

# SZABADALMI LEÍRÁS

176483

Bejelentés napja: 1978. II. 24.

(BO—1701)

Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 495/14

Elsőbbsége: Német Szövetségi Köztársaság:  
1977. II. 25. (P 27 08 121.6)

Közzététel napja: 1980. VIII. 28.

Megjelent: 1981. IX. 30.



## Feltalálók:

dr. Weber Karl-Heinz vegyész, Gau-Algesheim,  
dr. Langbein Adolf vegyész, Ingelheim,  
dr. Lehr Erich zoológus, Waldalgesheim,  
dr. Böke Karin biológus, Ingelheim,  
dr. Kuhn Franz Josef biológus, Bingen,  
Német Szövetségi Köztársaság

## Szabadalmas:

C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim  
am Rhein,  
Német Szövetségi Köztársaság

## Eljárás triazolo-tieno-diazepin-1-on-származékok előállítására

1

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű új triazolo-tieno-diazepin-1-on-származékok — ebben a kép etben  $R_1$  klór-, bróm- vagy jódatomot,  $R_2$  hidrogén- vagy halogénatomot és  $R_3$  hidrogénatomot vagy kevés szénatomos alkil- vagy hidroxialkilsoportot jelent — és ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az új vegyületek az alábbi eljárásváltozatok szerint állíthatók elő.

a) Egy II általános képletű 1-alkoxi-vegyületet — ebben a képletben  $R_1$  és  $R_2$  jelentése a fentiekkel megegyező, és Alk kevés szénatomos alkilsoportot jelent — hidrolizálunk.

A hidrolízist savas közegben, előnyösen hidrogénhalogenid jelenlétében, szobahőmérséklet és a reakciókeverék visszafolyatási hőmérséklete között, előnyösen visszafolyatási hőmérsékleten végezzük. A hidrolízishez a II általános képletű vegyületek feloldhatók olyan kevés szénatomos alkoholokban vagy más szerves oldószerekben, amelyek a reakciót nem befolyásolják; de a hidrolízis oldószer hozzáadása nélkül is elvégezhető.

b) Egy III általános képletű 2-hidrazino-tieno-diazepin — ebben a képletben  $R_1$  és  $R_2$  jelentése a fentiekkel megegyező — foszgénnel reagáltatunk.

A III általános képletű vegyületet iners oldószerben, például toluolban, xilolban, benzolban vagy klórozott szénhidrogénben oldjuk, és  $0^\circ\text{C}$  és a reakciókeverék forráspontja közötti hőmérsékleten, azonos oldószerben feloldott foszgénnel vagy foszgén-gázzal reagáltatjuk.

2

A foszgént célszerűen szobahőmérsékleten adjuk a reakciókeverékhez, és azután a reakciókeveréket fokozatosan a forráspontig melegítjük.

Mindkét eljárásváltozat kitermelése jó.

5 Azok az I általános képletű végtermékek, amelyekben  $R_3$  hidrogénatomot jelent, tetrahidrofurános, dioxános vagy kevés szénatomos alkoholos közegben, nátriumhidriddel, nátriumammiddal vagy nátriumalkoholláttal könnyen átalakíthatók a megfelelő alkálifémsókká; majd a reakciót a szokásos alkilezőszerekkel, például alkilhalogeniddel, dialkilszulfáttal vagy -toziláttal, vagy pedig — a hidroxilvegyületek előállítására — epoxid-dal végezve a megfelelő N-alkil-, illetve N-hidroxialkilvegyületek állíthatók elő ( $R_3$ =keves szénatomos alkil- vagy hidroxialkil- csoport).

15 A II általános képletű kiindulási vegyületek a szakirodalomból ismertek; például a 2 435 041 számú német szövetségi köztársasági nyilvánossággrahozatali iratban ismertett módszer szerint 1-helyzetben nem-szubsztituált tieno-triazolo-benzodiazepin halogénezésével és a halogénatomnak alkoxicsoporttal való helyettesítésével állíthatók elő.

25 A III általános képletű vegyületek a 2 410 030 számú német szövetségi köztársasági közzétételi iratból ismertek, és 2-merkaptó-tieno-diazepinnek hidrazinnal való reagáltatásával állíthatók elő.

30 Az I általános képletű vegyületeknek értékes gyógyászati tulajdonságaik vannak. A farmakológiai vizsgálá-

tokban rendkívül csekély toxicitással, szorongást oldó, görcsoldó és nyugtató hatásukkal tűntek ki, és az ismert triazolo-tieno-diazepin-vegyületeknél hatásosabbnak bizonyultak.

Például a 8-bróm-6-(o-klór-fenil)-4H-s-triazolo-[3,4-c]tieno[2,3-e]-1,4-diazepin-1-on farmakológiai vizsgálataiban az alábbi eredményeket kaptuk:

Vegyület	Pentetrazol eger	antagonizmus patkány	Konfliktus helyzet patkány DT <sub>10</sub> mg/kg	LD <sub>50</sub> eger mg/kg
	ED <sub>50</sub> mg/kg			
8-Bróm-6-(o-klór-fenil)-4H-s-triazolo[3,4-c]tieno[2,3-e]-1,4-diazepin-1-on	0,37	1,9	1,25	> 2000

A vizsgálatokat 20—25 g-os albino egerekkel (NMRI), illetve 140—200 g-os albino patkányokkal (FW49) végeztük. A vizsgált hatóanyagokat olívaolajban szuszpendáltuk, és minden esetben nyelőszonddával juttattuk a gyomorba.

### 1. Pentetrazol antagonista hatás

Az az adag, amelynél a vizsgált hatóanyag beadása után egy órával az intraperitoneálisan beadott 125 mg/testsúlykg pentiléntetrazol halálos adag hatása az állatok 50%-ánál hatástalan [M. I. Gluckmann, *Curr. Ther. Res.*, 7, 721 (1965)].

### 2. Konfliktus-helyzet

Az az adag, amelynél a konfliktus-helyzetben levő állatok a táplálék-pirula megszerzéséhez tízszer megnyomnak egy gombot, annak ellenére, hogy az egyidejűleg bekapcsolt jelzés figyelmezteti az állatot, hogy a táplálékpirulával együtt, villamos ütés formájában, büntetés is következik [J. Geller, *Arch. Int. Pharmacodyn.* 149, 243 (1964)].

### 3. LD<sub>50</sub>

Az az adag, amelyet az állatok 50%-a túlél [Litchfield és Wilcoxon, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 96, 99 (1949)].

A megadott vizsgálati értékeket minden vizsgálatnál grafikusán határoztuk meg. A találmány szerinti vegyületek egyszeri perorális adagja 0,1 és 50 mg, előnyösen 0,5 és 25 mg között, a napi adag 5 és 150 között van.

A találmány szerinti vegyületek kombinálva is alkalmazhatók. Alkalmos felhasználási formák például a tabletták, kapszulák, kúpok, oldatok, szirupok, emulziók vagy diszpergálható porok. Tabletták előállíthatók például a hatóanyag(ok) és ismert segédanyagok, például iners hígítószerrek, így kalciumkarbonát, kalciumfoszfát vagy tejcukor, szétesést elősegítő anyagok, így kukoricakeményítő vagy alginsav, kötőanyagok, így keményítő vagy zselatin, csúsztatóanyagok, így magnéziumsztearát vagy talkum és/vagy a késleltetett hatást elősegítő szerrek, így karboxipolimetilén, karboximetil-

cellulóz, cellulózacetátftalát vagy polivinilacetát összekeverésével. A tabletták több rétegből is állhatnak.

Hasonló módon állíthatók elő drázsék úgy, hogy a tablettákkal analóg módon készített drázsémagokat a szokásos drázsébevonószerekkel, például kollidonnal, sellakkal, arabmézgával, talkummal, titándioxiddal vagy cukorral vonjuk be. A késleltetett hatás biztosítására vagy összeférhetetlenség elkerülésére a mag több rétegből is állhat. Hasonlóképpen a késleltetett hatás biztosítására a drázsé-bevonat is több rétegből állhat, ezekhez a tablettáknál ismertetett segédanyagok használhatók fel.

A találmány szerinti hatóanyagokat, illetve hatóanyag-kombinációkat tartalmazó szirupok ezenkívül édesítőszerrel, így például szacharint, ciklamátot, glicerint vagy cukrot, valamint izhatást javító szereket, például ízesítőanyagokat, mint a vanilin vagy narancskivonatot, tartalmazhatnak. Ezenkívül tartalmazhatnak szuszpendáló segédanyagokat vagy sűrítőanyagokat, így például nátriumkarboximetilcellulózt, térhálósító szereket, például zsíralkoholok és etilénoxid kondenzációs termékeit vagy védőanyagokat, például p-hidroxibenzoátokat.

Az injekciós oldatok a szokásos módon, például tartósítószerrel, így p-hidroxibenzoát vagy stabilizátorok, így az etiléndiamin-tetraecetsav alkalisóinak hozzáadásával állíthatók elő, és injekciós üvegekbe vagy fiolákba tölthetők.

Egy vagy több hatóanyagot, illetve hatóanyag-kombinációt tartalmazó kapszulák például úgy állíthatók elő, hogy a hatóanyagokat iners hordozóanyagokkal, például tejcukorral vagy szorbittal összekeverjük és zselatin kapszulákba töltjük.

Megfelelő kúpok például úgy állíthatók elő, hogy alkalmas hordozóanyagokkal, például semleges zsírokkal vagy polietilénlikollal, illetve származékaival keverjük össze a hatóanyagot.

#### 1. példa

8-Bróm-6-(o-klór-fenil)-4H-s-triazolo[3,4-c]tieno[2,3-e]-1,4-diazepin-1-on

12,3 g (0,03 mól) 8-bróm-6-(o-klór-fenil)-1-metoxi-4H-s-triazolo[3,4-c]tieno[2,3-e]-1,4-diazepint 300 ml, 48%-os hidrogénbromidban 2 órán át visszafolytatás közben forralunk, majd 500 ml vízzel hígítjuk, és lehűlés után a kristályokat leszívjuk, majd metilénkloridban feloldjuk; az oldatot telített nátriumhidrogén-karbonát-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot metanolból átkristályosítjuk. 10 g (85%) cím szerinti vegyületet kapunk. Olvadáspontja: 235—238 °C.

#### 2. példa

8-Bróm-6-(o-klór-fenil)-4H-s-triazolo[3,4-c]tieno[2,3-e]-1,4-diazepin-1-on

11 g (0,03 mól) 7-bróm-5-(o-klór-fenil)-2-hidrazino-3H-[2,3-e]tieno-1,4-diazepint 250 ml toluolban szuszpendálunk, és ezután 100 ml, 15%-os toluolos foszgen-oldattal reagáltatjuk. A reakciókeveréket egy órán át szobahőmérsékleten, majd két órán át forrásponton keverjük, majd lehűtjük, és utána telített nátriumhidrogénkarbonát-oldattal kirázzuk. A szerves fázist szárítjuk

után szárazra pároljuk; metanolból való átkristályosítás után 9,1 g (77%) cím szerinti vegyületet kapunk. Olvadáspontja: 233—235 °C.

Az 1. és 2. példával analóg módon állíthatók elő az alábbi vegyületek:

Példa	Vegyület	Op. °C
3.	8-klór-6-(o-klór-fenil)-4H-s-triazolo[3,4-c]tieno[2,3-e]-1,4-diazepin-1-on	219—222
4.	8-bróm-6-(o-bróm-fenil)-4H-s-triazolo[3,4-c]tieno[2,3-e]-1,4-diazepin-1-on	212—214
5.	8-jód-6-(o-klór-fenil)-4H-s-triazolo[3,4-c]tieno[2,3-e]-1,4-diazepin-1-on	215—217
6.	8-klór-6-fenil-4H-s-triazolo[3,4-c]tieno[2,3-e]-1,4-diazepin-1-on	170—172

#### 7. példa

8-Bróm-6-(o-klór-fenil)-2-metil-4H-s-triazolo[3,4-c]tieno[2,3-e]-1,4-diazepin-1-on

2 g (0,005 mól) 8-bróm-6-(o-klór-fenil)-4H-s-triazolo[3,4-c]tieno[2,3-e]-1,4-diazepin-1-ont (lásd az 1. példát, 50 ml tetrahydrofuranban feloldunk, és részletekben 250 mg, 50%-os nátriumhidrid-szuszpenziót adunk hozzá. Körülbelül egy órás keverés után kiválik a nátrium-só. A sót 3 ml metiljodiddal reagáltatjuk, és 2 órán át 60 °C-on keverjük. A reakciókeveréket vákuumban bepároljuk, a maradékot vízzel hígítjuk, és a cím szerinti vegyületet metilénkloriddal kirázzuk. Száritás után szilícium-dioxidon kromatografáljuk; 1,2 g (60%) cím szerinti vegyületet kapunk. Olvadáspontja: 136—137 °C.

#### 8. példa

8-Bróm-6-(o-klór-fenil)-2-(β-hidroxi-etil)-4H-s-triazolo[3,4-c]tieno[2,3-e]-1,4-diazepin-1-on

2 g (0,005 mól) 8-bróm-6-(o-klór-fenil)-4H-s-triazolo[3,4-c]tieno[2,3-e]-1,4-diazepin-1-ont 50 ml, 95%-os metanolban feloldunk, ezután 0,1 ml triton-B-t és 5 ml etilénoxidot adunk hozzá, és a reakciókeveréket egy héten át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A reakciókeveréket vákuumban bepároljuk, a maradékot metilénkloriddal elegyítjük, és szilíciumdioxid-oszlopon kromatografáljuk. Az eluáló folyadék metilénklorid, amelyhez 2% metanolt adtunk. 0,7 g (34%) cím szerinti vegyületet kapunk. Olvadáspontja: 112—115 °C.

#### Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I általános képletű triazolo-tieno-diazepin-1-onok előállítására — a képletben

R<sub>1</sub> klór-, bróm- vagy jódatomot,

R<sub>2</sub> hidrogénatomot vagy halogénatomot és

R<sub>3</sub> hidrogénatomot vagy kevés szénatomos alkil- vagy hidroxilalkil-csoportot jelent — azzal jellemezve, hogy

a) egy II általános képletű vegyületet — ebben a képletben R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> a fenti jelentésűek, és Alk kevés szénatomos alkilcsoportot jelent — az 1-helyzetben — előnyösen savas körülmények között — hidrolizálunk, vagy

b) egy III általános képletű vegyületet — ebben a képletben R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> a fenti jelentésűek — foszfénnel reagáltatunk, majd egy a) vagy b) eljárásváltozattal kapott terméket, ha R<sub>3</sub> hidrogénatom — adott esetben alkálifém-sóján keresztül — kívánt esetben a 2-helyzetben alkilezünk, illetve hidroxilalkilezünk.

2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárásváltozat fogantósítási módja a 8-bróm-6-(o-klór-fenil)-4H-s-triazolo[3,4-c]tieno[2,3-e]-1,4-diazepin-1-on előállítására azzal jellemezve, hogy 8-bróm-6-(o-klór-fenil)-1-metoxi-4H-s-triazolo[3,4-c]tieno[2,3-e]-1,4-diazepint hidrolizálunk.

3. Az 1. igénypont szerinti a) eljárásváltozat fogantósítási módja 8-klór-6-(o-klór-fenil)-4H-s-triazolo[3,4-c]tieno[2,3-e]-1,4-diazepin-1-on előállítására azzal jellemezve, hogy 8-klór-6-(o-klór-fenil)-1-metoxi-4H-s-triazolo[3,4-c]tieno[2,3-e]-1,4-diazepint hidrolizálunk.

4. Az 1. igénypont szerinti b) eljárásváltozat fogantósítási módja 8-bróm-6-(o-bróm-fenil)-4H-s-triazolo[3,4-c]tieno[2,3-e]-1,4-diazepin-1-on előállítására azzal jellemezve, hogy 7-bróm-5-(o-bróm-fenil)-2-hidrazino-3H-[2,3-e]tieno-1,4-diazepint foszfénnel reagáltatunk.

5. Az 1. igénypont szerinti b) eljárásváltozat fogantósítási módja 8-jód-6-(o-klór-fenil)-4H-s-triazolo[3,4-c]tieno[2,3-e]-1,4-diazepin-1-on előállítására azzal jellemezve, hogy 7-jód-5-(o-klór-fenil)-2-hidrazino-3H-[2,3-e]tieno-1,4-diazepint foszfénnel reagáltatunk.

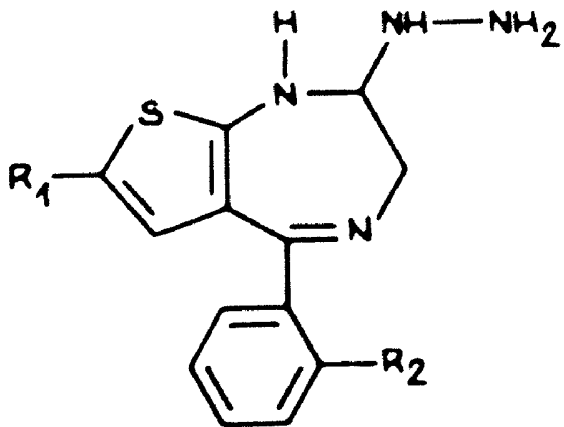
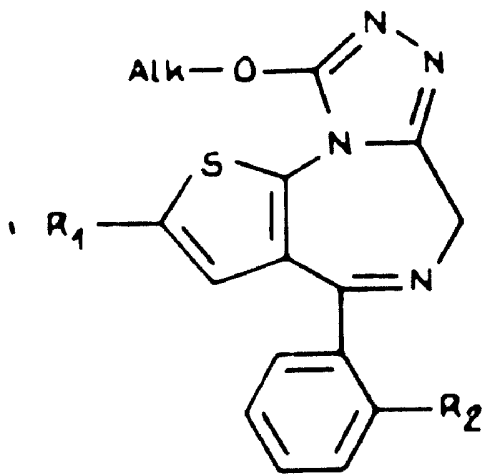
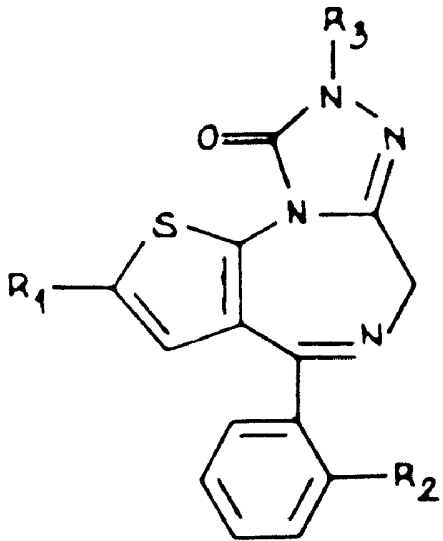
6. Az 1. igénypont szerinti a) eljárásváltozat fogantósítási módja 8-klór-6-fenil-4H-s-triazolo[3,4-c]tieno[2,3-e]-1,4-diazepin-1-on előállítására azzal jellemezve, hogy 8-klór-6-fenil-1-metoxi-4H-s-triazolo[3,4-c]tieno[2,3-e]-1,4-diazepint hidrolizálunk.

7. Az 1. igénypont szerinti b) eljárásváltozat fogantósítási módja 8-bróm-6-(o-klór-fenil)-2-metil-4H-s-triazolo[3,4-c]tieno[2,3-e]-1,4-diazepin-1-on előállítására azzal jellemezve, hogy 7-bróm-5-(o-klór-fenil)-2-hidrazino-3H-[2,3-e]tieno-1,4-diazepint foszfénnel reagáltatunk, majd a kapott vegyületet metilezzük.

8. Az 1. igénypont szerinti a) eljárásváltozat fogantósítási módja 8-bróm-6-(o-klór-fenil)-2-(β-hidroxi-etil)-4H-s-triazolo[3,4-c]tieno[2,3-e]-1,4-diazepin-1-on előállítására azzal jellemezve, hogy 8-bróm-6-(o-klór-fenil)-1-metoxi-4H-s-triazolo[3,4-c]tieno[2,3-e]-1,4-diazepint hidrolizálunk, majd a kapott vegyületet hidroxietilezzük.

9. Az 1. igénypont szerinti bármely eljárásváltozat továbbfejlesztése hatóanyagként egy vagy több I általános képletű új triazolo-tieno-diazepin-1-on-származékot — ebben a képletben R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> és R<sub>3</sub> az 1. igénypont tárgyi körében megadott jelentésűek — tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására azzal jellemezve, hogy a hatóanyagot a gyógyszerkészítmények hordozó-, hígító-, töltő- és/vagy egyéb segédanyagaival együtt készítjük.

#### Egy lap képletekkel



176483  
 Nemzetközi osztályozás  
 C 07 D 495/14