



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 21 02 78

(21) (PV 1092-78)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 25 02 77
(P 27 08 121.6)

Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 30 05 80

(45) Vydáno 15 10 83

(51) Int. Cl.³
C 07 D 495/14

(72)

Autor vynálezu

WEBER KARL-HEINZ dr., GAU-ALGESHEIM, LANGBEIN ADOLF dr.,
INGELHEIM/RH., LEHR ERICH dr., WALDALGESHEIM, BÖKE KARIN dr.,
INGELHEIM/RH. a KUHN FRANZ JOSEF dr., BINGEN (NSR)

(73)

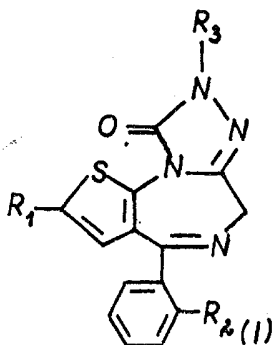
Majitel patentu

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

(54) Způsob výroby triazolo-thieno-diazepin-1-onů

1

Vynález se týká triazolo-thieno-diazepin-1-onů obecného vzorce I



ve kterém

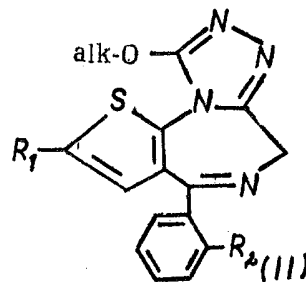
R₁ znamená atom chloru, bromu nebo jodu,

R₂ představuje atom vodíku, chloru nebo bromu a

R₃ znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo β-hydroxyethylovou skupinu, jakož i soli těch shora uvedených sloučenin, v nichž R₃ znamená atom vodíku, s alkalickými kovy, dále způsobu výroby těchto látek a léčiv obsahujících shora uvedené sloučeniny jako účinné látky.

2

V soulase s vynálezem je možno výše zmíněné látky připravit šetrnou hydrolyzou 1-alkoxysloučenin obecného vzorce II



ve kterém

R₁ a R₂ mají shora uvedený význam a alk představuje nižší alkylovou skupinu.

Hydrolyza se provádí v kyselém prostředí, s výhodou za použití halogenovodíkové kyseliny, při teplotě mezi teplotou místnosti a varem reakční směsí pod zpětným chladičem, s výhodou za varu pod zpětným chladičem. Výchozí sloučeniny obecného vzorce II mohou být přitom rozpuštěny v rozpouštědlech, jako v nižších alkoholech nebo v jiných organických rozpouštědlech, která neovlivňují reakci. Hydrolyzu je však možno uskutečnit i bez přídavku rozpouštědla.

Při práci způsobem podle vynálezu se dosahuje dobrých výtěžků.

Výsledné produkty obecného vzorce I, ve kterém R₃ znamená atom vodíku, je možno působením natriumhydridu, natriumamidu nebo alkoxidů alkalických kovů v tetrahydrofuranu, dioxanu nebo nižším alkoholu, snadno převést na odpovídající soli s alkalickými kovy. Reakcí s obvyklým methylačním činidlem, jako s methylhalogenidem, dimethylsulfátem či -tosylátem, nebo, k přípravě β-hydroxyethylderivátů, s ethylenoxidem, se získá odpovídající N-methyl-, popřípadě N-(β-hydroxyethyl)derivát (R₃ = methylová skupina nebo β-hydroxyethyllová skupina).

Výchozí látka shora uvedeného obecného

vzorce II jsou známé z literatury. Tyto sloučeniny je možno připravit například postupem popsaným v DOS č. 2 430 041, a to halogenací thienotriazolobenzodiazepinu nesubstituovaného v poloze 1 a náhradou atomu halogenu alkoxykupinou.

Sloučeniny obecného vzorce I mají cenné terapeutické vlastnosti. Podle farmakologických testů jsou tyto látky při mimořádně nízké toxicitě anxiolyticky, antikonvulsivně a sedativně účinné a jsou lepší než známé triazolo-thieno-diazepiny.

Tak například pro 8-brom-6-(o-chlorfenyl)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin-1-on byly při níže uvedených testech zjištěny následující hodnoty:

Testovaná látka	Antagonizování pentetrazolu (myš) ED ₅₀ mg/kg	Antagonizování pentetrazolu (krysa) ED ₅₀ mg/kg	Konfliktní situace (krysa) DT ₁₀ mg/kg	LD ₅₀ (myš) mg/kg
8-brom-6-(o-chlorfenyl)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin-1-on	0,37	1,9	1,25	> 2000

K testům se používají bílé myši (NMRI) o tělesné hmotnosti 20 až 25 g, popřípadě bílé krysy (FW49) o tělesné hmotnosti 140 až 200 g. Testovaná sloučenina se suspenduje v olivovém oleji a ve všech případech se aplikuje do žaludku pokusných zvířat za pomoci polykací sondy.

Hodnoty v jednotlivých sloupcích tabulky mají následující významy:

1. Antagonizování pentetrazolu:

Dávka rušící u 50 % pokusných zvířat smrtící účinek 125 mg/kg pentylentetrazolu aplikovaného intraperitoneálně 1 hodinu po podání testované látky [M. I. Gluckmann, Curr. Ther. Res. 7, 721 (1965)].

2. Konfliktní situace (inhibice ochranných instinktů):

Dávka, při které zvířata nacházející se v konfliktní situaci desetkrát stisknou tlačítko, aby dostaly tabletu krmiva přesto, že současně zapojený signál naznačuje, že spolu s tabletou krmiva dostanou zvířata bolestivý elektrický šok [J. Geller, Arch. Int. Pharmacodyn., 149, 243 (1964)].

3. LD₅₀:

Dávka, při které přežívá 50 % pokusných zvířat [Litchfield a Wilcoxon, J. Pharmacol. Exptl. Therap. 96, 99 (1949)].

V tabulce uvedené hodnoty při všech výše zmíněných testech byly stanoveny graficky. Jednotková dávka sloučenin podle vynálezu odpovídá dávce 0,1 až 50 mg, s výhodou 0,5 až 25 mg (při orálním podání) a denní dávka 5 až 150 mg.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vy-

nálezu je možno používat buď samotné nebo ve vzájemných kombinacích. Vhodnými lékovými formami jsou například tablety, kapsle, čípky, roztoky, sirupy, emulze nebo dispergovatelné prášky. Vhodné tablety je možno získat například smísením účinné látky nebo účinných látek se známými pomocnými látkami, jako například s inertními ředidly, jako jsou uhličitán vápenatý, fosforečnan vápenatý nebo mléčný cukr, látkami způsobujícími rozpad tablet, jako jsou kukuřičný škrob nebo alginová kyselina, pojídky, jako jsou škrob nebo želatina, kluznými látkami, jako jsou stearat hořečnatý nebo mastek a/nebo s činidly k dosažení depotního účinku, jako jsou karboxypolymethylen, karboxymethylcelulóza, acetylát celulózy nebo polyvinylacetát, a obvyklým zpracováním. Tablety mohou sestávat z několika vrstev.

Obdobně je možno získat dražé, a to povlečením jader, připravených analogickým postupem jako tablety, běžnými prostředky používanými k povlékání jader dražé, jako jsou například kolidon nebo šelak, arabská guma, mastek, kysličník titaničitý nebo cukr. K docílení depotního účinku nebo k zamezení inkompability mohou jádra rovněž sestávat z několika vrstev. K docílení depotního účinku mohou obdobně i povlaky dražé sestávat z několika vrstev. V daném případě je možno používat pomocné látky uvedené výše u popisu tablet.

Sirupy mohou kromě účinné látky nebo kombinace účinných látek podle vynálezu obsahovat ještě sladidlo, jako sacharin, cyklamát, glycerin nebo cukr, jakož i přísady k zlepšení chuti, například aromatické látky, jako ventil nebo pomerančový extrakt. Zmí-

něné lékové formy mohou mimoto obsahovat také pomocná suspenzační činidla nebo zahušťovadla, jako natriumkarboxymethylcelulózu, smáčedla, jako například kondenzační produkty mastných alkoholů s ethylenoxidem, nebo ochranné látky, jako p-hydroxybenzoáty.

Injekční roztoky se připravují obvyklým způsobem, například za přídavku konzervačních činidel, jako p-hydroxybenzoátů, nebo stabilizátorů, jako alkalických solí ethylen-diamintetraoctové kyseliny a plní se do injekčních lahviček nebo ampulí.

Kapsle obsahující jednu nebo několik účinných látek, popřípadě kombinací účinných látek je možno připravit například tak, že se účinné látky smísí s inertními nosiči, jako mléčným cukrem nebo sorbitem a směsí se plní želatinové kapsle.

Vhodné čípky se připravují například smísením účinné látky nebo účinných látek s vhodnými nosiči, jako jsou neutrální tuky nebo polyethylenglykol či jeho deriváty.

Vynález ilustrují následující příklady pro-

vedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

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

12,3 g (0,03 mol) 8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-methoxy-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepinu se 2 hodiny vaří pod zpětným chladičem ve 300 ml 48% kyseliny bromovodíkové, pak se reakční směs zředí 500 mililitry vody a po ochlazení se vyloučený krystalický produkt odsaje. Krystaly se rozpustí v methylenchloridu, roztok se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se a odpaří. Po překrytlování zbytku z methanolu se získá 10 g (85 % teorie) titulní sloučeniny tající při 235 až 238 °C.

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se připraví následující sloučeniny:

Příklad číslo	Sloučenina	Teplota tání (°C)
2	8-chlor-6-(o-chlorfenyl)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin-1-on	219 až 222
3	8-brom-6-(o-bromfenyl)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin-1-on	212 až 214
4	8-jod-6-(o-chlorfenyl)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin-1-on	215 až 217
5	8-chlor-6-fenyl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin-1-on	170 až 172

Příklad 6

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

2 g (0,005 mol) 8-brom-6-(o-chlorfenyl)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin-1-onu (viz příklad 1) se rozpustí v 50 ml tetrahydrofuranu a k roztoku se pozvolna přidá 250 mg 50% disperze natriumhydridu. Zhruba po jedné hodině míchání se vysráží sodná sůl. K směsi se přidají 3 ml methyljodidu, reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě 60 °C, pak se odpaří ve vakuu, zbytek se zředí vodou a produkt se vytřepe methylenchloridem. Po vysušení a chromatografii na sloupci silikagelu se získá 1,2 g (60 % teorie) titulní sloučeniny o teplotě tání 136 až 137 °C.

Příklad 7

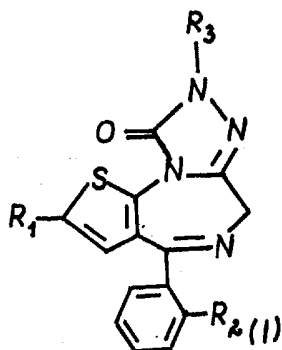
8-Brom-6-(o-chlorfenyl)-2-(β-hydroxyethyl)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin-1-on

2 g (0,005 mol) 8-brom-6-(o-chlorfenyl)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin-1-on se rozpustí v 50 ml 95% methanolu, přidá se 0,1 ml povrchově aktivního činidla Triton B (tetramethylamoniumhydroxid) a 5 ml ethylenoxidu, směs se nechá 1 týden stát při teplotě místnosti, načež se odpaří ve vakuu. Zbytek se vyjme methylenchloridem a chromatografuje se na sloupci silikagelu. Sloupec se vymývá methylenchloridem obsahujícím 2 % methanolu.

Získá se 0,7 g (34 % teorie) titulní sloučeniny o teplotě tání 112 až 115 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby triazolo-thieno-diazepin-1-onů obecného vzorce I



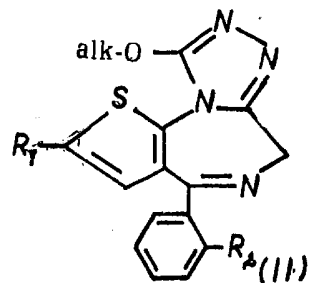
ve kterém

R₁ znamená atom chloru, bromu nebo jodu,

R₂ představuje atom vodíku, chloru nebo bromu a

R₃ znamená atom vodíku, methylovou nebo β-hydroxyethylovou skupinu, a soli těch shora uvedených sloučenin, v

nichž R₃ znamená atom vodíku, s alkalickými kovy, vyznačující se tím, že se alkoxy-sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R₁ a R₂ mají shora uvedený význam a alk představuje nižší alkylovou skupinu, podrobí šetrné hydrolyze, načež se výsledné sloučeniny popřípadě methylují nebo β-hydroxyethylují v poloze 2, nebo se získané sloučeniny obecného vzorce I, obsahující ve významu symbolu R₃ vodík, popřípadě převedou na soli s alkalickými kovy.