

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

144948

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 86 01 23 (P. 257602)

Pierwszeństwo: 85 01 25 dla zastrz. 1
Republika
Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 87 05 04

Opis patentowy opublikowano: 89 08 31

CZYTELNIA

Urzedu Patentowego
Pl. G. Traub 1

Int. Cl.⁴ C07D 495/14//
A61K 31/41

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Boehringer Ingelheim KG., Ingelheim
(Republika Federalna Niemiec)

SPOSÓB WYTWARZANIA NOWYCH AMIDÓW KWASÓW TIENOTRIAZOLO-1,4-DIAZEPINO-2-KARBOKSYLOWYCH

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych amidów kwasów tienotriazolo-1,4-diazepino-2-karboksylowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1 - 4 atomach węgla, ewentualnie podstawioną przez atom chlorowca, korzystnie chloru albo bromu lub przez grupę hydroksylową, dalej R_1 oznacza grupę cyklopropylową, alkoksylową o 1 - 3 atomach węgla, korzystnie grupę metoksyłową, atom chlorowca, korzystnie chloru albo bromu, R_2 i R_3 , które są jednakowe albo różne, oznaczają atom wodoru, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową albo hydroksyalkilową o 1 - 4 atomach węgla, albo obie grupy R_2 i R_3 razem z atomem azotu oznaczają 5-, 6- albo 7-członowy pierścień, który ewentualnie jako dalszy heteroatom zawiera atom azotu, tlenu lub siarki i przy czym drugi atom azotu jest ewentualnie podstawiony grupą alkilową o 1 - 4 atomach węgla, korzystnie grupą metylową, R_4 oznacza grupę fenyłową, przy czym pierścień fenyłowy jest ewentualnie podstawiony w pozycji 2 albo w pozycji 2 i 6, korzystnie w pozycji 2, grupą metylową, atomem chlorowca, zwłaszcza korzystnie atomem chloru albo bromu, grupą nitrową lub trifluorometylową, albo oznacza grupę α -pirydylową, zaś n oznacza jedną z liczb 0 - 8. Jeżeli nie jest inaczej podane, jako atom chlorowca rozumie się atom fluoru, chloru, bromu albo jodu.

Wyróżniają się związki o wzorze ogólnym 1, w którym n oznacza jedną z liczb 0, 1, 2, a szczególnie korzystnie n oznacza liczbę 2. Korzystnymi grupami alkilowymi są grupy metylowa, etylowa, propylowa, izopropylowa, butylowa i tertbutylowa.

Sposób wytwarzania według wynalazku nowych związków o wzorze ogólnym 1 polega na tym, że odpowiednie kwasy 2-karboksyłowe o wzorze ogólnym 2, w którym grupy R_1 i R_4 oraz n mają wyżej podane znaczenie: a) poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, przy czym reakcję prowadzi się w obecności karbodiimidu, albo

b) wolny kwas przeprowadza się w halogenek lub bezwodnik kwasowy i te następnie poddaje reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie.

Reakcję wolnego kwasu z aminą prowadzi się w obecności karbodiimidu, na przykład cykloheksylokarbodiimidu, w obojętnym rozpuszczalniku, jak dimetyloformamidzie, tetrahydrofuranie, dioksanie itd, w temperaturze między 0°C i temperaturą wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

Przy reakcji aminy z halogenkiem kwasowym albo bezwodnikiem kwasowym aminę w obojętnym rozpuszczalniku, przykładowo w dimetyloformamidzie, tetrahydrofuranie, dioksanie lub w odpowiednim węglowodorze, jak benzenie albo toluenie, poddaje się reakcji z halogenkiem albo bezwodnikiem kwasowym w temperaturze między temperaturą pokojową i temperaturą wrzenia mieszaniny reakcyjnej, przy czym ewentualnie dodaje się środek wiążący kwas, jak węglan sodu, wodorowęglan sodu lub trzeciorzędową zasadę organiczną, przykładowo pirydynę albo trietyloaminę.

W przypadku stosowania ciekłej aminy reakcję prowadzi się ewentualnie także w nadmiarze aminy, bez dodatkowego rozpuszczalnika. Halogenek kwasowy względnie bezwodnik kwasowy wytwarza się z wolnego kwasu w zwykły sposób, przykładowo przez reakcję kwasu z halogenkiem tionyłu względnie przez reakcję soli alkalicznej kwasu z chlorkiem acetylu lub chlorkiem kwasu chloromrówkowego.

Opisanymi wyżej sposobami wytwarza się przykładowo produkty końcowe, których dane fizykochemiczne podane są w przykładach wykonania, takie jak: morfolid kwasu 2-/4-(2-chlorofenylo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-etano-1-karboksylowego morfolid kwasu 2-/4-(2-chlorofenylo)-9-cyklopropylo-6H-tieno-[3,2-f]/[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-etano-1-karboksylowego, morfolid kwasu /4-(2-chlorofenylo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-karboksylowego,

amid kwasu /4-(2-chlorofenylo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]/[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-karboksylowego,

dietyloamid kwasu 2-/4-(2-chlorofenylo)-9-metylo-6H-tieno-[3,2-f]/[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-etano-1-karboksylowego,

morfolid kwasu 8-/4-(2-chlorofenylo)-9-cyklopropylo-6H-tieno-[3,2-f]/[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-n-oktano-1-karboksylowego,

N,N-di-(2-hydroksyetylo)-amid kwasu 2-/4-(2-chlorofenylo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]/[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-etano-1-karboksylowego,

metyloamid kwasu 2-/4-(2-chlorofenylo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-etano-1-karboksylowego,

izopropyloamid kwasu 2-/4-(2-chlorofenylo)-9-metylo-6H-tieno-[3,2-f]/[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-etano-1-karboksylowego,

dimetyloamid kwasu 2-/4-(2-chlorofenylo)-9-metylo-6H-tieno-[3,2-f]/[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-etano-1-karboksylowego,

N-metylopiperazyd kwasu 2-/4-(2-chlorofenylo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]/[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-etano-1-karboksylowego,

pirolidyd kwasu 2-/4-(2-chlorofenylo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-etano-1-karboksylowego,

piperidyd kwasu 2-/4-(2-chlorofenylo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-etano-1-karboksylowego,

dietyloamid kwasu 2-/4-(2-chlorofenylo)-9-cyklopropylo-6H-tieno[3,2-f]/[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-etano-1-karboksylowego,

morfolid kwasu 2-/4-(2-chlorofenylo)-6H-tieno[3,2-f]/[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-etano-1-karboksylowego,

morfolid kwasu 2-/4-(2-chlorofenylo)-9-bromo-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-etano-1-karboksylowego, (t.t. $180+182^{\circ}\text{C}$),

morfolid kwasu 2-/4-(2-chlorofenylo)-9-metoksy-6H-tieno[3,2-f]/[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-etano-1-karboksylowego, (t.t. $162+163^{\circ}\text{C}$),

morfolid kwasu 2-/4-fenylo-9-metylo-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-ylo/-etano-1-karboksylowego.

Substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 2 są po większej części związkami nowymi. Wytwarza się je według schematu reakcji, wychodząc z odpowiednich aldehydów, przy czym R oznacza ester metylowy lub etylowy kwasu alkilokarboksylowego albo ester metylowy lub etylowy kwasu alkilodikarboksylowego o 1-8 atomach węgla w łańcuchu alkilowym (poprzez związki 1' i 2'). Jeżeli stosuje się ester kwasu dikarboksylowego, jedna z grup karboksylowych zostaje odszczepiona na etapie aminoketonu po zmydleniu.

W przypadku, gdy R₁ oznacza atom wodoru albo wychodzi się ze związku 3', który poddaje się reakcji z hydrazidem kwasu mrówkowego otrzymując 5', albo na związek 4' działa się estrem kwasu o- mrówkowego. Jeżeli R₁ oznacza atom chloru albo bromu, najpierw wytwarza się związek, w którym R₁ oznacza wodór i ten związek poddaje się reakcji z chlorem albo bromem w pirydynie. 1-metoksyzwiązek otrzymuje się z wyżej wymienionego chlorozwiązku albo bromozwiązku przez reakcję z metanolanem sodu.

Związki o wzorze 1, w którym n oznacza 0, wytwarza się ze związków posiadających w pozycji 1 grupę karboksylową, jakie opisane są w ogłoszeniowym opisie patentowym RFN nr DOS 2 503 235; wolny kwas poddaje się dalej reakcji w sposób podany wyżej.

Wytwarzane sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 wykazują działanie antagonistyczne wobec PAF (czynnik aktywujący płytki). Jak wiadomo, w przypadku PAF chodzi o fosfolipid acetylo-glicerylo-etero-fosforylo-choliny (AGEPC), który znany jest jako mocny lipidomediator, który jest uwalniany przez zwierzęce i ludzkie prozapalne komórki. Pod takimi komórkami znajdują się głównie zasadochłonne i obojętnochłonne granulocyty, komórki żerne olbrzymie (z krwi i tkanki) oraz trombocyty, które biorą udział w odczynach zapalnych.

W doświadczeniu farmakologicznym PAF wykazuje zwężenie oskrzeli, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, powodowanie agregacji trombocytów oraz działanie powodujące zapalenie. Te dające się udowodnić doświadczalnie działania PAF wskazują bezpośrednio albo pośrednio na możliwe czynności tego mediatora w anafilaksji, w patofizjologii dychawicy oskrzelowej i ogólnie w zapaleniu. Antagonista PAF potrzebny jest, aby z jednej strony wyjaśnić dalsze patofizjologiczne czynności tego mediatora u zwierzęcia i człowieka, a z drugiej strony leczyć patologicznie stany i choroby, w których bierze udział PAF. Przykładami dla wskazań antagonisty są procesy zapalne drzewa tchawiczo-oskrzelowego (ostre i przewlekłe zapalenie oskrzeli, dychawica oskrzelowa) albo nerek (zapalenie kłębuszkowe nerek), stany anafilaktyczne, uczulenia oraz zapalenia w zakresie błon śluzowych i skóry (np. kuszcyca), jak również stany wstrząsu uwarunkowane przez posocznice, endotoksynę lub oparzenia.

Znane jest działanie antagonistyczne wobec PAF poszczególnych benzodiazepin, E. Kornecki i współpracownicy, Science 226, 1454 - 1456 (1984). Te związki, wykazane jako środki odprężające względnie nasenne i znajdujące się w handlu, są jednak w wielu przypadkach nieodpowiednie do stosowania w leczeniu jako antagonisty PAF ze względu na ich wyraźne działanie na ośrodkowy układ nerwowy. W przypadku wytwarzanych sposobem według wynalazku związków o wzorze ogólnym 1 nie występuje działanie na ośrodkowy układ nerwowy, natomiast działanie antagonistyczne wobec PAF w porównaniu do działania znanych benzodiazepin jest większe do pięćdziesięciu razy. Poniżej przedstawione są wyniki badań farmakologicznych: Wyniki badań farmakologicznych

Skuteczność antagonistyczną wobec PAF niektórych związków o wzorze ogólnym 1 badano za pomocą hamowania agregacji płytek krwi in vitro oraz przeciwdziałania spowodowanemu przez PAF zwężeniu oskrzeli na uśpionych świnkach morskich, obniżeniu ciśnienia tętniczego krwi na uśpionych szczurach oraz bąblowi skórnemu u szczurów. Poza tym związki te badano odnośnie możliwych działań ubocznych na ośrodkowy układ nerwowy. Oznaczano również LD₅₀ jako skalę dla ostrej toksyczności.

1. Badania in vitro: hamowanie agregacji płytek krwi.

W celu oznaczenia działania antagonistycznego wobec PAF związków o wzorze ogólnym 1 stosuje się indukowaną przez PAF agregację trombocytów człowieka in vitro. Dla uzyska-

nia plazmy bogatej w trombocyty krew pobiera się z nie zastoinowej żyły za pomocą strzykawki plastikowej, w której znajduje się 3,8% roztwór cytrynianu sodu. Stosunek między roztworem cytrynianu sodu i krwią wynosi 1:9. Po ostrożnym przemieszaniu krew cytrynianową odwirowuje się przez 20 minut przy 150 x g (1200 obrotów/minutę). Pomiar agregacji trombocytów prowadzi się sposobem opracowanym przez Born'a i Cross'a (G. V. R. Born i M. J. Cross, J. Physiol. 168, 178 (1963)), przy czym do plazmy bogatej w trombocyty dodaje się przy stałym mieszaniu PAF jako czynnik powodujący agregację.

Badaną substancję dodaje się każdorazowo 2 - 3 minuty przed wywołaniem agregacji w objętości 10 μ l. Jako rozpuszczalniki służą albo woda destylowana, etanol i/albo dime-tylosulfotlenek. Próby kontrolne zawierają odpowiednie objętości tych rozpuszczalników. Po zarejestrowaniu absorpcji wyjściowej (2 - 3 minuty) indukuje się agregację za pomocą PAF (5 x 10⁻⁸M). Dla oceny skuteczności badanej substancji stosuje się maksimum pierwszej fali agregacji. Indukowany przez PAF maksymalny stopień absorpcji (= maksymalna agregacja x 100%) bada się każdorazowo jednocześnie w zestawie równoległym (= zestaw kontrolny w jednym z kanałów dwukanałowego agregometru) do każdego zestawu badanego (drugi kanał) i stosuje jako 100% wartość. Wartość agregacji uzyskaną pod wpływem badanej substancji podaje się jako 100%.

Każdą doświadczalną substancję bada się przy stężeniach 10⁻³ - 10⁻⁸M za pomocą zakresu próbek wyrzykowych przy każdorazowo n = 4 odnośnie działania hamującego agregację trombocytów indukowaną przez PAF. Potem wykonuje się krzywą stężenie-działanie za pomocą trzech stężeń oraz ustala IK₅₀, to znaczy stężenie przy 50% hamowaniu agregacji. Wartości IK związków o wzorze ogólnym 1 wahają się między 0,17 i 1,5 μ M. Przy tym jako szczególnie skuteczne wyróżniały się dietyloamid kwasu 2-/4-(2-chlorofenylo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]/[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-etano-1-karboksylowego i morfolid kwasu 2-/4-(2-chlorofenylo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]/[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-etano-1-karboksylowego z wartościami IK₅₀ 0,7 względnie 0,17 μ M.

2. Badania in vivo.

2.1. Przeciwdziałanie zwężeniu oskrzeli spowodowanemu przez PAF u uśpionych świnek morskich.

Samoistnie oddychające świnki morskie rodzaju męskiego o ciężarze 300 - 450 g na godzinę przed dożylnym wlewem PAF (30 ng/kg x min/) traktuje się wstępnie doustnie badaną substancją albo kontrolnym nośnikiem. Potem zwierzęta doświadczalne znieczula się śródtrzewnowo uretanem w ilości 2 mg/kg, a następnie wprowadza kaniulki do żyły szyjnej, tętnicy szyjnej i tchawicy. Wlew PAF indukuje u zwierząt kontrolnych silne, trwałe zwężenie oskrzeli, które mierzy się za pomocą objętości wdechu, ustępliwości i odporności, oraz także obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Po około 7 - 10 minutach następuje śmierć. Za pomocą opisanych antagonistów PAF można zapobiec tym działaniom na oddychanie i ciśnienie krwi oraz nastąpieniu śmierci. Potrzebne do tego dawki wynoszą 0,5 - 5 mg/kg doustnie i 0,5 - 1,0 mg/kg dożylnie.

2.2. Przeciwdziałanie obniżeniu ciśnienia tętniczego krwi spowodowanemu przez PAF u uśpionego szczura.

Normotoniczne szczury Wistar rodzaju męskiego o ciężarze 200 - 250 g znieczula się śródtrzewnowo uretanem w ilości 2 mg/kg. Następnie do tętnicy szyjnej i żyły szyjnej wprowadza się kaniulki. Dożylny wlew PAF (30 ng//kg x min/) indukuje u zwierząt kontrolnych silne, trwałe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Można je znieść zależnie od dawki przez dożylny wstrzyknięcie (skumulowane podanie) związków o wzorze ogólnym 1 w zakresie dawek 0,01 - 0,5 mg/kg. Również doustne lub dożylnie podanie związku przed rozpoczęciem wlewu PAF może zależnie od dawki wstrzymać działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi wymienionego wyżej wlewu PAF.

2.3. Przeciwdziałanie indukowanemu przez PAF bąblowi skórnemu u szczura (zmodyfikowane według P.P. Koelzer i K.H. Wehr, Arzneim.-Forsch. 8, 181 (1958)).

Śródskórne wstrzyknięcie PAF indukuje bąbel skórnny, który jest wyrazem zwiększenia przepuszczalności naczyń spowodowanego przez PAF. Szczurom Wistar rodzaju męskiego o cięż-

żarze 250 ± 20 g strzyże się krótko ścianę jamy brzusznej. Potem wstrzykuje się zwierzętom przez żyłę ogonową 1% roztwór błękitu trypanowego w ilości 1 ml/kg. Symetrycznie do linii środkowej (kresa biała) w trzech miejscach w odstępach około 1,5 cm wstrzykuje się śródskórnie fizjologiczny roztwór soli kuchennej albo roztwór PAF (12,5 - 25,0 ng/miejsce w 0,1 ml). Na miejscach wstrzyknięcia roztworu soli kuchennej nie występuje żadna reakcja, natomiast PAF powoduje odczyn skórny (bąbel), który ukazuje się przez niebieskie zabarwienie o różnej intensywności, zależnie od dawki PAF. Przez jednoczesne śródskórne podane badanych związków o wzorze ogólnym 1 w dawkach 0,5 - 5 µg/miejsce w 0,1 ml albo przez dożylnie potraktowanie wstępne nimi w dawce 0,2 - 3 mg/kg można zapobiec temu odczynowi skórnyemu indukowanemu przez PAF.

3. Działania na ośrodkowy układ nerwowy.

Ogólnie wiadomo, że substancje tego typu budowy wywierają działania na ośrodkowy układ nerwowy, które jednak są niepożądane dla związków o działaniu antagonistycznym wobec PAF. Z tego względu związki o wzorze ogólnym 1 badano odnośnie ich działania nasennego i przeciwdrgawkowego oraz ich wpływu na ruch. Możliwe działania nasenne badano na świnkach morskich o ciężarze 400 - 450 g. Dawki badanych związków do 200 mg/kg podawane doustnie nie były w stanie spowodować u zwierząt doświadczalnych działania nasennego lub uspokajającego.

W celu zbadania działania przeciwdrgawkowego można stosować antagonizm pentetrazolowy u mysz o ciężarze 20 - 25 g (M.I. Gluckmann, Current Therapeutic Research, 7:721, 1965). Badane związki w dawkach doustnych do 100 mg/kg, podanych godzinę przed pentetrazolem nie wykazywały w tym teście żadnego wpływu na śmiertelność wywołaną pentetrazolem (125 mg/kg śródotrzewnowo, LD 100). Działanie na nocną czynność ruchową (ruch) mysz o ciężarze 20 - 25 g można badać w świetlnej klatce z kraty. Mierzy się przy tym liczbę przerwania promieni świetlnych. Badane związki w dawkach doustnych do 300 mg/kg nie wykazywały żadnej aktywności.

4. Ostra toksyczność u mysz.

Średnia dawka śmiertelna (LD₅₀) związków o wzorze ogólnym 1 po doustnym podaniu wynosiła 3 - 4 g/kg. Wartość LD₅₀ po podaniu dożylnym wynosiła 400 - 700 mg/kg. Wytwarzane sposobem według wynalazku nowe związki o wzorze ogólnym 1 można podawać ciepłokrwistym zwierzętom miejscowo, doustnie, pozajelitowo albo przez inhalację. Przy tym związki te występują jako czynne składniki w zwykłych postaciach stosowania, na przykład w zestawach które składają się głównie z obojętnego nośnika farmaceutycznego i skutecznej dawki substancji czynnej, taki jak np. tabletki, drażetki, kapsułki, optaki, proszki, roztwory, zawiesiny, aerozole do inhalacji, maści, emulsje, syropy, czopki itd. Skuteczna dawka związków o wzorze ogólnym 1 wynosi przy stosowaniu doustnym 1 - 50, zwłaszcza 3 - 20 mg/dawkę, a przy stosowaniu dożylnym lub domięśniowym 0,01 - 50, zwłaszcza 0,1 - 10 mg/dawkę. Do inhalacji należy stosować roztwory zawierające 0,01 - 1,0, zwłaszcza 0,1 - 0,5% substancji czynnej.

Poniższe przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

P r z y k ł a d I. Wytwarzanie morfolidu kwasu 2-/4-(2-chlorofenylo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-diazepin-2-ylo/-etano-1-karboksylowego.

5,3 g (0,014 mola) kwasu 2-/4-(2-chlorofenylo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f][1,4]diazepin-2-ylo/-etano-1-karboksylowego, 1,8 g N-hydroksybenzotriazolu i 60 ml absolutnego dimetyloformamidu zadaje się przy mieszaniu w temperaturze pokojowej 1,2 g (0,014 mola) morfoliny, przy czym powstaje klarowny roztwór. Następnie w temperaturze 0 - 5°C dodaje się w ciągu 5 - 10 minut 3,5 g dicykloheksylokarbodiimidu w stałej postaci i przez dalsze 6 - 8 godzin utrzymuje temperaturę 0 - 10°C. Wytrącony dicykloheksylolocznik odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa małą ilością zimnego dimetyloformamidu i przesącz zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu, przemywa 5% roztworem sody oraz lodowatą wodą, fazę organiczną zateża i pozostałość doprowadza do krystalizacji octanem etylu. Wydajność: 5,2 g, czyli 83,2% wydajności teoretycznej bezbarwnych kryształów; temperatura topnienia: 189 - 190°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), $\delta = 2,64$ (2t, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$), $2,71$ (3s, CH_3), $3,17$ (2t, CH_2), $3,33-3,81$ (8m, morfolina), $4,96$ (2s, CH_2), $6,48$ (1s, tiofen), $7,28-7,60$ (4m, aryl).

Substancja wyjściowa jest związkem nowym i wytwarza się ją w następujący sposób:

a) wytwarzanie 2-amino-3-o-chlorobenzoylo-5-(2-dietoksykarbonyloetylo)-tiofenu

53,9 g (0,3 mola) o-chlorocyanoacetofenonu, 9,6 g siarki i 120 ml dimetyloformamidu zadaje się przy mieszaniu, rozpoczynając przy temperaturze pokojowej, 64,8 g (0,3 mola) dietoksykarbonylobutyroaldehydu (D.T. Warner, J. Am. Chem. Soc. 70, 3470 /1948/; temperatura wrzenia $97^\circ\text{C}/10$ Pa), przy czym temperatura wzrasta na $45 - 50^\circ\text{C}$. Miesza się przez 2 - 3 godzin przy temperaturze $60 - 70^\circ\text{C}$, ochładza do temperatury pokojowej i dodaje 400 ml wody. Utworzoną pochodną tiofenową wytrząsa się trzy razy z ketonem metylo-wo-butylovym, stosując każdorazowo 200 ml. Po przemyciu wodą i wysuszeniu fazy organicznej zateża się ją i krystaliczną pozostałość przekrystalizowuje z układu izopropanol/woda 7:3. Wydajność: 90 g, czyli 74% wydajności teoretycznej; temperatura topnienia: $96 - 98^\circ\text{C}$;

b) wytwarzanie 2-amino-o-chlorobenzoylo-5-(2-metoksykarbonylo-etylo)-tiofenu

63 g (0,15 mola) powyższego związku utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 2 godziny ze 120 ml etanolu i 32,5 wodorotlenku potasu w 50 ml wody. Zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem, rozcieńcza 50 ml wody i zakwasza chlorowodorem. Wytrącony mazisty kwas wytrząsa się kilkakrotnie z octanem etylu. Ekstrakty suszy się i zateża, pozostałość z 300 ml toluenu i 30 ml dimetyloformamidu utrzymuje się przez 2 godziny w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po zateżeniu do około 50 ml otrzymuje się kryształy kwasu monokarboksylowego. Wydajność: 20,5 g. Oczyszczony kwas topnieje w temperaturze $171-173^\circ\text{C}$. Surowy kwas razem z 400 ml absolutnego metanolu i 0,4 ml stężonego kwasu siarkowego miesza się przez 18 godzin w temperaturze pokojowej. Po odparowaniu metanolu wylewa się na lód, wytrząsa z chlorkiem metylenu i otrzymuje po ponownym odparowaniu z eteru izopropylowego 15 g estru o temperaturze topnienia $89 - 90^\circ\text{C}$.

c) wytwarzanie 2-bromoacetyloamino-3-o-chlorobenzoylo-5-(2-metoksykarbonyloetylo)-tiofenu

27,8 g (0,09 mola) powyższego estru rozprasza się w 700 ml toluenu i zadaje 10 g wodorowęglanu sodu w 57 ml wody. Przy mieszaniu dodaje się stopniowo przy temperaturze $40 - 50^\circ\text{C}$ 7,9 ml bromku bromoacetylu i miesza dalej przez 30 minut. Przemycia się wodą, fazę toluenową suszy, zateża pod zmniejszonym ciśnieniem i eterem izopropylowym doprowadza do krystalizacji. Wydajność: 35 - 37 g; temperatura topnienia: $104 - 106^\circ\text{C}$.

d) wytwarzanie 2-aminoacetyloamino-3-o-chlorobenzoylo-5-(2-metoksykarbonyloetylo)-tiofenu

35,8 g (0,08 mola) powyższego związku bromoacetylowego rozpuszcza się w 700 ml octanu etylu i przy mieszaniu w temperaturze pokojowej wprowadza przez 2 - 3 godzin suchy amoniak. Pozostawia się przez noc, przemycia lodowatą wodą, suszy, zateża i tak otrzymuje 22 - 25 g oleistego związku aminowego.

e) wytwarzanie 7-(2-metoksykarbonyloetylo)-5-o-chlorofenylotieno-1,4-diazepinonu

21,3 g (0,056 mola) powyższego związku rozpuszcza się w 500 ml toluenu i z 75 g żelu krzemionkowego utrzymuje przez 2 godziny w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przy zastosowaniu oddzielnika wody. Odsąca się żel krzemionkowy pod zmniejszonym ciśnieniem i ekstrahuje diazepinon gorącym metanolem. Po odparowaniu metanolu otrzymuje się 12 - 15 g diazepinonu o temperaturze topnienia $160 - 162^\circ\text{C}$.

f) wytwarzanie 7-(2-metoksykarbonyloetylo)-5-o-chlorofenylotieno-1,4-diazepino-2-tionu

10 g (0,03 mola) powyższego diazepinonu miesza się w 100 ml eteru dimetylowego glikolu dietylenowego z 6,8 g pentasiarczku fosforu i 5 g wodorowęglanu sodu przez 3 godziny w temperaturze $70 - 80^\circ\text{C}$. Zawiesinę wylewa się na lód, miesza przez 30 - 45 minut i odsąca kryształy pod zmniejszonym ciśnieniem. Po wysuszeniu otrzymuje się 10 g tionu o temperaturze topnienia $185 - 186^\circ\text{C}$.

g) wytwarzanie estru metyloвого kwasu 2-/4-(2-chlorofenyl)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]/[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-etano-1-karboksylowego

6,1 g (0,016 mola) powyższego tionu rozpuszcza się w 100 ml tetrahydrofuranu i po dodaniu 1 g wodzianu hydrazyny miesza przez 30 minut przy temperaturze $45 - 50^\circ\text{C}$. Nastę-

nie zatężeja się pod zmniejszonym ciśnieniem, przy czym pozostaje 5 - 5,2 g oleju, który krystalizuje z eterem izopropylowym. Temperatura topnienia: 175 - 177°C.

Związek hydrazynowy przy ogrzewaniu w 35 ml estru kwasu ortoocetowego do temperatury 80°C, odparowaniu z układu chlorek metylenu/eter daje 3 g triazolodiazepiny o temperaturze topnienia 114 - 115°C. Taki sam związek otrzymuje się z tionu z hydrazidem kwasu octowego. Z 6,1 g estru metylowego, po zmydleniu w alkoholowo-wodnym ługu potasowym otrzymuje się 5,7 - 5,8 g wolnego kwasu karboksylowego o temperaturze topnienia 196 - 198°C.

P r z y k ł a d II. Wytwarzanie morfolidu kwasu 2-/4-(2-chlorofenylo)-9-cyklopropylo-6H-tieno[3,2-f]/[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-etano-1-karboksylowego

Wychodząc z 15 g kwasu 2-/4-(2-chlorofenylo)-9-cyklopropylo-6H-tieno[3,2-f]/[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-etano-1-karboksylowego, o temperaturze topnienia 227 - 230°C, za pomocą dicykloheksylokarbodiimidu i morfoliny otrzymuje się sposobem opisanym w przykładzie I związek tytułowy. Wydajność: 15,0 g, czyli 86,5% wydajności teoretycznej; temperatura topnienia: 159 - 160°C.

¹H-NMR (CDCl₃); δ = 0,96-1,40 (4m, cyklopropyl -CH₂-), 1,93-2,28 (1m, cyklopropyl), 2,64 (2t, CH₂-CO-), 3,15 (2t, CH₂), 3,31-3,77 (8m, morfolina), 4,91 (2s, CH₂-7-pierścień), 6,44 (1s, tiofen), 7,22-7,60 (4m, aryl).

Związek wyjściowy wytwarza się, jak następuje: 38 g (0,1 mola) 7-(2-metoksykarbonyloetylo)-5-o-chlorofenylo-tieno-1,4-diazepino-2-tionu o temperaturze topnienia 185-186°C, wytworzonego według przykładu I f), z 11 g hydrazidu kwasu cyklopropanokarboksylowego w 50 ml dioksanu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez godzinę. Po zatężeniu, przy roztrączeniu z eterem otrzymuje się 30 g czerwonych kryształów o temperaturze topnienia 148-150°C, które ogrzewa się w 1 l toluenu w obecności 140 g żelu krzemionkowego przez 4 godziny, przy zastosowaniu oddzielnika wody. Następnie ochładza się, sączy pod zmniejszonym ciśnieniem i związek triazolowy ekstrahuje gorącym metanolem. Jako pozostałość ekstrakcji otrzymuje się 24 g gęstego oleju, który zmydla się przez godzinne ogrzewanie do temperatury wrzenia w 250 ml 2 n alkoholowego roztworu ługu potasowego. Po zwykłym przerobieniu otrzymuje się 15 - 18 g kwasu karboksylowego, który można bezpośrednio przeprowadzić w amid.

P r z y k ł a d III. Wytwarzanie morfolidu kwasu /4-(2-chlorofenylo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]/[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-karboksylowego

36 g (0,1 mola) odpowiedniego kwasu karboksylowego (K.H. Weber i współpracownicy ogłoszeniowy opis patentowy RFN nr DOS 2 503 235, 29.7.1976, strona 14) o temperaturze topnienia 302°C poddaje się reakcji w sposób opisany w przykładzie I z 10 g morfoliny w obecności dicykloheksylokarbodiimidu w dimetyloformamidzie. Otrzymuje się 38 g, czyli 89% wydajności teoretycznej, gęstego oleju.

¹H-NMR (CDCl₃); δ = 2,75 (3s, CH₃), 3,71 (8s, morfolina), 4,97 (2s, CH₂-7-pierścień), 6,83 (1s, tiofen), 7,26-7,64 (4m, aryl).

Wychodząc z kwasu 2-amino-3-(2-chlorobenzoilo)-tiofeno-5-karboksylowego (O. Hromatka, Monatsh. Chem. 164, 973 (1973)), przez odpowiedni chlorek kwasowy otrzymuje się morfolid o temperaturze topnienia 206 - 208°C. Ten można w sposób opisany w przykładzie I również przeprowadzić w związek tytułowy.

P r z y k ł a d IV. Wytwarzanie amidu kwasu /4-(2-chlorofenylo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]/[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-karboksylowego

3,7 g (0,01 mola) estru metylowego odpowiedniego kwasu karboksylowego (K.H. Weber i współpracownicy, ogłoszeniowy opis patentowy RFN nr DOS 2 503 235, strona 14), o temperaturze topnienia 230 - 232°C, rozpuszcza się w 100 ml metanolu i przy mieszaniu w temperaturze pokojowej wprowadza się amoniak aż do nasycenia. Następnie miesza się dalej

przez 2 dni w temperaturze 20 - 25°C, odparowuje rozpuszczalnik i chromatografuje na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent chlorek metylenu/metanol 9:1. Wydajność: 3,5 g, czyli 98% wydajności teoretycznej; temperatura topnienia: 300°C (rozkład).

¹H-NMR (CDCl₃); δ = 2,66 (3s, CH₃), 4,85 (2s, CH₂), 7,50 (1s, tiofen), 7,52 (4H, aryl), 7,65 i 8,25 (2s, NH₂).

P r z y k ł a d V. Wytwarzanie dietyloamidu kwasu 2-/4-(2-chlorofenylo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]/[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]-diazepin-2-ylo/-etano-1-karboksylowego 3,87 g (0,01 mola) odpowiedniego kwasu karboksylowego, jak w przykładzie I, miesza się w 50 ml chlorku metylenu z 1 ml czystego chlorku tionylu przez 2 godziny w temperaturze 30 - 35°C. Następnie przy chłodzeniu lodem dodaje się 8 ml dietyloaminy i miesza dalej przez 30 minut. Sole wymywa się wodą, fazę chlorku metylenu suszy, częściowo zatęża i w celu oczyszczenia końcowego chromatografuje na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent chlorek metylenu z dodatkiem 4% metanolu. Tak otrzymuje się 1,8 - 2,0 g gęstego oleju.

¹H-NMR (CDCl₃); δ = 1,09 i 1,12 (2 x 3t, C₂H₅), 2,52 (2t, CH₂-CO), 2,72 (3s, CH₃), 3,03-3,56 (6m, C₂H₅ i CH₂), 4,90 (2s, CH₂-7-pierścień), 6,44 (1s, tiofen), 7,25-7,55 (4m, aryl).

P r z y k ł a d VI. Wytwarzanie morfolidu kwasu /4-(2-chlorofenylo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]/[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-metanokarboksylowego

20 g (0,054 mola) kwasu /4-(2-chlorofenylo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]/[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-metanokarboksylowego, 500 ml tetrahydrofuranu i 10 g 1,1'-karbonylodiimidazolu miesza się przez godzinę w temperaturze pokojowej i powstały klarowny roztwór zadaje się 5,2 g (0,06 mola) morfoliny. Po mieszaniu przez noc w temperaturze pokojowej zatęża się, przenosi do chlorku metylenu, przemywa roztworem wodorowęglanu sodu i sączy przez kolumnę z żelazem krzemionkowym. Po przekryształizowaniu z octanu etylu otrzymuje się 9,4 g związku tytułowego o temperaturze topnienia 143 - 144°C.

¹H-NMR (CDCl₃); δ = 2,74 (3s, CH₃), 3,36-3,82 (8m, morfolina), 3,88 (2s, CH₂-CO), 4,97 (2s, CH₂-7-pierścień), 6,51 (1s, tiofen), 7,25-7,60 (4m, aryl).

Kwas karboksylowy dostępny jest na następującej drodze: Ester dietylowy kwasu malonowego i acetal bromoacetaldehydu dają sposobem znanym z literatury aldehyd dietoksykarbonylopropionowy o temperaturze wrzenia 92 - 95°C/0,01, który analogicznie do przykładu 1 chlorocyanoacetofenonem i siarką przekształca się w odpowiedni 2-aminobenzotiofen. Zmydlenie, dekarboksylacja i estryfikacja układem metanol/kwas siarkowy dają 2-amino-3-(o-chlorobenzotio)-5-metoksykarbonylometylotiofen. Przez bromoacetylowanie, aminowanie i zamknięcie pierścienia otrzymuje się odpowiedni diazepinon o temperaturze topnienia 180 - 182°C. Otrzymany z niego tion topnieje w temperaturze 184 - 185°C. Traktowanie tionu hydrazyną i następną reakcją z estrem kwasu ortooctowego prowadzi do estru metylowego kwasu triazolotienokarboksylowego o temperaturze topnienia 139 - 141°C; po następnym zmydleniu alkoholowo-wodnym ługiem potasowym otrzymuje się wolny kwas karboksylowy o temperaturze topnienia 257 - 259°C.

P r z y k ł a d VII. Wytwarzanie morfolidu kwasu 3-/4-(2-chlorofenylo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]/[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]-diazepin-2-ylo/-propano-1-karboksylowego

Analogicznie do przykładu VI 10 g (0,025 mola) kwasu 3-/4-(2-chlorofenylo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]/[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-propano-1-karboksylowego poddaje się reakcji w tetrahydrofuranie z morfoliną i 1,1'-karbonylodiimidazolem. Po chromatograficznym przerobieniu otrzymuje się 10,5 g, czyli 89% wydajności teoretycznej, gęstego, prawie bezbarwnego oleju.

¹H-NMR (CDCl₃); δ = 2,00 (2m, CH₂), 2,37 (2m, CH₂CO), 2,71 (3s, CH₃), 2,87 (2m, CH₂), 3,26-3,83 (8m, morfolina), 4,94 (2s, CH₂-7-pierścień), 6,41 (1s, tiofen), 7,24-7,61 (4m, aryl).

Substancję wyjściową otrzymuje się w następujący sposób: Wychodząc z cykloheksanonu metodą znaną z literatury (L. Claisen, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 3907) otrzymuje się enoloeter, który poddaje się ozonolizie (V. Schid, P. Grafen, Liebigs Ann. Chem. 656, 97 (1962)). Otrzymany ester metylowy kwasu 5-formylowalerianowego poddaje się reakcji w opisany już sposób do estru kwasu 2-aminobenzotiofeno-2-propanokarboksylowego. Otrzymany z niego tiofenodiazepinon topnieje w temperaturze 152 - 153°C. Dalsza reakcja z pentasiarczkiem fosforu analogicznie do przykładu I f) daje tion o temperaturze topnienia 176 - 178°C. Reakcja z hydrazyną i reakcja z estrem kwasu ortoocetowego według przykładu I g) prowadzą do odpowiedniego estru, który zmydla się alkoholowym żużlem potasowym do kwasu karboksylowego o temperaturze topnienia 257 - 259°C.

P r z y k ł a d VIII. Wytwarzanie morfolidu kwasu 4-/4-(2-chlorofenylo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]/[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-butano-1-karboksylowego
15 g (0,036 mola) kwasu 4-/4-(2-chlorofenylo)-9-metylo-6H-tieno[3,2-f]/[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-butano-1-karboksylowego poddaje się reakcji analogicznie do przykładu I z morfoliną i dicykloheksylokarbodiimidem w dimetyloformamidzie jako rozpuszczalniku. Otrzymuje się 13 g, czyli 75% wydajności teoretycznej, związku tytułowego w postaci jasnożółtego, gęstego oleju.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,72 (4m, -CH₂-CH₂-), 2,87 (2m, CH₂CO), 2,71 (3s, CH₃), 2,83 (2m, CH₂), 3,30-3,77 (8m, morfolina), 4,93 (2s, CH₂-7-pierścień), 6,41 (1s, tiofen), 7,21-7,58 (4m, aryl).

Kwas karboksylowy otrzymuje się z handlowego cykloheptanonu analogicznie do przykładu VII przez odpowiedni aldehyd o temperaturze wrzenia 115 - 120°C/15, do estru metylowego kwasu tienotriazolo-1,4-diazepino-2-butanokarboksylowego o temperaturze topnienia 119 - 121°C, który zmydla się do kwasu o temperaturze topnienia 133 - 134°C.

P r z y k ł a d IX. Wytwarzanie morfolidu kwasu 2-/9-bromo-4-(2-chlorofenylo)-6H-tieno[3,2-f]/[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-etano-1-karboksylowego

4,4 g (0,001 mola) morfolidu kwasu 2-/4-(2-chlorofenylo)-6H-tieno[3,2-f]/[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-etano-1-karboksylowego o temperaturze topnienia 188-189°C (przykład XIX) rozpuszcza się w 44 ml chloroformu, dodaje 2 ml pirydyny i 0,7 ml bromu, po czym miesza przez noc w temperaturze pokojowej. Jasnobrunatny roztwór reakcyjny przeemywa się wodorowęglanem sodu/wodą, fazę organiczną suszy i odparowuje rozpuszczalnik. Przy dodaniu eteru otrzymuje się 3,1 g, czyli 60% wydajności teoretycznej, związku tytułowego w postaci jasnych brunatnoszarych kryształów o temperaturze topnienia 181-182°C.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,66 (2t, CH₂CO), 3,17 (2t, CH₂), 3,31-3,75 (8m, morfolina), 4,95 (2s, CH₂), 6,46 (1s, tiofen), 7,30-7,55 (4m, aryl).

P r z y k ł a d X. Wytwarzanie morfolidu kwasu 2-/4-(2-chlorofenylo)-9-metoksy-6H-tieno[3,2-f]/[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-etano-1-karboksylowego

2,6 g (0,5 mola) 9-bromozwiązku wytworzonego według przykładu IX miesza się przez godzinę w temperaturze 50 - 60°C z roztworem 3,7 g wodorotlenku potasu w 400 ml metanolu. Po odparowaniu metanolu pozostałość zadaje się wodą z lodem i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Fazę organiczną suszy się i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość przekryształizowuje się z octanem etylu i tak otrzymuje 1,8 g, czyli 76% wydajności teoretycznej, związku tytułowego o temperaturze topnienia 163 - 164°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,62 (2t, CH₂), 3,11 (2t, CH₂), 3,32-3,77 (8m, morfolina), 4,27 (3s, CH₃), 4,88 (2s, CH₂), 6,36 (1s, tiofen), 7,36 (4s, aryl).

P r z y k ł a d XI. Wytwarzanie morfolidu kwasu 8-/4-(2-chlorofenylo)-9-cyklopropylo-6H-tieno[3,2-f]/[1,2,4]triazolo[4,3-a]/[1,4]diazepin-2-ylo/-n-oktano-1-karboksylowego.

4,63 g (0,01 mola) odpowiedniego kwasu karboksylowego, analogicznie do sposobu opisanego w przykładzie I, przeprowadza się za pomocą cykloheksylokarbodiimidu w amid. Otrzymuje się 4,4 g, czyli 84,6% wydajności teoretycznej gęstego oleju.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,12-1,14$ (12 m, $/\text{CH}_2/6$), 2,72 (3s, CH_3), 2,68 (2t, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 3,15 (2t, CH_2), 3,31-3,78 (8m, morfolina), 4,90 (2s, CH_2), 6,42 (1s, tiofen), 7,25-7,60 (4m, aryl).

Związkiem wyjściowym dla kwasu karboksylowego jest ester metylowy kwasu 9-formylo-nonanokarboksylowego o temperaturze wrzenia $101 - 104^\circ\text{C}/0,05$, który otrzymuje się według R.A. Volkmann i współpracownicy, J. Org. Chem. 48, 1767 (1983).

Opisanymi wyżej metodami otrzymuje się poza tym następujące związki, przedstawione w tabeli.

T a b e l a

Przykład nr	R_1	wzór 3a	R_4	n	Temperatura topnienia $^\circ\text{C}$	Widmo
1	2	3	4	5	6	7
XII	CH_3	wzór 4	wzór 5	2	166-167	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,50$ (2t, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 2,70 (3s, CH_3), 2,79 (3d, CH_3N), 3,31 (2t, CH_2), 4,85 (2s, CH_2), 5,85 (1q, NH), 6,45 (1s, tiofen), 7,25 - 7,57 (4m, aryl)
XIII	CH_3	wzór 6	wzór 5	2	olej	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,11$ (6d $/\text{CH}_3/$ -izoprop.), 2,45 (2t, CH_2CO), 2,68 (3s, CH_3), 3,12 (2t, CH_2), 4,08 (1m CH-izoprop./, 4,91 (2s, CH_2), 5,48 (1d, NHCO), 6,45 (1s, tiofen), 7,22-7,57 (4m, aryl)
XIV	CH_3	wzór 7	wzór 5	2	157-158	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,63$ (2t, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 2,71 (3s, CH_3), 2,97 (6s, N/ $\text{CH}_3/2$), 3,13 (2t, CH_2), 4,14 (2s, CH_2), 6,44 (1s, tiofen), 7,28-7,57 (4m, aryl)
XV	CH_3	wzór 8	wzór 5	2	167-168	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,64-2,20$ (4m, pirazol), 2,57 (2t, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 2,70 (3s, CH_3), 3,14 (2t, CH_2), 3,24-3,57 (4m, pirazol), 4,31 (2s, CH_2), 6,42 (1s, tiofen), 7,26-7,52 (4m, aryl)
XVI	CH_3	wzór 9	wzór 5	2	143-145	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,33-1,77$ (6m, piperidyna), 2,62 (2t, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 2,71 (3s, CH_3), 3,13 (2t, CH_2), 3,35, 3,55 (4m, piperidyna), 4,93 (2s, CH_2), 6,42 (1s, tiofen), 7,24-7,57 (4m, aryl)
XVII	CH_3	wzór 10	wzór 5	2	olej	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,32$ (3s, NCH_3), 2,39 (4t, piperazyna), 2,65 (2t, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 2,73 (3s, CH_3), 3,16, 3,46 (4t, piperazyna), 3,65 (2t, CH_2), 4,95 (2s, CH_2), 6,45 (1s, tiofen), 7,29-7,58 (4m, aryl)
XVIII	wzór 11	wzór 12	wzór 5	2	olej	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,93-1,35$ (10m, cyklopropyl, C_2H_5), 1,93-2,26 (1m, CH-cyklopropyl), 2,62 (2t, CH_2CO), 3,00-3,53 (6m, C_2H_5 i CH_2), 4,91 (2s, CH_2), 6,46 (1s, tiofen), 7,24-7,57 (4m, aryl)

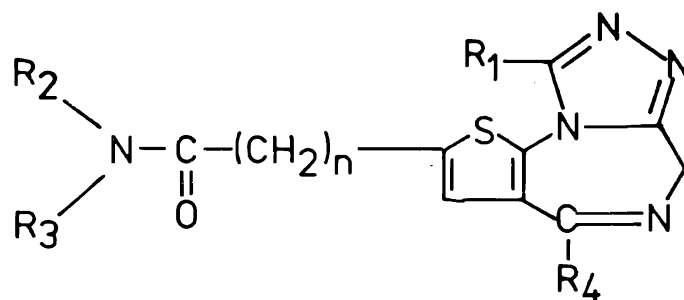
cd. Tabeli

1	2	3	4	5	6	7
XIX	H	wzór 13	wzór 5	2	188-190	$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{): } \delta = 2,63 \text{ (2t, CH}_2\text{-CO), 3,14 (2t, CH}_2\text{), 3,32-3,67 (8m, morfolina), 5,03 (2s, CH}_2\text{), 6,42 (1s, tiofen), 7,25-7,42 (4m, aryl), 8,46 (1s, triazol)}$
XX	CH ₃	NH ₂	wzór 5	1	202-204	$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{): } \delta = 2,70 \text{ (3s, CH}_3\text{), 3,75 (2s, CH}_2\text{-NH}_2\text{), 4,90 (2s, CH}_2\text{-7-pierścień), 5,54-6,48 (2m, NH}_2\text{), 6,53 (1s, tiofen), 7,18-7,56 (4m, aryl)}$
XXI	CH ₃	wzór 14	wzór 5	2	olej	$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{): } \delta = 2,16 \text{ (2s, OH), 2,69 (3s, CH}_3\text{), 2,79 (2t, CH}_2\text{CO), 3,15 (2t, CH}_2\text{), 3,53-3,77 (8m, CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH), 4,90 (2s, CH}_2\text{-7-pierścień), 6,45 (1s, tiofen), 7,22-7,63 (4m, aryl)}$
XXII	CH ₃	wzór 13	wzór 15	2	180-181	$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{): } \delta = 2,70 \text{ (2t, CH}_2\text{), 2,70 (3s, CH}_3\text{), 3,22 (2t, CH}_2\text{), 3,36-3,80 (8m, morfolina), 4,85 (2s, CH}_2\text{), 6,73 (1s, tiofen), 7,24-7,72 (5m, aryl)}$
XXIII	CH ₃	HO/CH ₂ /2 -N-	wzór 5	2	olej	$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{): } \delta = 3,50 \text{ (1s, OH), 2,54 (2t, CH}_2\text{CO), 2,65 (3s, CH}_3\text{), 3,11 (2t, CH}_2\text{), 3,38 (2m, NCH}_2\text{), 3,65 (2t, OCH}_2\text{), 4,86 (2s, CH}_2\text{), 6,44 (1s, tiofen), 6,88 (1t, NH-CO), 7,25-7,55 (4m, aryl)}$
XXIV	CH ₂ Cl	wzór 13	wzór 5	2	163-165	$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{): } \delta = 2,64 \text{ (2t, CH}_2\text{CO), 3,16 (2t, CH}_2\text{), 3,28-3,78 (8m, morfolina), 4,94 (4s, CH}_2\text{Cl i CH}_2\text{-7-pierścień), 6,41 (1s, tiofen), 7,17-7,53 (4m, aryl)}$
XXV	CH ₂ Br	wzór 13	wzór 5	2	olej	$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{): } \delta = 2,58 \text{ (2t, CH}_2\text{CO), 3,11 (2t, CH}_2\text{), 3,22-3,74 (8m, morfolina), (2s, CH}_2\text{Br), 4,98 (2s, CH}_2\text{-7-pierścień), (1s, tiofen), 7,21-7,71 (4m, aryl)}$
XXVI	CH ₃ - -CH ₂ - -CH ₂ - -O	wzór 13	wzór 5	2	olej	$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{): } \delta = 1,09 \text{ (3t, J=7Hz, CH}_3\text{), 1,95 (2m, CH}_2\text{-CH}_3\text{), 2,63 (2t, J=7Hz, CH}_2\text{CO), 3,15 (2t, J=7Hz, CH}_2\text{-tiofen), 3,31-3,74 (8m, morfolina), 4,60 (2t, J=6Hz, O, CH}_2\text{), 4,90 (2s, CH}_2\text{-7-pierścień), 6,39 (1s, tiofen), 7,39 (4s, aryl)}$

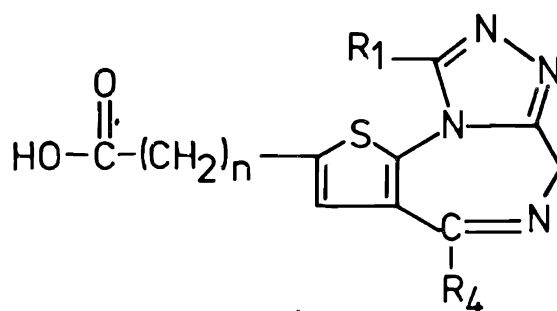
Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

1. Sposób wytwarzania nowych amidów kwasów tienotriazolo-1,4-diazepino-2-karboksylo-
wych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, prostą lub rozgałęzioną grupę
alkilową o 1- 4 atomach węgla, grupę cyklopropylową, metoksyłową lub atom chloru lub
bromu, R_2 i R_3 , które są jednakowe albo różne, oznaczają atom wodoru, prostą lub rozgałę-
zioną grupę alkilową albo hydroksyalkilową o 1 - 4 atomach węgla, albo obie grupy R_2 i R_3
razem z atomem azotu oznaczają 5-, 6- lub 7-członowy pierścień, który ewentualnie jako
dalszy heteroatom zawiera atom azotu, tlenu lub siarki i przy czym drugi atom azotu jest
ewentualnie podstawiony grupą metylową, R_4 oznacza grupę fenyłową, przy czym pierścień
fenyłowy jest podstawiony atomem chloru lub bromu, zaś n oznacza jedną z liczb 0 - 8,
z n a m i e n n y t y m, że kwas 2-karboksyłowy o wzorze ogólnym 2, w którym grupy R_1
i R_4 oraz n mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w
którym grupy R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, albo kwas o wzorze 2 przeprowadza w
zwykły sposób w halogenek kwasowy albo bezwodnik kwasowy, który następnie poddaje reakcji
z aminą o wzorze ogólnym 3, przy czym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie.

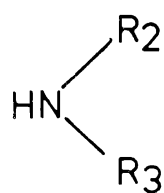
2. Sposób wytwarzania nowych amidów kwasów tienotriazolo-1,4-diazepino-2-karbo-
ksylo-
wych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową
o 1- 4 atomach węgla, podstawioną przez atom chlorowca albo przez grupę hydroksylową, da-
lej R_1 oznacza grupę alkoksylową o 2 lub 3 atomach węgla lub atom fluoru lub jodu, R_2 i
 R_3 , które są jednakowe albo różne, oznaczają razem z atomem azotu 5-, 6- lub 7-członowy
pierścień, który ewentualnie jako dalszy heteroatom zawiera atom azotu, tlenu lub siarki
i przy czym drugi atom azotu jest ewentualnie podstawiony grupą alkilową o 2 - 4 atomach
węgla, R_4 oznacza grupę fenyłową, przy czym pierścień fenyłowy jest ewentualnie podstawio-
ny w pozycji 2 albo w pozycji 2 i 6 grupą metylową, atomem chlorowca, grupą nitrową albo
grupą trifluorometylową, albo oznacza grupę \mathcal{C} -pirydyłową, zaś n oznacza jedną z liczb
0 - 8, z n a m i e n n y t y m, że kwas 2-karboksyłowy o wzorze ogólnym 2, w którym
grupy R_1 i R_4 oraz n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z aminą o wzorze
ogólnym 3, w którym grupy R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, albo kwas o wzorze 2 prze-
prowadza w zwykły sposób w halogenek kwasowy lub bezwodnik kwasowy i te następnie poddaje
reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie.



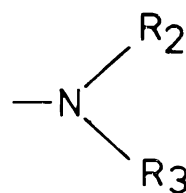
WZÓR 1



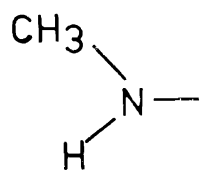
WZÓR 2



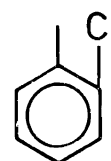
WZÓR 3



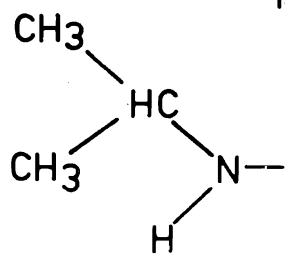
WZÓR 3a



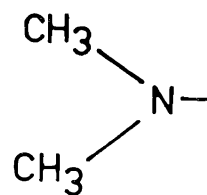
WZÓR 4



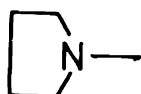
WZÓR 5



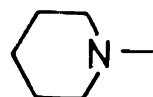
WZÓR 6



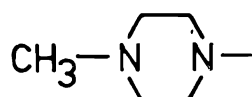
WZÓR 7



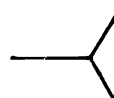
WZÓR 8



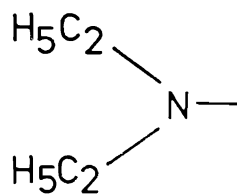
WZÓR 9



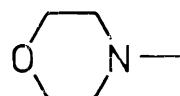
WZÓR 10



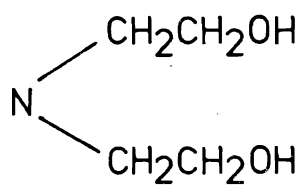
WZÓR 11



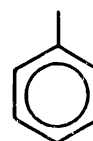
WZÓR 12



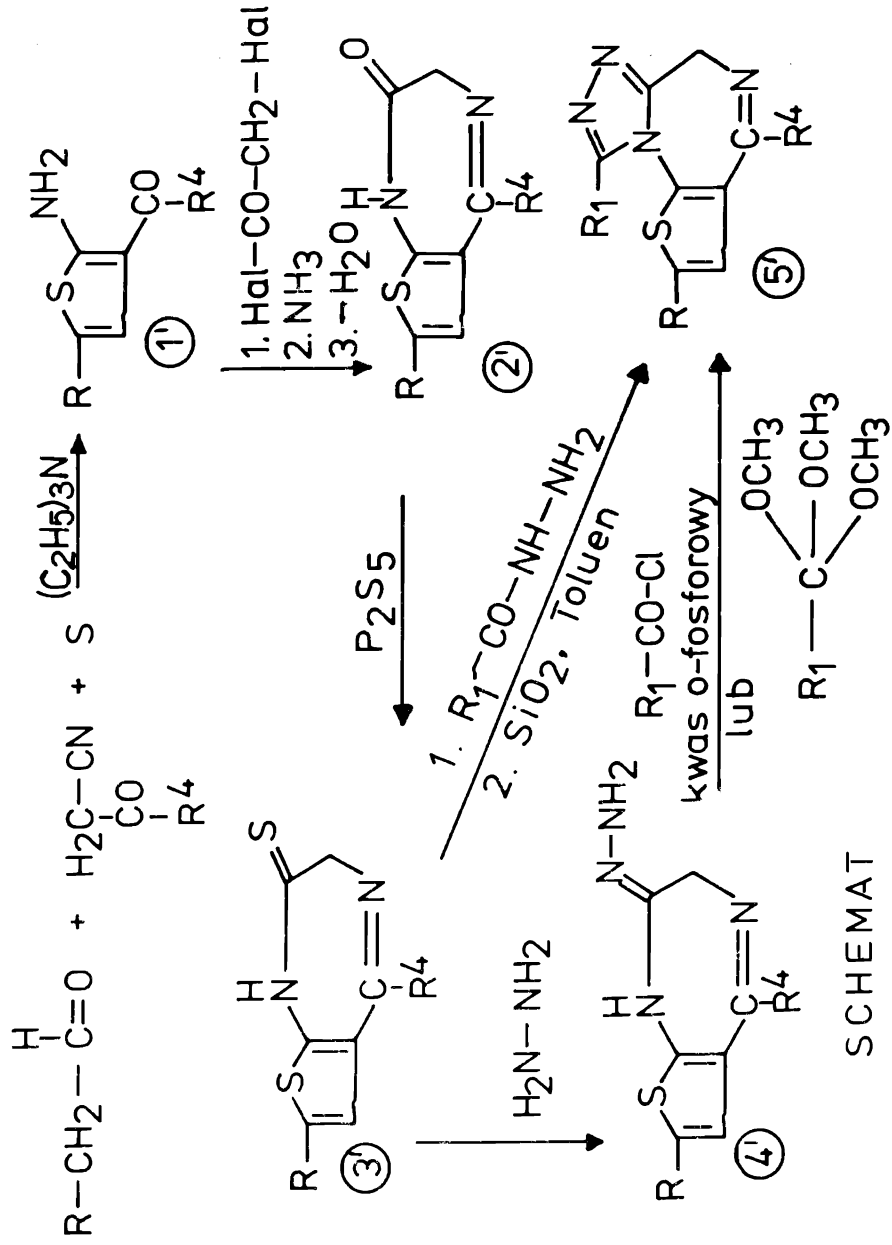
WZÓR 13



WZÓR 14



WZÓR 15



SCHEMAT