°–213°C.

Przykład II. 0,2 g 7-chloro-1,3-dwuhydro-5-(o-nitrofenilo)-2H-tieno[2,3-e]-1,4-dwuazepin-2-tionu ogrzewa się w atmosferze azotu w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną z 0,2 g hydrazynu kwasu octowego w 30 ml n-butanolu. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt wprowadza się do chlorku metylenu i ekstrahuje wielokrotnie 1N kwasem solnym, przy czym fazę organiczną zadaje się porcjami eteru tak, by w rozdzielniku wzniósł się do góry. Po zubożeniu fazy wodnej dwuwęglanem sodowym ekstrahuje się chlorkiem metylenu, rozpuszczalnik po osuszeniu nad siarczanem sodowym odparowuje się, a pozostałość rozciera z octanem etylu. Powstałe kryształy przekrystalizowuje się z octanu etylu z węglem aktywnym i otrzymuje bezbarwne kryształy 2-chloro-9-metylo-4-(o-nitrofenilo)-4H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a] [1,4]dwuazepiny o temperaturze topnienia 210°–212°C.

Substancję wyjściową otrzymuje się następująco: 1 g (0,00327 mola) 7-chloro-1,3-dwuhydro-5-(o-nitrofenilo)-2H-tieno[2,3-e] [1,4]-dwuazepin-2-onu ogrzewa się w ciągu 30 minut pod chłodnicą zwrotną z 0,8 g P_2S_5 w 30 ml bezwodnej pirydyny, przepuszczając przez roztwór azot. Mieszaninę reakcyjną rozdziela się na kolumnie o średnicy 3 cm wypełnionej 50 g żelu krzemionkowego o granulacji 0,05–0,2 mm (Merck); przy czym produkt oddziela się szybko, zanieczyszczenia zaś bardzo powoli. Po zateżeniu roztworu pirydynowego pod zmniejszo-

nym ciśnieniem zadaje się chlorkiem metylenu i krystalizuje. Po zakończeniu krystalizacji w lodówce, odsącza się i przemywa lodowato zimnym chlorkiem metylenu. Rekrytalizacja z bezwodnego metanolu daje 7-chloro-1,3-dwuhydro-5-(o-nitrofenilo)-2H-tieno[2,3-e]-1,4-dwuazepin-2-tion w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 213–215°C.

Przykład III. 3,0 g 7-chloro-1,3-dwuhydro-5-(trójfluorometylofenilo)-2H-tieno[2,3-e]-1,4-dwuazepin-2-onu rozpuszcza się w eterze dwuetylenoglikolodwumetylowym w temperaturze 80°C, zadaje 4,2 g pięciosiarczku fosforu i 8 g drobno rozartego węglanu wodorosodowego i ogrzewa w ciągu 15 minut w temperaturze 80°–85°C. Następnie odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, wprowadza do 60 ml butanolu, dodaje 3 g acetylohydrazyny i ogrzewa w ciągu 90 minut pod chłodnicą zwrotną. Butanol odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość wprowadza do chlorku metylenu, fazę organiczną kilkakrotnie wytrząsa z wodą, osusza i odparowuje. Oleistą pozostałość krystalizuje się eterem. Otrzymuje się 2-chloro-9-metylo-4-(o-trójfluorometylofenilo)-6H-[3,2-f]-s-triazolo-[4,3-a] [1,4]-dwuazepinę, która po przekrystalizowaniu octanu etylu topi się w temperaturze 193–195°C.

Przykład IV. 6,8 g 2-(2-acetylohydrazyno)-7-chloro-5-(o-fluorofenilo)-3H-tieno[2,3-e]-1,4-dwuazepiny gotuje się z 300 ml bezwodnego ksylołu w ciągu 9 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu wytrącone zanieczyszczenia odsącza się. Następnie odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik, a produkt przekrystalizowuje się z octanu etylu z węglem drzewnym. Otrzymuje się 2-chloro-4-(o-fluorofenilo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo-[4,3-a] [1,4]-dwuazepinę o temperaturze topnienia 187–189°C.

Substancję wyjściową otrzymuje się następująco: 10 g 7-chloro-5-(o-fluorofenilo)-1,3-dwuhydro-2H-tieno[2,3-e] [1,4]-dwuazepin-2-on rozpuszcza się w 150 ml eteru dwuetylenoglikolodwumetylowym w temperaturze 55°C i miesza w ciągu 40 minut z mieszaniną 15 g drobnorozartego pięciosiarczku fosforu i 10 g dwuwęglanu sodowego. Rozpuszczalnik oddestylowuje się, a pozostałość wytrawia wodą, odsącza i suszy. Otrzymany 7-chloro-5-(o-fluorofenilo)-1,3-dwuhydro-2H-tieno[2,3-e]-1,4-dwuazepin-2-tion gotuje się w 200 ml metanolu z 15 g acetylohydrazyny w ciągu 30 minut. Po ochłodzeniu wytrąca się 2-(2-acetylohydrazyno)-7-chloro-5-(o-fluorofenilo)-3H-tieno[2,3-e]-1,4-dwuazepina. Metanol oddestylowuje się, a pozostałość rozdziela między chlorek metylenu a wodą. Otrzymuje się przy tym dalszą część produktu. Rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a z pozostałości przez wytrawienie metanolem uzyskuje się dalszą ilość produktu. Otrzymana 2-(2-acetylohydrazyno)-7-chloro-5-(o-fluorofenilo)-3H-tieno[2,3-e] [1,4]dwuazepina topi się w temperaturze 207–209°C.

Przykład V. 2,2 g 2-(2-acetylohydrazyno)-7-chloro-5-(2-pirydylo)-3H-tieno[2,3-e]-1,4-dwuazepiny gotuje się w 120 ml bezwodnego ksylołu w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie

roztwór ochładza się i odsącza wytrącone zanieczyszczenia. Rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje 2-chloro-9-metylo-4-(2-pirydylo)-6H-tieno [2,3-e] -s-triazolo-[4,3-a] [1,4]-dwuazepinę w postaci krystalicznego produktu, który po przekrystalizowaniu z octanu etylu topi się w temperaturze 174—176°C.

Substancję wyjściową otrzymuje się następująco:

14,6 g cyjanometylo-2-pirydylo-ketonu i 7,6 g bis-merkaptioacetaldehydu rozpuszcza się lub dysperguje w 60 ml bezwodnego dioksanu i zadaje, mieszając, 5 ml trójetyleaminy. Po upływie 1 1/2 godziny czasu reakcji w temperaturze pokojowej wlewa się mieszaninę reakcyjną do około 500 ml wody i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Fazę chlorometylenową wytrząsa się dwukrotnie z 100 g wody, osusza nad siarczanem sodowym z dodatkiem węgla aktywnego i odparowuje. Otrzymuje się 2-amino-3-tienylo-2'-pirydylo-keton, który po przekrystalizowaniu z benzenu daje żółte kryształy o temperaturze topnienia 122—124°C.

65 g 2-amino-3-tienylo-2'-pirydylo-ketonu rozpuszcza się w 500 ml bezwodnego dioksanu, w roztworze tym dysperguje się 80 g węgla potasowego i zadaje 80 g chlorku chloroacetylu. Po ustaniu egzotermicznej reakcji miesza się jeszcze w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, a mieszaninę reakcyjną wlewa do roztworu 50 g węgla potasowego w 2 l wody. Wytrącający się przy tym osad odsącza się, przemywa wodą i przenosi do chlorku metylenu. Po osuszeniu nad siarczanem sodowym z dodatkiem węgla aktywnego roztwór oddestylowuje się pod próżnią, a pozostałość wytrąca się niewielką ilością metanolu i odsącza. Otrzymuje się 2-chloro-acetyloamino-3-tienylo-2'-pirydylo-keton, który po przekrystalizowaniu z metanolu daje żółte iglaste kryształy o temperaturze topnienia 130—132°C.

76 g 2-chloroacetyloamino-3-tienylo-2'-pirydylo-ketonu rozpuszcza się w 1 l acetonu i po dodaniu 45 g jodku sodowego miesza się w ciągu 15 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie roztwór acetonowy odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozdziela się pomiędzy około 300 ml chlorku metylenu i wody, fazę organiczną pokrywa warstwą około 1,5 l stężonego amoniaku i miesza w ciągu 48 godzin w taki sposób, by fazy nie uległy wymieszaniu. Po zakończeniu reakcji fazy rozdziela się, fazę organiczną odparowuje do sucha, a pozostałość przenosi do chlorku metylenu. Roztwór ten ekstrahuje się wyczerpująco 0,1 N kwasem solnym. Wodne ekstrakty zobojętnia się węglanem potasowym, odsącza wytrąconą stałą substancję i suszy. Po krystalizacji z etanolu otrzymuje się 2-aminoacetyloamino-3-tienylo-2'-pirydylo-keton w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 250—262°C.

Roztwór 32,4 g 2-aminometyloamino-3-tienylo-2'-pirydyloketonu w 350 ml kwasu octowego ogrzewa się w ciągu 15 minut pod chłodnicą zwrotną. Następnie rozpuszczalnik oddestylowuje się pod próżnią, pozostałość wytrawia niewielką ilością chlorku metylenu i odsącza stałą substancję. Po krystalizacji z etanolu otrzymuje się 1,3-dwuhydro-5-(2'-pirydylo)-2H-tieno-[2,3-e]-1,4-dwuazepin-

-2-on w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 263—266°C (z rozkładem).

9,8 g 1,3-dwuhydro-5-(2-pirydylo)-2H-tieno[2,3-e]-1,4-dwuazepin-2-onu rozpuszcza się w 350 ml kwasu octowego i zadaje kroplami mieszając, w temperaturze pokojowej 8,0 g chlorku siarczyny w 20 ml kwasu octowego. Po zakończeniu dodawania miesza się nadal w ciągu 15 godzin. Wytrąconą żółtą stałą substancję odsącza się, rozpuszcza w wodzie, roztwór zobojętnia się dwuwęglanem sodowym, przy czym wytrąca się żółtozielona stała substancja. Odsącza się ją, przemywa wodą i suszy. Po krystalizacji z etanolu otrzymuje się 7-chloro-1,3-dwuhydro-5-(2-pirydylo)-2H-tieno[2,3-e]-1,4-dwuazepin-2-on w postaci żółtawozielonych kryształów w temperaturze topnienia 250—252°C (z rozkładem).

3,5 g 7-chloro-1,3-dwuhydro-5-(2-pirydylo)-2H-tieno[2,3-e]-1,4-dwuazepin-2-onu rozpuszcza się w 200 ml eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego w temperaturze 65°C i miesza z 5 g drobno rozrąbanego pięciosiarczku fosforu w ciągu 30 minut. Następnie rozpuszczalnik oddestylowuje się i trzykrotnie wytrząsa z wodą. Fazę organiczną osusza się i oddestylowuje. 7-chloro-1,3-dwuhydro-5-(2-pirydylo)-2H-tieno[2,3-e]-1,4-dwuazepin-2-on rozpuszcza się w 200 ml metanolu i gotuje z 6 g acetylohydrazyny w ciągu 30 minut. Rozpuszczalnik oddestylowuje się, a pozostałość wprowadza do chlorku metylenu i trzykrotnie wytrząsa z wodą. Chlorek metylenu oddestylowuje się, a krystaliczną pozostałość wytrawia metanolem. Po krystalizacji z metanolu otrzymuje się 2-(2-acetylohydrazyno)-7-chloro-5-(2-pirydylo)-3H-tieno[2,3-e]-1,4-dwuazepinę o temperaturze topnienia 193—195°C.

Przykład VI. 0,35 g 2-(2-acetylohydrazyno)-7-chloro-5-(2,6-dwufluorofenylo)-3H-tieno [2,3-e] -1,4-dwuazepiny umieszcza się możliwie cienką warstwą na płycie metalowej i utrzymuje na łaźni piskowej o temperaturze 270°C w ciągu 1 minuty. Stop przenosi się do chlorku metylenu i wytrząsa trzykrotnie z 0,1 N kwasem solnym w celu usunięcia substancji wyjściowej. Chlorek metylenu oddestylowuje się, a produkt po potraktowaniu węglem aktywnym, przekrystalizowuje z octanu etylu. Otrzymuje się 2-chloro-4-(2,6-dwufluorofenylo)-9-metylo-6H-tieno [3,2-f] -s-triazolo[4,3-a]-1,4-dwuazepinę o temperaturze topnienia 185—187°C.

Substancję wyjściową otrzymuje się następująco: 0,6 g 7-chloro-5-(2,6-dwufluorofenylo)-1,3-dwuhydro-2H-tieno[2,3-e]-1,4-dwuazepin-2-onu wprowadza się do 25 ml eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego i ogrzewa do temperatury 85°C. Do roztworu dodaje się 0,85 g drobno rozrąbanego pięciosiarczku fosforu i miesza w ciągu 35 minut w temperaturze 85°C. Następnie usuwa się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość przenosi do 80 ml chlorku metylenu i wytrząsa trzykrotnie z wodą. Fazę organiczną odparowuje się, surowy 7-chloro-5-(2,6-dwufluorofenylo)-1,3-dwuhydro-2H-tieno [2,3-e] -1,4-dwuazepin-2-on wprowadza do 20 ml metanolu i gotuje z 1 g acetylohydrazyny w ciągu 40 minut pod chłodnicą zwrotną. Wytrącony, krystaliczny produkt odsącza się i przemywa metanolem. W celu odzyskania dal-

szej ilości produktu ług macierzysty zateża się, pozostałość wprowadza do chlorku metylenu i wytrząsa trzykrotnie z 0,1N kwasem solnym. Zakwaszoną kwasem solnym fazę wodną zobojętnia się dwuwęglanem sodowym i wytrząsa z chlorkiem metylenu. Fazę organiczną osusza się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymana 2-(2-acetylohydrazyno)-7-chloro-5-(2,6-dwufluorofenilo)-3H-tieno[2,3-e]/1,4-dwuazepina topi się po krystalizacji z metanolu w temperaturze 257–260°C.

Przykład VII. Otrzymany z 4 g (0,013 mola) 7-chloro-1,3-dwuhydro-5-(o-nitrofenilo)-2H-tieno [2,3-e] -1,4-dwuazepin-2-onu 7-chloro-1,3-dwuhydro-5-(o-nitrofenilo)-2H-tieno [2,3-e] -1,4-dwuazepin-2-tion wprowadza się do 600 ml chlorku metylenu i zadaje siarczanem sodowym do całkowitego osuszenia. Występującą ewentualnie oleistą pozostałość rozpuszcza się w 20 ml metanolu, a roztwór przesącza. Następnie dodaje się 6,85 g (pięciokrotna ilość molowa) hydrazidu kwasu metoksyoctowego, a roztwór odparowuje całkowicie pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje przy zadaniu 200 ml metanolu. Roztwór zateża się do objętości 100 ml i pozostawia w lodówce do krystalizacji. Po odsączeniu i wysuszeniu otrzymuje się ciemnoczerwona 7-chloro-2-(2-metoksyacetylohydrazyno)-5-(o-nitrofenilo)-3H-tieno[2,3-e]-1,4-dwuazepinę, która topi się w temperaturze 198–200°C. Produkt gotuje się w 400 ml bezwodnego ksylenu w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną, a następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości 150 ml. Po pełnej krystalizacji otrzymuje się bardzo czystą bezbarwną 2-chloro-9-metoksymetylo-4-(o-nitrofenilo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a] [1,4]-dwuazepinę, która topi się w temperaturze 204–205°C.

Przykład VIII. Otrzymany z 5 g (0,0155 mola) 7-chloro-1,3-dwuhydro-5-(o-nitrofenilo)-2H-tieno [2,3-e]-1,4-dwuazepino-2-onu zanieczyszczony 7-chloro-1,3-dwuhydro-5-(o-nitrofenilo)-2H-tieno [2,3-e] [1,4]-dwuazepin-2-tion rozpuszcza się w 500 ml chlorku metylenu i gotuje mieszając w ciągu 15 godzin pod chłodnicą zwrotną z 15 g dwuwęglanu sodowego i 7 g chlorku acetyldwumetylomoniowego. Roztwór po odsączeniu substancji stałej przemycia się 2×200 ml wody i osusza nad siarczanem sodowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika rozciera się pozostałość z octanem etylu, przy czym powstaje krystaliczna 7-chloro-2-(2-dwumetyloglicylohydrazyna)-5-(o-nitrofenilo)-3H-tieno [2,3-e]-1,4-dwuazepina. Otrzymany produkt gotuje się w 300 ml bezwodnego butanolu w ciągu 24 godzin pod chłodnicą zwrotną i po odparowaniu rozpuszczalnika rozciera z octanem etylu. Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje się 2-chloro-9-dwumetyloaminometylo-4-(o-nitrofenilo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a] [1,4]-dwuazepinę w postaci bezbarwnego produktu o temperaturze topnienia 234–236°C.

Przykład IX. 1,1 g 7-chloro-5-(o-chlorofenilo)-1,3-dwuhydro-2H-tieno [2,3-e] -1,4-dwuazepin-2-tionu gotuje się z 1,5 g hydrazidu kwasu glikolowego w bezwodnym butanolu w ciągu 8 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie rozpuszczalnik oddestylowuje się, a pozostałość, po traktowaniu

węgłem aktywnym, przekrystalizowuje się z octanu etylu. Otrzymuje się 2-chloro-4-(o-chlorofenilo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a] [1,4]-dwuazepino-9-metanol o temperaturze topnienia 219–221°C.

Przykład X. 3,27 g (0,01 mola) 7-chloro-5-(o-chlorofenilo)-1,3-dwuhydro-2H-tieno [2,3-e] -1,4-dwuazepin-2-tionu rozpuszcza się w 200 ml butanolu i wraz z 5,5 g hydrazolu estru etylowego kwasu szczawiowego gotuje w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną, przepuszczając przez roztwór strumień azotu i w ciągu pierwszych 5 godzin oddestylowuje powoli butanol. Po odparowaniu rozpuszczalnika olej przenosi się do chlorku metylenu i wytrząsa trzykrotnie z 0,2N ługiem sodowym, a następnie trzykrotnie z 0,2N kwasem solnym. Następnie fazę organiczną przemycia się roztworem dwuwęglanu sodowego, osusza i odparowuje. Przez krystalizację pozostałości z etanolu z jednoczesnym traktowaniem węgłem aktywnym otrzymuje się ester etylowy kwasu 2-chloro-4-(o-chlorofenilo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a] [1,4]-dwuazepino-9-karboksylowego o temperaturze topnienia 180–182°C.

Przykład XI. 3,37 g (0,01 mola) 7-chloro-1,3-dwuhydro-s-(o-nitrofenilo)-2H-tieno [3,2-e] -1,4-dwuazepin-2-tionu gotuje się z 8 g hydrazidu estru etylowego kwasu szczawiowego w 150 ml butanolu w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną, przepuszczając przez roztwór strumień azotu i oddestylowując powoli rozpuszczalnik. Po całkowitym odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość przenosi się do chlorku metylenu i wytrząsa z wodą, a następnie pięciokrotnie z 0,4N ługiem sodowym i dwukrotnie z 0,1N kwasem solnym. Fazę chlorometylenową wytrząsa się z rozcieńczonym roztworem dwuwęglanu sodowego, osusza i odparowuje. Po zadaniu węgłem aktywnym i krystalizacji z etanolu otrzymuje się ester etylowy kwasu 2-chloro-4-(o-nitrofenilo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a] [1,4]-dwuazepino-9-karboksylowego w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 143–145°C.

Przykład XII. 1,5 g 7-chloro-5-(o-chlorofenilo)-1,3-dwuhydro-2H-tieno [2,3-e] -1,4-dwuazepin-2-tionu gotuje się z 4 g hydrazidu kwasu 2-(p-metoksybenzyloksy)-octowego w 100 ml bezwodnego butanolu w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną, przepuszczając przez roztwór strumień azotu. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się, pozostałość przenosi do chlorku metylenu, przemycia wodą i nasyconym roztworem chlorku sodowego, osusza i odparowuje. Po potraktowaniu pozostałości węgłem aktywnym i przekrystalizowaniu z octanu etylu otrzymuje się 2-chloro-4-(o-chlorofenilo)-9-[(p-metoksybenzyloksy)-metylo] -6H-tieno[3,2-f] -s-triazolo[4,3-a] [1,4]-dwuazepinę.

Przykład XIII. 1 g 7-chloro-5-(o-chlorofenilo)-1,3-dwuhydro-2H-tieno [2,3-e] -1,4-dwuazepin-2-tionu ogrzewa się w 50 ml bezwodnego metanolu z 2 g hydrazidu kwasu mlekowego w ciągu 1,5 godziny pod chłodnicą zwrotną. Wytrąconą 7-chloro-5-(o-chlorofenilo)-2-(2-laktoilohydrazyno)-3H-tieno-[2,3-e]-1,4-dwuazepinę suszy się i gotuje w 120 ml bezwodnego ksylenu w ciągu 4 godzin. Roztwór odparowuje się, a produkt po potraktowaniu węgłem

aktywnym przekrystalizowuje, otrzymując 2-chloro-4-(o-chlorofenylo)-9-(α -hydroksyetylo)-6H-tieno-[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]-dwuazepinę o temperaturze topnienia 118—120°C.

Przykład XIV. 1,2 g 7-chloro-5-(o-chlorofenylo)-1,3-dwuhydro-2H-tieno[2,3-e]-1,4-dwuazepin-2-tionu gotuje się wraz z 2 g hydrazidu kwasu cyanooctowego w 80 ml bezwodnego metanolu w ciągu 1,5 godziny pod chłodnicą zwrotną, przepuszczając przez roztwór strumień suchego azotu. Roztwór reakcyjny zateża się do objętości 10 ml i pozostawia do krystalizacji. Odsączoną i wysuszoną 7-chloro-5-(o-chlorofenylo)-2-(2-cyanoacetylohydrazyno)-3H-tieno[2,3-e][1,4]-dwuazepinę gotuje się w 150 ml bezwodnego ksylenu w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Roztwór odparowuje się, a pozostałość po potraktowaniu węglem aktywnym przekrystalizowuje i otrzymuje 2-chloro-4-(o-chlorofenylo)-9-cyjanometyl-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]-dwuazepinę o temperaturze topnienia 217—220°C.

Przykład XV. 0,8 g 7-chloro-5-(o-chlorofenylo)-1,3-dwuhydro-2H-tieno[2,3-e][1,4]-dwuazepin-2-tionu gotuje się w 40 ml bezwodnego metanolu z 1,5 g hydrazidu amidu kwasu szczawiowego w ciągu 1,5 godziny pod chłodnicą zwrotną. Roztwór zateża się do objętości 10 ml i pozostawia w lodówce do krystalizacji. Odsączoną i wysuszoną 7-chloro-5-(o-chlorofenylo)-2-(2-oksyalkilamidohydrazyno)-3H-tieno[2,3-e]-[1,4]-dwuazepinę gotuje się w 100 ml bezwodnego ksylenu w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną. Fazę organiczną odparowuje się, a pozostałość przekrystalizowuje się z etanolu i otrzymuje amid kwasu 2-chloro-4-(o-chlorofenylo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]-dwuazepino-9-karboksylowego o temperaturze topnienia 248—251°C.

Przykład XVI. 0,7 g 7-chloro-5-(o-chlorofenylo)-2-hydrazyno-3H-tieno[2,3-e][1,4]-dwuazepiny wprowadza się chłodząc do temperatury 15°C, do 15 ml lodowatego kwasu octowego i wkrapla powoli roztwór 0,25 g chlorku chloroacetylu w 5 ml lodowatego kwasu octowego. Następnie miesza się w ciągu 2 godzin, zadaje 0,3 g octanu sodowego i miesza w ciągu 1 godziny. Roztwór reakcyjny wlewa się do wody z lodem, zobjętnia i wytrząsa z chlorkiem metylenu. Pozostałość po odparowaniu rozpuszczalnika gotuje się w 30 ml bezwodnego ksylenu w ciągu 1 godziny. Po odparowaniu rozpuszczalnika traktuje się węglem aktywnym i przekrystalizowuje z octanu etylu otrzymując 2-chloro-9-chlorometylo-4-(o-chlorofenylo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]-dwuazepinę o temperaturze topnienia 101—103°C.

Przykład XVII. W analogiczny sposób jak w przykładzie XVI, jednakże w miejscu chlorku acetylu stosując jodek acetylu otrzymuje się 2-chloro-4-(o-chlorofenylo)-9-jodometylo-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]-dwuazepinę.

Przykład XVIII. Postępując analogicznie jak w przedstawionych przykładach można otrzymać następujące związki: 4-(o-chlorofenylo)-9-metylo-2-nitro-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]-dwuazepinę o temperaturze topnienia 270—272°C, 9-aminometylo-2-chloro-4-(o-chlorofenylo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]-dwuazepinę o temperaturze

topnienia 190—192°C, 2-chloro-4-(o-chlorofenylo)-9-morfolinometylo-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]-dwuazepinę o temperaturze topnienia 224—226°C, 2-chloro-4-(o-chlorofenylo)-9-metylotiometylo-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]-dwuazepinę o temperaturze topnienia 200—202°C, 2-chloro-4-(o-chlorofenylo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]-dwuazepino-9-metanol o temperaturze topnienia 219—221°C, 9-acetylo-2-chloro-4-(o-chlorofenylo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]-dwuazepinę o temperaturze topnienia 80—81°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposoby wytwarzania nowych pochodnych tienotriazolodwuazepiny o ogólnym wzorze 1, w którym n oznacza liczbę 0 lub 1, R_1 oznacza atom chlorowca, grupę nitrową, alkanoilową lub aminową, R_2 oznacza rodnik fenyłowy, grupę o-trójfliurometylofenylową, o-chlorowcofenylową, o,o'-dwuchlorowcofenylową, o-nitrofenylową lub obok miejsca złączenia ewentualnie podstawioną grupę pirydyłową lub tienylową, R_3 oznacza atom wodoru, grupę wodorotlenową, alkoksycarbonyłową lub alkanoiloksyłową, R_4 oznacza grupę alkanoilową, merkaptioalkilową, alkoksycarbonyloalkilową, alkoksycarbonyloaminoalkilową, lub ewentualnie dwualkilowaną grupę aminokarbonyloksyalkilową, ewentualnie w postaci ich soli addycyjnych z kwasami **znamiennie tym**, że cyklizuje się związek o ogólnym wzorze 2, w którym n, R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie i otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.

2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych tienotriazolodwuazepiny o ogólnym wzorze 1, w którym n oznacza liczbę 0 lub 1, R_1 oznacza atom chlorowca, grupę nitrową, alkanoilową lub aminową, R_2 oznacza rodnik fenyłowy, grupę o-trójfliurometylofenylową, o-chlorowcofenylową, o,o'-dwuchlorowcofenylową, o-nitrofenylową lub obok miejsca złączenia ewentualnie podstawioną grupę pirydyłową lub tienylową, R_3 oznacza atom wodoru, grupę wodorotlenową, alkoksycarbonyłową lub alkanoiloksyłową, R_4 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, grupę hydroksyalkilową, alkoksycarbonyłową, aminokarbonyłową, chlorowcoalkilową, alkoksyalkilową, alkilotioalkilową, aryloalkoksyalkilową, cyjanalkilową, alkilokarbonyloksyalkilową, cyjanową lub jedną z grup —alkil—Z, —COO—alkil—Z, i —CO—NH—alkil—Z, przy czym Z oznacza grupę o wzorze 5, zaś R_5 i R_6 niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru, rodnik alkilowy, grupę hydroksyalkilową lub też razem z atomem azotu oznaczają jednopiersścieniowy, nasycony, 5—6-członowy, pierścień heterocykliczny z co najwyżej jednym dalszym atomem azotu lub tlenu, ewentualnie w postaci ich soli addycyjnych z kwasami, **znamiennie tym**, że cyklizuje się związek o ogólnym wzorze 2, w którym n, R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie i otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamiennie tym**, że cyklizuje się 2-(2-acetylohydrazyno)-7-chloro-5-(o-chlorofenylo)-3H-tieno[2,3-e]-1,4-dwuazepinę do 2-

-chloro-4-(o-chlorofenylo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]-dwuazepiny.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że cyklizuje się 2-(2-acetylohydrazyno)-7-chloro-5-fluorofenylo)-3H-tieno[2,3-e]-1,4-dwuazepinę do 2-chloro-4-(o-fluorofenylo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]-dwuazepiny.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że cyklizuje się 2-(2-acetylohydrazyno)-7-chloro-5-(2-pirydylo)-3H-tieno[2,3-e]-1,4-dwuazepinę do 2-chloro-9-metylo-4-(2-pirydylo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]-dwuazepiny.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że cyklizuje się 2-(2-acetylohydrazyno)-7-chloro-5-(2,6-dwufluorofenylo)-3H-tieno[2,3-e]-1,4-dwuazepinę do 2-chloro-4-(2,6-dwufluorofenylo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]-dwuazepiny.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że cyklizuje się 7-chloro-2-(2-metoksyacetylohydrazyno)-5-(o-nitrofenylo)-3H-tieno[2,3-e]-1,4-dwuazepinę do 2-chloro-9-metoksymetylo-4-(o-nitrofenylo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]-dwuazepiny.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że cyklizuje się 7-chloro-2-(2-dwumetyloglicylohydrazyno)-5-(o-nitrofenylo)-3H-tieno[2,3-e]-1,4-dwuaze-

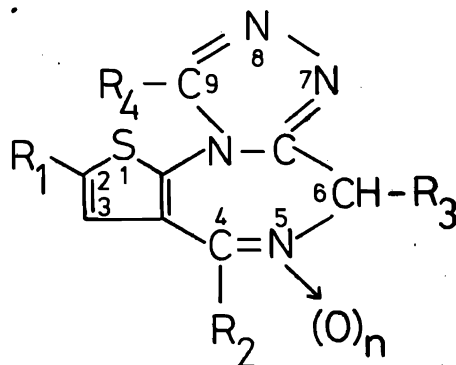
pinę do 2-chloro-9-dwumetyloaminometylo-4-(o-nitrofenylo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]-dwuazepiny.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że cyklizuje się 7-chloro-5-(o-chlorofenylo)-2-(2-laktoilohydrazyno)-3H-tieno[2,3-e]-1,4-dwuazepinę do 2-chloro-4-(o-chlorofenylo)-9-(α -hydroksyetylo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]-dwuazepiny.

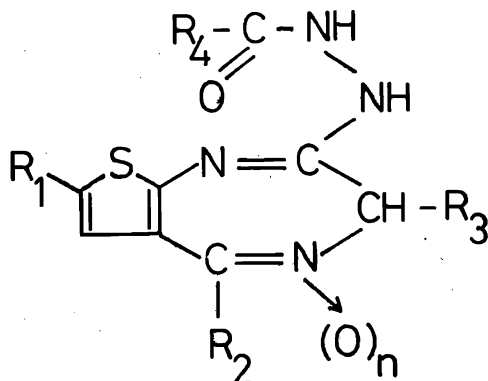
10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że cyklizuje się 7-chloro-5-(o-chlorofenylo)-2-(2-cyanoacetylohydrazyno)-3H-tieno[2,3-e]-1,4-dwuazepinę do 2-chloro-4-(o-chlorofenylo)-9-cyjanometylo-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]-dwuazepiny.

11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że cyklizuje się 7-chloro-5-(o-chlorofenylo)-2-(2-oksaliloamidohydrazyno)-3H-tieno[2,3-e]-1,4-dwuazepinę do amidu kwasu 2-chloro-4-(o-chlorofenylo)-6H-tieno[2,3-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]-dwuazepino-9-karboksylowego.

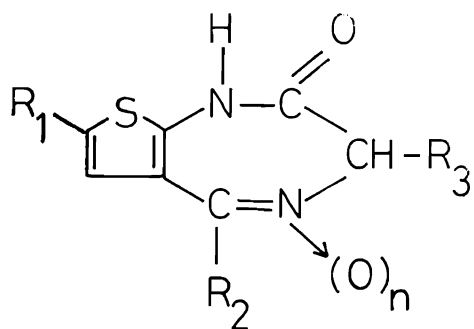
12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że cyklizuje się 7-chloro-5-(o-chlorofenylo)-2-hydrazyno-3H-tieno[2,3-e]-1,4-dwuazepinę do 2-chloro-9-chlorometylo-4-(o-chlorofenylo)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]-dwuazepiny.



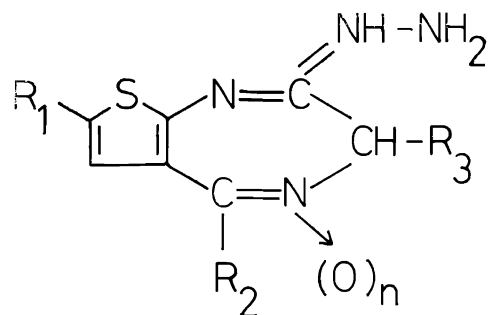
Wzór 1



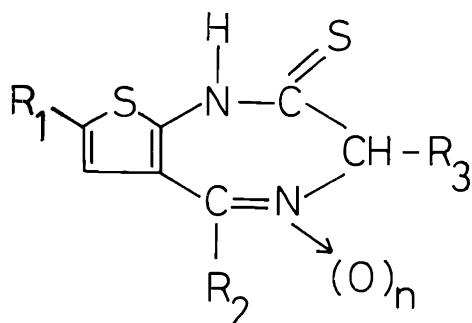
Wzór 2



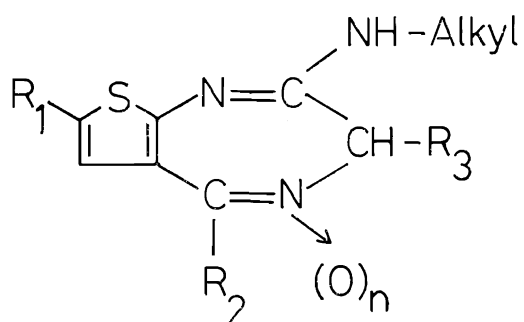
Wzór 3



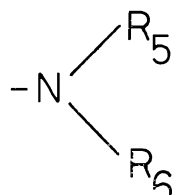
Wzór 6



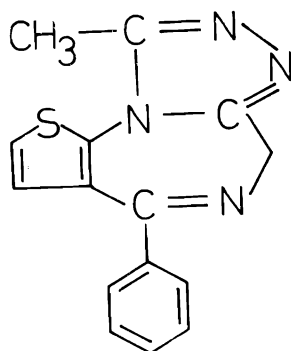
Wzór 4



Wzór 7



Wzór 5



Wzór 8