

(19) HU

MÁGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11)

195821

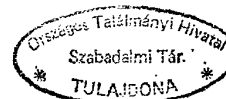
Bejelentés napja: (22) 1986.01.24. (21) (2044/87)
Módosítás elsőbbsége: 10325

Elsőbbsége: (32) 1985.01.25.
(31) (P 35 02 392.9)
(33) Német Szövetségi Köztársaság

Közzététel napja: (41) (42) 1986.12.28.

Megjelent: (45) 1988.12.21.

Nemzetközi
osztályozás:
(51) NSZO:
C 07 D 495/14



Feltalálók: (72)

dr. Weber Karl-Heinz, Gau-Algesheim,
dr. Walther Gerhard, Bingen/Rhein,
dr. Harreus Albrecht, Ingelheim/Rhein,
dr. Casals-Stenzel Jorge, Mainz,
dr. Muacevic Gojki, Ingelheim/Rhein,
dr. Tröger Wolfgang, Stromberg,
Német Szövetségi Köztársaság

Szabadalmas: (73)

Boehringer Ingelheim KG,
Ingelheim,
Német Szövetségi Köztársaság

(54) ELJÁRÁS ÚJ TIENO-TRIAZOLO-1,4-DIAZEPIN-2- ALKÁNKARBONSÁVAK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

I

(57) KIVONAT

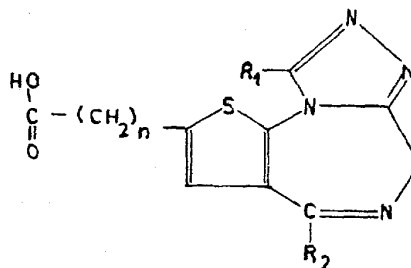
A találmány az (I) általános képletű új kondenzált heterociklusos csoporttal helyettesített alkánkarbonsavak előállítására vonatkozik.

A képletben

R₁ jelentése alkilcsoport, vagy ciklopropilcsoport,
R₂ adott esetben halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,
n 1-6.

Az új vegyületek a megfelelő észter elszappanosításával állíthatók elő.

A vegyületek közbűső termékek gyógyászatiilag hatásos karbonsavamidok előállításához.



195821

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új tieno-triazolo-1,4-diazepin-2-alkánkarbonsavak előállítására.

A képletben

R₁ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy ciklopropil-csoport, 5

R₂ jelentése adott esetben a 2-helyzetben halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,

n értéke 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6. 10

A halogénatom előnyösen klór- vagy brómatom. Az alkilcsoport egyenes vagy elágazó szénláncú lehet. n értéke előnyösen 2.

Olyan, az (I) általános képletnek egyébként megfelelő vegyület, amelynek képletében n értéke 0, a 2 503 235 számú német szövetségi köztársaságbeli nyilvánossághozatali iratból ismert. 15

Az (I) általános képletű vegyületek kiindulási anyagok gyógyászatiilag hatásos, megfelelő savamidok előállításához (T/40441 számon nyilvánossághozott magyar szabadalmi bejelentés). 20

Az (I) általános képletű vegyületek előállítására több eljárás alkalmas. 25

Az a, eljárás szerint egy (II) általános képletű vegyületet - R kevés szénatomos alkilcsoport - egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, majd a kapott vegyületet elszappanosítjuk. 30

Egy további, a b, eljárás szerint egy (III) általános képletű vegyületet egy (VI) vagy (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, majd a kapott vegyületet elszappanosítjuk. 35

Mindkettőnél a zárólépés az, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet elszappanosítunk.

A találmány szerinti eljárásokat a megfelelő aldehidekből kiindulva az [A] reakcióvázlaton mutatjuk be. 40

A megadott képletekben R₃ jelentése w-karbometoxi- vagy -karbetoxi-(1-6 szénatomos) alkilcsoport vagy w,w-dikarbometoxi- vagy -dikarbetoxi (1-6 szénatomos) alkilcsoport, R₁ és R₂ a fent megadott. 45

Ha a reakcióban dikarbonsavésztert alkalmazunk, az egyik karboxilcsoport az amino-ke-ton képzésekor lehasítható. 50

A reakcióvázlatra hivatkozva, (5) általános képletű vegyületek előállítására egy (3) általános képletű vegyületet egy sav-hidraziddal kezelünk, vagy egy (4) általános képletű vegyületet egy savhalogeniddel vagy ortohangyasav-észterrel reagáltatunk. 55

Az (I) általános képletű karbonsavak ismert módon alakíthatók a megfelelő amidokká, például egy megfelelő aminnal, adott esetben a savhalogeniden vagy savanhidriden keresztül. 60

Az (I) általános képletű vegyületek előállítását részletesebben a következő példákban mutatjuk be. 65

1. példa

3-(4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tienof3,2-f11,2,4)triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-ill-propionsav

6,1 g cím szerinti sav metilészterét alkoholos-vizes kálium-hidroxid-oldattal elszappanosítva 5,7-5,8 g, cím szerinti savat kapunk, amely 196-198 °C-on olvad.

A kiindulási anyagot a következő műveletekkel állíthatjuk elő:

a) 2-amino-3-(o-klór-benzoil)-5-(2,2-dikarbetoxi-etil)-tiofén

53,9 g (0,3 mól) o-klór- α -ciano-acetofenonhoz, 9,6 g kénhez és 120 ml dimetil-formamidhoz keverés közben, szobahőmérsékleten hozzáadunk 64,8 g (0,3 mól) w,w dikarbetoxi-butiraldehidet [Warner, D.T.: J. Am. Chem. Soc., 70, 3470, (1948), forráspontja 97 °C/10 Pa), ennek hatására a hőmérséklet 45-50 °C-ra emelkedik. Az elegyet 60-70 °C-on keverjük 2-3 óra hosszat, majd szobahőmérsékletre hűtjük és 400 ml vizet adunk hozzá. A képződött tiofénésztereket 3x x200 ml metil-(t-butil)-ketonnal kirázzuk, a szerves fázist vízzel mossuk és szárítjuk, majd bepároljuk és a maradékot izopropil-alkohol és víz 7:3 arányú elegyből átkristályosítjuk.

Kitermelés: 90 g (az elméleti 74%-a); olvadáspont: 96-98 °C.

b) 2-amino-3-(o-klór-benzoil)-5-(2-karbometoxi-etil)-tiofén előállítása

63 g (0,15 mól) a) lépésben kapott vegyületet 120 ml etanollal és 32,5 g kálium-hidroxiddal 50 ml vízben visszafolyatással forralunk 2 óra hosszat. Az elegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, 50 ml vízzel hígítjuk és sósavval megsavanyítjuk. A ragacsos alakban kiváló savat etilacetáttal többször kirázzuk. Az extraktumokat szárítjuk és bepároljuk, a maradékot 300 ml toluol és 30 ml dimetil-formamid elegyében 2 óra hosszat forraljuk visszafolyatással, majd bepároljuk körülbelül 50 ml térfogatra, így kristályos monokarbonsavat kapunk.

Kitermelés: 20,5 g. A tisztított sav olvadáspontja 171-173 °C.

A nyers savat 400 ml abszolút metanollal és 0,1 ml tömény kénsavval szobahőmérsékleten 18 óra hosszat keverjük. A metanolt lepároljuk, a maradékot jégre öntjük, metilén-kloriddal kirázzuk, újra bepároljuk és izopropil-éterből kristályosítjuk, így 15 g észtert kapunk, amelynek olvadáspontja 89-90 °C.

c) 2-(bróm-acetil-amino)-3-(o-klór-benzoil)-5-(2-karbometoxi-etil)-tiofén előállítása

27,8 g (0,09 mól) b) lépés szerint kapott észtert 700 ml toluolban szuszpendálunk és összekeverjük 10 nátrium-hidrogén-karbonát 57 ml vízzel készített oldatával. 40-50 °C hőmérsékleten keverés közben lassan hozzáadunk 7,9 ml bróm-acetil-bromidot, majd az elegyet 30 percig keverjük, vízzel mossuk, a toluolos fázist szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk és izopropil-éterből kristályosítjuk.

Kitermelés: 35-37 g; olvadáspont: 104-106 °C.

d) 2-(amino-acetil-amino)-3-(o-klór-benzoil)-5-(2-karbometoxi-etil)-tiofén előállítása

35,8 g (0,08 mól) c) lépés szerint kapott bróm-acetil-származékot feloldunk 700 ml acetátban és keverés közben 2-3 óra hosszat száraz ammóniagázt vezetünk bele szobahőmérsékleten. Az elegyet egy éjszakán át állni hagyjuk, jeges vízzel mossuk, szárítjuk, bepároljuk; 22-25 g olajos aminovegyületet kapunk.

e) 7-(2-karbometoxi-etil)-5-(o-klór-fenil)-tieno[3,2-f][1,4]-diazepin-2-on előállítás

21,3 g (0,056 mól) d) lépésben kapott vegyületet feloldunk 500 ml toluolban és 75 g Kieselgéllel vízleválasztó alkalmazásával és visszafolyatás közben forraljuk 2 óra hosszat. A szilícium-dioxidot leszívátjuk és a diazepint forró metanollal extraháljuk. A metanol lepárlása után 12-15 g 160-162 °C olvadáspontú diazepint kapunk.

f) 7-(2-karbometoxi-etil)-5-(o-klór-fenil)-tieno[3,2-f][1,4]-diazepin-2-ion előállítás

10 g (0,03 mól) e) lépésben kapott diazepinont 100 ml diglymben 70-80 °C hőmérsékleten 3 óra hosszat keverünk 6,8 g foszfor-pentaszulfiddal és 5 g nátrium-hidrogén-karbonáttal. A szuszpenziót jégre öntjük, 30-45 percig keverjük és a kristályokat leszívátjuk. Szárítás után 10 g 185-186 °C olvadáspontú tiont kapunk.

g) 3-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-ill]-propion-metilészter előállítás

6,1 g (0,016 mól) f) lépés szerint kapott kénvegyületet feloldunk 100 ml tetrahidrofuranban, hozzáadunk 1 g hidrazin-hidrátot és 45-50 °C-on keverjük 30 percig. Az elegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, így 5-5,2 g olajat kapunk, amelyet izopropil-éterből kristályosítunk (olvadáspont 175-177 °C).

A hidrazinovegyületet 35 ml orto-ecetsavészterben 80 °C-ra hevítjük, és metilén-klorid-éterben bepároljuk, így 3 g 114-115 °C-on olvadó triazolo-diazepint kapunk.

Ugyanezt a vegyületet előállíthatjuk a tionból ecetsav-hidraziddal is.

2. példa

3-[4-(2-klór-fenil)-9-ciklopropil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-ill]-propionsav

38 g (0,1 mól) 7-(2-metoxikarbonil-etil)-5-(o-klór-fenil-tieno[3,2-f][1,4]diazepin-2-tiont (op. 185-186 °C) 11 g ciklopropán-karbonsav-hidraziddal 1 óra hosszat 50 ml dioxánban visszafolyatás közben forralunk. A reakcióelegy bepárlása után és a maradék éteres eldörzsölésével 30 g vörös kristályos anyagot kapunk, amely 148-150 °C-on olvad. Ezt 1 liter toluolban 140 g kovasavgéll jelenlétében 4 óra hosszat vízleválasztó alkalmazásával melegítjük. Ezután az elegyet lehűtjük, leszívátjuk és forró metanollal extraháljuk. 24 g nyúlós olajat kapunk, amelyet 250 ml 2 n alkoholos kálium-hidroxid-oldatban 1 óra hosszat forralva elszappanosítunk. Feldolgozás után 15-18 g cím szerinti karbonsavat kapunk, amely 227-230 °C-on olvad.

3. példa

[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-ill]-ecetsav

Ismert módon malonsav-dietilésztert és bróm-acetaldehid-acetált reagáltatunk, így 3,3-dikarbetoxi-propionaldehidet (forráspontja 92-95 °C/1 kPa) kapunk, amelyet az 1. példában leírttal analóg módon 2-klór- α -ciano-acetofenonnal és kénnel reagáltatva a megfelelő 2-amino-3-klórbenzoil-5-helyettesített tiofénre alakíthatunk. Elszappanosítás, dekarboxilezés és metanollal és kénsavval végrehajtott észterezés után 2-amino-3-(o-klór-benzoil)-5-(karbometoxi-metil)-tiofént kapunk, bróm-acetilezés, aminálás és gyűrűzárás után a megfelelő, 180-182 °C olvadáspontú diazepinont nyerjük. Az ebből kapott tion 184-185 °C-on olvad. A tiont hidrazinnal kezelve, majd orto-ecetsav-észterrel reagáltatva triazolo-tieno-diazepin-karbonsav-metilésztert kapunk, amelynek olvadáspontja 139-141 °C; végül az alkoholos-vizes kálium-hidroxiddal végzett elszappanosítás a 257-259 °C olvadáspontú szabad karbonsavat eredményezi.

4. példa

4-(4-(2-Klór-fenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il)-vajsav

Az irodalomból ismert eljárással ciklohexanonból kiindulva enol-étert állítunk elő (Claisen, L.: Ber. dtsh. chem. Ges., 40, 3907), amelyet ozonolízisnek vetünk alá [Schmid, V., Grafen, P.: Liebigs Ann. Chem. 656, 97, (1962)]. 5-formil-valeriánsav-metilésztert kapunk, amelyet a már leírt módon 4-[2-amino-3-(klór-benzoil)-tiofén-2-il] vaj-savészterre alakítunk. Az ebből kapott tiofén-diazepinon 152-153 °C-on olvad. Az 1. példában leírttal analóg módon, foszfor-pentaszulfiddal végzett továbbreagáltatás 176-178 °C olvadáspontú tionszter eredményez. A hidrazinos kezelés és az orto-ecetsav-észterrel végzett reagáltatás az 1. példában leírttal analóg módon a megfelelő észtert eredményezi, amelyet alkoholos kálium-hidroxiddal 257-259 °C olvadáspontú karbonsavvá alakítunk elszappanosítással.

5. példa

5-(4-(2-Klór-fenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il)-valeriánsav

A karbonsavat cikloheptanonból a 4. példában leírtakkal analóg módon a megfelelő aldehiden keresztül (forráspontja 115-120 °C/1,5 mPa) majd a 119-121 °C olvadáspontú 5-(tieno-triazolo-1,4-diazepin-2-il)-valeriánsav-metilésztert elszappanosítva kapjuk. Olvadáspontja 133-134 °C.

A fentiekkel analóg módon előállított 3-(4-fenil-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il)-propionsav 233-235 °C-on olvad.

SZABADALMI ICÉNYPONTOK

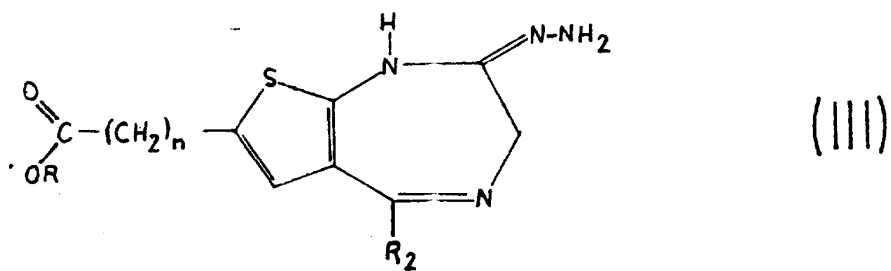
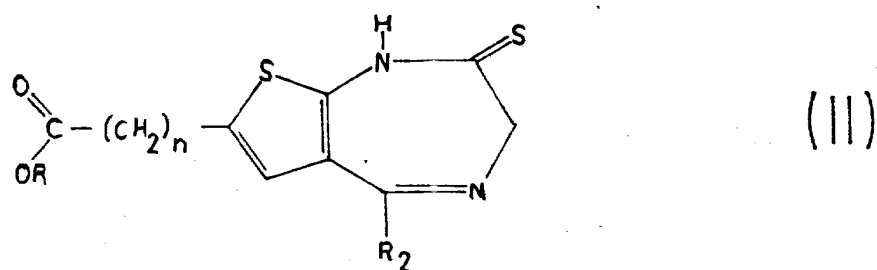
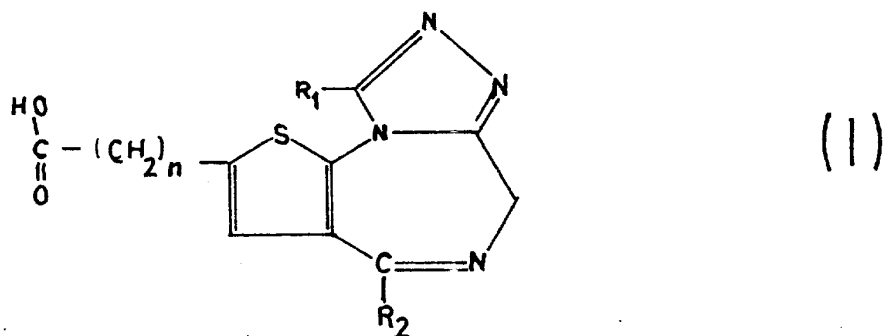
1. Eljárás az (I) általános képletű tieno-triazolo-1,4-diazepin-2-alkánkarbonsavak előállítására - a képletben
- 5 R₁ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy ciklopropilcsoport;
- R₂ jelentése adott esetben a 2-helyzetben halogénatommal szubsztituált fenilcsoport, és
- 10 n értéke 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 - azzal jellemezve, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet - R₁, R₂ és n a fenti jelentésűek és R kevés szénatomos alkilcsoport - elszappanosítunk. (Elsőbbsége: 1986. 01. 24.)
2. Eljárás az (I) általános képletű tieno-triazolo-1,4-diazepin-2-alkánkarbonsavak előállítására - a képletben
- 20 R₁ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy ciklopropilcsoport,
- R₂ jelentése adott esetben klór- vagy brómatommal 2-helyzetben szubsztituált fenilcsoport, és
- 25 n értéke 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 - azzal jellemezve, hogy
- a) egy (II) általános képletű vegyületet - R₂ és n a fenti jelentésű, R kevés szénatomos alkilcsoport - egy (V) általános képletű vegyülettel - R₁ a fenti jelentésű - reagáltatunk, majd a kapott terméket elszappanosítjuk, vagy
- b) egy (III) általános képletű vegyületet - R, R₂ és n a fenti jelentésűek - egy (VI) vagy (VII) általános képletű vegyülettel - R₁ a fenti jelentésű - reagáltatunk, majd a kapott vegyületet elszappanosítjuk. (Elsőbbsége: 1985. 01. 25.)
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₁ az 1. igénypontban megadott, R₂ fenil-, 2-klór-fenil- vagy 2-brom-fenilcsoport és n értéke 1, 2 vagy 3, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1986. 01. 24.)

3 lap képletekkel

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

88.920.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkő István vezérigazgató

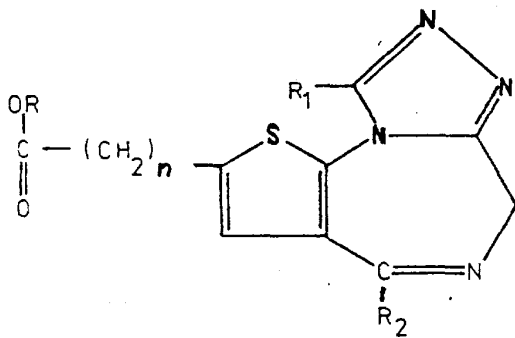
195821
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 495/14



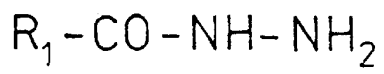
195821

Nemzetközi osztályozás:

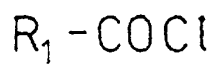
C 07 D 495/14



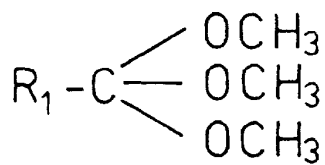
(IV)



(V)



(VI)



(VII)

[A]

