

ČESKÁ
REPUBLIKA

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

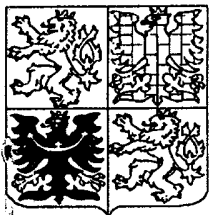
(21) 4107-91.N

(13) A3

(51) C 07 D 495/14
A 61 K 31/55

// C 07 D 333/36,
C 07 D 495/04, (C 07 D 495/14,
C 07 D 333:00, C 07 D 249:00,
C 07 D 243:00)

(19)



(22) 27.12.91

(32) 25.01.85

(31) 85/3502392

(33) DE

(40) 14.04.93

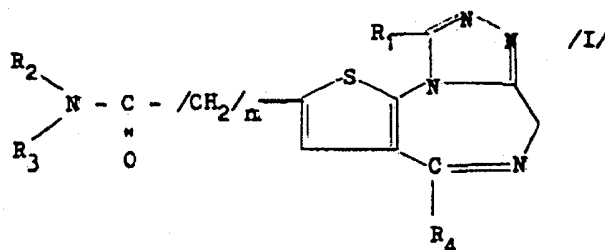
ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

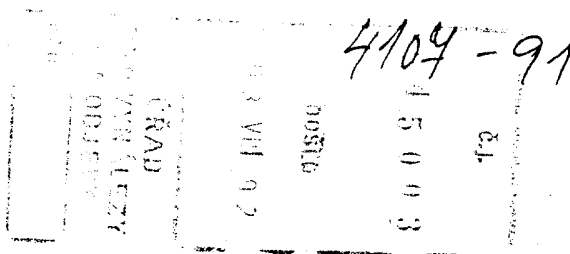
(71) Boehringer Ingelheim KG, Ingelheim am Rhein, DE;
Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am
Rhein, DE;

(72) Weber Karl Heinz dr., Gau-Algesheim, DE;
Walther Gerhard dr., Bingen/Rhein, DE;
Harreus Albrecht dr., Ingelheim/Rhein, DE;
Stenzel Jorge Casals, Mainz, DE;
Muacevic Gojki dr., Ingelheim/Rhein, DE;
Tröger Wolfgang dr., Stromberg, DE;

(54) Amidy
thieno-triazolo-1,4-diazepino-2-karboxylové
kyseliny, způsob jejich výroby a farmaceutické
přípravky

(57) Amidy thieno-triazolo-1,4-diazepino-2-karboxylové kyseliny obecného vzorce I, kde znamená R vodík, popřípadě substituovaný alkyl, cyklopropyl, alkoxy, halogen, R.sub.2 .n.a R.sub.3 .n.znamenají každý vodík, alkyl nebo hydroxyalkyl, nebo spolu s atomem dusíku tvoří 5-, 6- nebo 7-členný kruh, který popřípadě obsahuje jako další heteroatom atom dusíku, kyslíku nebo síry a druhý atom dusíku je popřípadě substituován alkylem, R.sub.4 .n.znamená popřípadě substituovaný fenyl nebo alfa-pyridyl a n má hodnotu až 8. Sloučeniny vzorce I vykazují PAF-antagonistické působení,





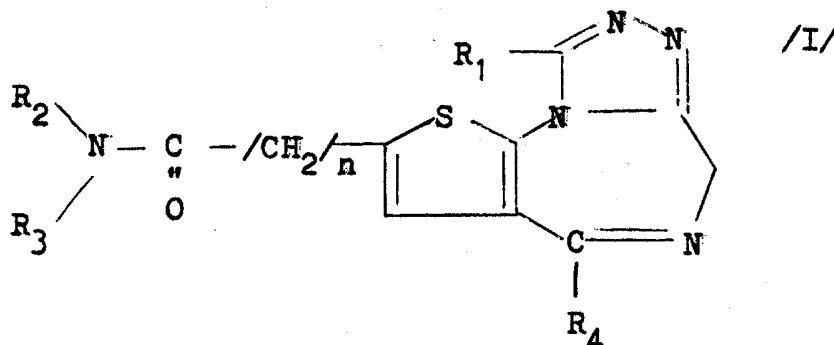
Amidy thieno-triazolo-1,4-diazepino-2-karboxylové kyseliny, způsob jejich výroby a farmaceutické přípravky

Oblast vynálezu

Vynález se týká nových amidů thieno-triazolo-1,4-diazepino-2-karboxylové kyseliny, způsobu jejich výroby a farmaceutických přípravků, které je obsahují.

Podstata vynálezu

Vynález se týká nových amidů thieno-triazolo-1,4-diazepino-2-karboxylové kyseliny obecného vzorce I



V tomto vzorci znamená
R₁ vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovanou halogenem, výhodně chlorem nebo bromem, nebo hydroxy, cyklopropyl, alkoxy s 1 až 3 atomy uhlíku, výhodně methoxy, halogen, výhodně chlor nebo brom,

R₂ a R₃, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají vodík, alkylový nebo hydroxyalkylový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo oba zbytky R₂ a R₃ spolu s atomem dusíku tvoří 5-, 6- nebo 7-

členný kruh, který popřípadě obsahuje jako další hete-roatom atom dusíku, kyslíku nebo síry a a kde druhý atom dusíku je popřípadě substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodně methylskupinou,

R_4 znamená fenyl, přičemž fenylový kruh může být výhodně v poloze 2 substituován methylem, halogenem, zvláště výhodně chlorem nebo bromem, nitro, nebo trifluormethylem, nebo λ -pyridyl a

n znamená číslo 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8.

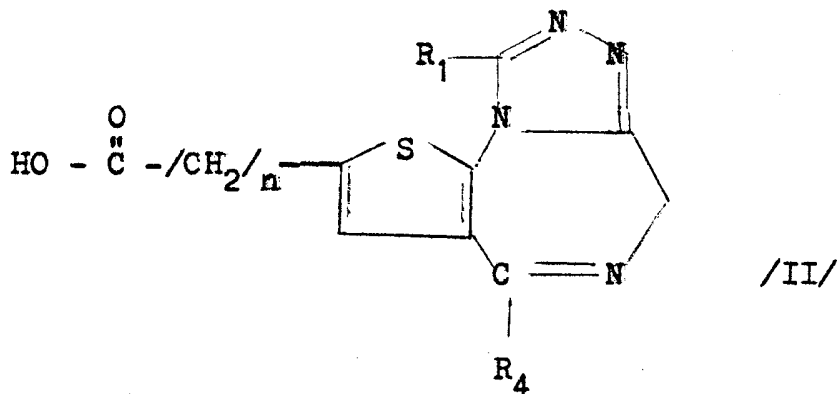
Pokud není uvedeno jinak, znamená halogen halogenový atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Výhodné jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých n znamená čísla 0, 1, 2, zvláště výhodně takové, kde $n=2$.

Výhodnými alkylovými skupinami jsou methyl, ethyl, propyl, iso-propyl, butyl a terc.butyl.

Vynález se dále týká způsobu výroby nových sloučenin a farmaceutických přípravků, které obsahují tyto sloučeniny jako účinné látky.

Nové sloučeniny mohou být získány běžným způsobem z odpovídajících 2-karboxylových kyseliny obecného vzorce II



kde zbytky R_1 a R_4 mají uvedený význam, například

a/ reakcí odpovídajícího aminu za přítomnosti karbodiimidu nebo karbonyldiimidazolu,

b/ reakcí převedením volné kyseliny na halogenid kyseliny nebo anhydrid kyseliny a potom reakcí s odpovídajícím aminem.

Reakce volné kyseliny s aminem se provádí za přítomnosti karbodiimidu, například cyklohexylkarbodiimidu nebo karbonyldiimidazolu v inertním rozpouštědle jako je dimethylformamid nebo dioxan při teplotách mezi $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a teplotou varu reakční směsi.

Při reakci aminu s halogenidem kyseliny nebo anhydridem kyseliny se amin nechá reagovat v inertním rozpouštědle, například dimethylformamidu, tetrahydrofuranu, dioxanu nebo vhodném uhlovodíku jako je benzen nebo toluen, při teplotách mezi teplotou místnosti a teplotou varu reakční směsi s halogenidem kyseliny nebo anhydridem kyseliny, přičemž se popřípadě přidá prostředek pohlcující

kyselinu jako je uhličitan sodný, hydrogenuhličitan sodný nebo terciární organická báze, například pyridin nebo triethylamin.

V případě, že amin je kapalina, může být také reakce prováděna v přebytku aminu bez použití dalších rozpouštědel.

Halogenid kyseliny popř. anhydrid kyseliny se získá z volné kyseliny běžným způsobem, např. reakcí kyseliny s thionylhalogenidem výhodně reakcí alkalické soli kyseliny s acetylchloridem nebo chloridem kyseliny chlorovodíkové.

Uvedeným způsobem se mohou získat například následující konečné produkty:

2-/4-/2-chlorfenyl/-0-methyl-6H-thieno/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-ethan-1-karboxylová kyselina jako morfolid,

morfolid kyseliny 1-/4-/2-chlorfenyl/-9-cyklopropyl-6H-thieno/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-ethan-1-karboxylové,

morfolid kyseliny /4-/2-chlorfenyl/-9-methyl-6H-thieno/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/karboxylové,

amid kyseliny /4-/2-chlorfenyl/-9-methyl-6H-thieno/3,2-f/-/1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-karboxylové,

diethylamid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-methyl-6H-thieno/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-ethan-1-karboxylové,

morfolid kyseliny 8-/4-/2-chlorfenyl/-9-cyklopropyl-6H-thieno/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-n-oktan-1-karboxylové,

N,N-di-/2-hydroxyethyl/amid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-
9-methyl-6H-thieno/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/di-
azepin-2-yl/-ethan-1-karboxylové,
amid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-methyl-6H-thieno/3,2-f/-
/1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-ethan-1-karbo-
xylové,
isopropylamid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-methyl-6H-
thieno/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-
ethan-1-karboxylové,
dimethylamid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-methyl-6H-
thieno/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-
ethan-1-karboxylové,
N'-methyl-piperazid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-methyl-
6H-thieno/3,2-f//1,2,4/diazepin-2-yl/-ethan-1-karboxylové,
pyrrolid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-methyl-6H-thieno-
/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-ethan-
1-karboxylové,
piperidid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-methyl-6H-thie-
no/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-
ethan-1-karboxylové,
diethylamid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-cyklopropyl-
6H-thieno/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-
ethan-1-karboxylové,
morfolid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-6H-thieno/3,2-f//1,2,4/-
triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-ethan-1-karboxylové,
morfolid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-brom-6H-thieno-
/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-ethan-
1-karboxylové,
morfolid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-methoxy-6H-
thieno/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-
ethan-1-karboxylové,
morfoli kyseliny 2-/4-fenyl-9-methyl-6H-thieno/3,2-f//1,2,4/-
triazolo/4,3-a//1,4-diazepin-2-yl/-ethan-1-karboxylové,
morfoli kyseliny 2-/4-/2-nitrofenyl/-9-methyl-6H-thieno-
/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-ethan-
1-karboxylové,

morfoli kyseliny 2-/4-/2-methylfenyl/-9-methyl-6H-thieno-
/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-ethan-
1-karboxylové,

morfoli kyseliny 2-/4-/2-trifluormethylfenyl/-9-methyl-
6H-thieno-/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-
yl/-ethan-1-karboxylové,

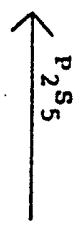
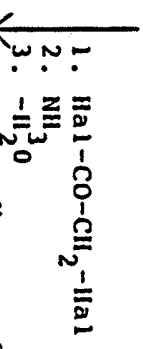
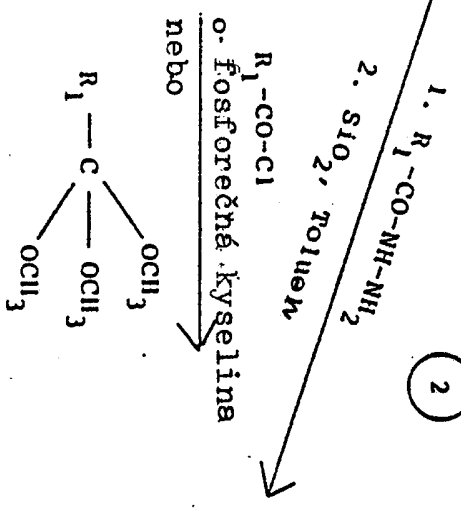
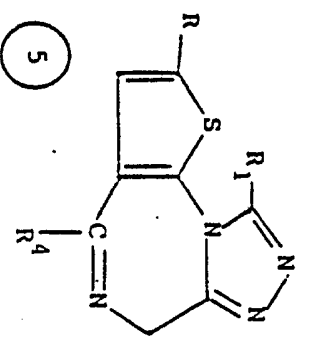
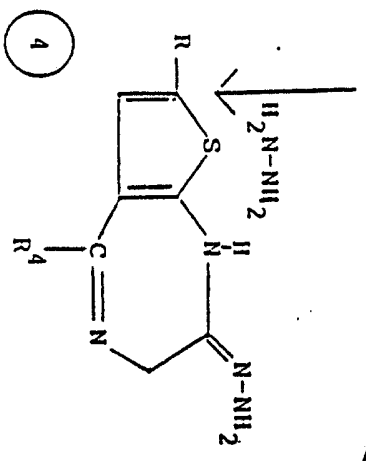
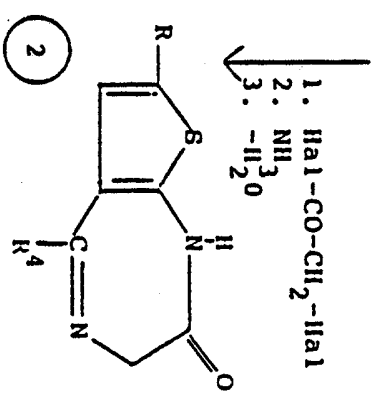
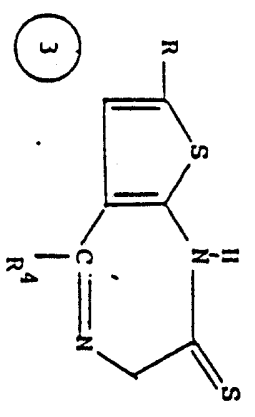
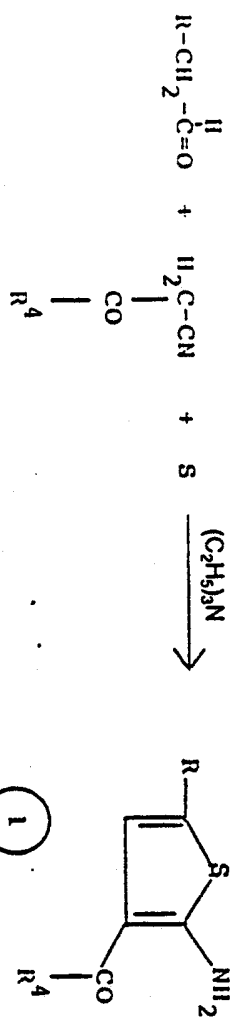
diethylamid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-methoxy-6H-
thieno-/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-
ethan-1-karboxylové,

piperidid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-methoxy-6H-
thieno-/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-
ethan-1-karboxylové,

N'-methylpiperazid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-metho-
xy-6H-thieno-/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-
2-yl/-ethan-1-karboxylové.

U výchozích sloučenin obecného vzorce II se jedná
z velké části o nové sloučeniny. Získají se tak, že se
vychází z odpovídajících aldehydů a postupuje se podle
následujícího reakčního schéma:

R = methyl- nebo ethyl ester alkylkarboxylové kyseliny nebo methyl- nebo ethylester alkylidikarboxylové kyseliny s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylovém řetězci



V případě použití esteru kyseliny dikarboxylové se jedna z karboxylových skupin ve stupni aminoketonu po zmýdelnění odštěpí.

Pro R_1 = vodík se vychází buď ze sloučeniny /3/ která reaguje s hydrazidem mravenčí kyseliny na /5/, nebo se nechá působit na sloučeninu /4/ ester kyseliny o-mravenčí.

Pro R_1 = chlor nebo brom se nejprve připraví sloučenina s R_1 = vodík a tato se pak nechá reagovat s chlorem nebo bromem v pyridinu.

1-Alkokysloučenina se získá z výše uvedených chlor- nebo bromsloučenin reakcí s alkoholátem sodným.

Sloučeniny, ve kterých n znamená 0 se získají ze sloučenin s karboxylovou skupinou v poloze 2, jak je popsáno v DE-A-2503235, volná kyselina bude dále reagovat jak je výše uvedeno.

Sloučeniny podle vynálezu vykazují PAF-antagonistické působení.

U PAF /faktor aktivující destičky/ se jedná o fosfolipid acetyl-glyceryl-ether-fosforyl-cholin /AGEPC/, který je známým mediátorem lipidů, který je ze zvířecích a lidských prozánětlivých buněk uvolňován. Mezi takové buňky patří hlavně basofilní a neutrofilní granulocyty, makrofágy /z krve a tkání/ jakož i trombocyty, které se podílejí na zánětlivých reakcích.

PAF vykezuje při farmakologických pokusech broncho-konstrikční účinnost, snižuje krevní tlak, rozpouští agregáty trombocytů a má protizánětlivé vlastnosti.

PAF-Antagonisté jsou potřební k tomu, aby se jednak osvětlily patofyziologické funkce těchto mediátorů u zvířat a lidí a jednak pro léčbu patologických stavů a chorob, na kterých se PAF podílí. Příklady indikací PAF-antagonistů zánětlivé procesy tracheobronchiálního rozvětvení /akutní a chronická bronchitida, asthma bronchiale/ nebo ledvin /glomerulonefritis/, anafylaktické stavy, alergie a záněty v oblasti pokožky /např. psoriasis/ jakož i sepse, endotoxiny nebo spáleninami způsobené šokové stavy. Další důležité indikace pro PAF-antagonisty jsou léze a záněty v oblasti žaludeční tkáně a tkáně zažívacího traktu jako např. gastritis, ob. ulcus pepticum, zejména však ulcus ventriculi a ulcus duodeni.

PAF-antagonistické působení jednotlivých benzodiazepinů je známé, srovnej E.Kornecki a spol, Science 226, 1454-1456 /1984/. Tyto sloučeniny známé jako trakvili-zéry popř. hypnotika, dostupné obchodně, jsou však pro jejich tlumící působení na CNS nevhodné jako PAF-antagonisté v terapii v mnoha případech. U sloučenin podle vynálezu oproti tomu chybí působení na CNS, zatímco PAF-antagonistické působení je ve srovnání se známými benzodiazepiny až pětkrát větší.

Dále budou uvedeny výsledky farmakologických pokusů:

Výsledky farmakologických pokusů

PAF-antagonistická účinnost některých sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I byla zkoušena potlačováním agregace krevních destiček in vitro a antagonizace PAF-vyvolaných bronchokonstrikcí na narkotizovaných morčatech, snižování krevního tlaku na narkotizovaných krysách a působení na kožní změny na krysách.

Navíc byly tyto sloučeniny zkoumány na jejich působení na centrální nervový systém. Byly vždy stanoveny hodnoty LD₅₀ jako měřítko pro akutní toxicitu.

1. Pokusy in vitro: potlačení agregace krevních destiček

Pro stanovení PAF-antagonistického působení substancí byly použity PAF indukované agregace lidských trombocytů.

Pro získání plasmy bohaté na trombocyty /TRP/ z cévy za pomoci odběru krve z nestažené vény za pomoci stříkačky z plastické hmoty, ve které je 3,8% roztok citrátu sodného. Poměr mezi roztokem citrátu sodného a krví činí 1:9. Po pečlivém promísení byla citrátová krev 20 minut odstřeďována při 150 x g /1200 ot.min⁻¹/. Měření agregace trombocytů bylo provedeno způsobem vypracovaným Bornem a Ceossem /G.V.R.Born a M.J.Cross, J.Physiol. 168, 178 /1963//, při kterém byl k TRP za stálého míchání přidáván PAF jako vyvolávač agregace.

Zkoušená substance byla vždy 2-3 minuty před vyvoláním agregace přidána v objemu 10 μ l. Jako rozpouštědlo slouží buď destilovaná voda, ethanol a/nebo dimethylsulfoxid. Kontrolní vzorky obsahují odpovídající objem tohoto rozpouštědla. Po zaregistrování výchozí absorpce /2-3 minuty/ se indukuje agregace pomocí PAF /5 x 10⁻⁸M/.

Pro vyhodnocení účinku substance se použije maximum první agregační vlny. PAF indukovaná maximální absorpční rychlost /= maximální agregace x 100 %/ se současně stanoví v paralelním vzorku /= kontrolní vzorek v jednom z kanálků 2-kanálkového agregometru/ vzhledem ke každé testované substanci /druhý kanál/ a použije se jako hodnota 100 %.

Hodnota agregace dosažená za působení testované substance se udává jako 100% - .

Každá zkoušená substance se zkouší při koncentracích 10^{-3} až 10^{-8} M namátkovou zkouškou při $n=4$ na klešající účinnost PAF indukované agregace trombocytů. Potom se vynesou křivky závislosti koncentrace-účinnost ze 3 koncentrací a stanoví se IK_{50} /koncentrace 50%ho potlačení agregace/. IK -hodnoty sloučenin obecného vzorce I se pohybují mezi 0,17 a 1,5 μ M. Jako zvláště účinné sloučeniny se přitom jeví diethylamid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-methyl-6H-thieno/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-ethan-1-karboxylové a morfolid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-methyl-6H-thieno/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepino-2-yl/-ethan-1-karboxylové s hodnotami IK_{50} 0,7 popř. 0,17.

2. Zkoušky in vivo

2.1. Antagonizace PAF vyvolaných bronchokonstrikcí na narkotizovaných morčatech

Spontánně dýchající samci 300 až 450 g vážících morčat byli 1 hodinu před i.v. infuzí PAF /30 ng/kg x min/ ošetřeni testovanou substancí nebo kontrolním vehikulem orálně. Pokusná zvířata pak byla anestetizována intraperitoneálně 2 mg/kg urethanu, Vena jugularis, Arteria carotis a trachea byly kanylovány. PAF infuze indukuje u kontrolních zvířat silnou, přetrvávající bronchokonstrikci, která se měří podle dechového objemu, compliance a rezistence a rovněž podle poklesu tlaku. Po asi 7-10 minutách dojde ke smrti. Pomocí popsanych PAF-antagonistů může být zabráněno tomuto působení na dýchání a krevní tlak a úmrtí. Vhodné dávky se pohybují mezi 0,5 a 5 mg/kg p.o. a 0,5 až 1,0 mg/kg i.v.

2.2. Antagonizace PAF indukovaného poklesu krevního tlaku u narkotizovaných kryš

Normotonní samci kryš Wistar o hmotnosti 200 až 250 g se anestetizují 2 mg/kg urethanu intraperitoneálně. Arteria carotis a Vena jugularis byly kanylovány. Intravenozní PAF-infuze /30 ng/kgxmin/ vyvolává u kontrolních zvířat silný, přetrvávající pokles tlaku. Tento může být v závislosti na dávce zvýšen intravenozní injekcí /kumulativní podávání/ popsanych sloučenin v rozsahu dávky 0,01 až 0,5 mg/kg. Také orální nebo intravenozní podání sloučeniny před začátkem PAF-infuze může v závislosti na dávce zabránit způsobení poklesu krevního tlaku vyvolanému uvedenou PAF-infuzí.

2.3. Antagonizace PAF vyvolané kopřivky u kryš /modifikováno podle P.P.Koelzera a K.H.Wehra, *Arznen.-Forsch.* 8, 181 /1958//.

Intrakutánní injekce PAF vyvolává kopřivku, která je výrazem PAF vyvolaného zvýšení cévní permeability.

Samcům kryš Wistar s tělesnou hmotností 250±20 g bylo ostříháno /nakrátku/ břicho. Potom byl pomocí ocasní žíly zvířatům injikován 1 ml/kg 1%ního roztoku tryptan-modři. Symetricky ke střední linii /linea alba/ byly na třech místech ve vzdálenosti asi 1,5 cm intrakutánně injikovány fyziologický roztok chloridu sodného nebo roztok PAF /12,5 až 25,0 ng/místo v 0,1 ml/. Zatímco roztok chloridu sodného nevyvolává na místě injekce žádnou reakci, působí PAF kožní reakci /pupínky/, která se viditelná pomocí modrého zbarvení rozdílné intenzity - v závislosti na dávce PAF. Současným intrakutánním podáním popsanych sloučenin v dávkách 0,5 až 5 μ g/místo /v 0,1 ml/ nebo intravenozním podáním v dávkách 0,2 až 3 mg/kg je možno zabránit této PAF indukované kožní reakci.

3. Působení na centrální nervový systém

Obecně je známo, že substance tohoto typu struktury působí na centrální nervový systém, což však není žádoucí pro sloučeniny s PAF-antagonistickým působením. Proto se popsané sloučeniny velmi pečlivě zkouší vzhledem k jejich hypnogennímu a antikonvulzivnímu působení i vzhledem k jejich ovlivňování pohyblivosti. Možné hypnotické působení bylo zkoušeno na morčatech o hmotnosti 400 až 450 g. Dávky až 200 mg/kg p.o. těchto substancí nevykazovaly hypnotické nebo sedativní působení u těchto zvířat.

Pro zkoušku antikonvulzivního působení byl použit pentetrazolový antagonismus u myší /20 až 25 g tělesné hmotnosti/ /M.I.Gluckmann, Current Therapeutic Research, 7:721, 1965/. Dávky až 100 mg/kg p.o. těchto sloučenin /1 hodinu před pentetrazolem/ nevykazují žádný vliv na pentetrazolem /125 mg/kg i.p., LD 100/ vyvolanou mortalizu.

Působení na noční motilitu myší /20-25 g tělesné hmotnosti může být zkoušeno v osvětleném prostoru. Měří se přitom počet přerušení světelného paprsku. Dávky až 300 mg/kg p.o. výše uvedených sloučenin nevykazují žádnou aktivitu.

4. Akutní toxicita na myších

Průměrná letální dávka /LD₅₀/ po orální aplikaci leží u zkoušených sloučenin mezi 3 a 4 g/kg. LD₅₀-hodnota po intravenózním podání se pohybuje mezi 400 až 700 mg/kg.

Nové sloučeniny obecného vzorce I mohou být u teplokrevných zvířat podávány topicky, orálně, parenterálně.

ně nebo inhalací. Sloučeniny přitom tvoří aktivní podíl běžných dávkových forem, např. v přípravcích, které jsou v podstatě tvořeny inertním farmaceutickým nosičem a účinnou dávkou účinné látky, jako např. tablety, dražé, kapsle, oplatky, prášky, roztoky, čípky, suspenze, inhalační aerosoly, masti, emulze, sirupy, atd.. Účinná dávka sloučenin podle vynálezu leží u orálního podání mezi 1 a 50, výhodně mezi 3 a 20 mg/dávku, při intravenózním nebo intramuskulárním použití mezi 0,01 a 50, výhodně mezi 0,1 a 10 mg/dávka. Pro inhalaci se používají roztoky, které obsahují 0,01 až 1,0, výhodně 0,1 až 0,5 % účinné látky.

Následující příklady slouží k bližšímu osvětlení vynálezu:

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Morfolid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-methyl-6H-thieno/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-ethan-1-karboxylové

5,3 g /0,014 mol/ kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-methyl-6H-thieno/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-ethan-1-karboxylové, 1,8 g N-hydroxybenztriazolu /HOBT/ a 60 ml absolutního dimethylformamidu se za míchání při teplotě místnosti smísí s 1,2 g /0,014 mol/ morfolinu, získá se přitom čirý roztok. Při 0 až 5 °C se potom během 5 až 10 minut přidá 3,5 g dicyklohexylkarbodiimidu v pevné formě a teplota se udržuje dalších 6-8 hodin při 0-10 °C. Vyloučená dicyklohexylmočovina se odsaje, promyje malým množstvím studeného dimethylformamidu a filtrát se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí v methylenchloridu, promyje se 5% roztokem uhličitanu sodného a ledovou vodou, organická fáze se odpaří a zbytek se krystaluje působením esteru kyseliny octové. Výtěžek: 5,2 g /83,2 % teorie/, bezbarvé krystaly, t.v. 189 až 190 °C.

¹H-NMR /CDCl₃/, δ = 2,64 /2t, -CH₂-CO/, 2,71 /3s, CH₂/, 3,17 /2t, CH₂/, 3,33-3,81 /8m, morfolin/, 4,96 /2s, CH₂/, 6,48 /1s, thiofen/, 7,28-7,60 /4m, aryl/.

Výchozí materiál, který je nový, byl připraven následujícím způsobem:

a/ 2-Amino-3-o-chlorbenzoyl-5-/2,2-dikarbethoxyethyl/-thiofen.

53,9 g /0,3 mol/ o-chlorokyanoacetofenonu, 9,6 g síry, 30,4 g /0,3 mol/triethylaminu a 120 ml dimethylformamidu se za míchání, započne se při teplotě místnosti, smísí s 64,8 g /0,3 mol/ dikarbethoxybutyraldehydu /D.T.Warner

J. Am. Chem. Soc. 70, 3470 /1948/, t.v. 97 °C / 0,1 mMPa/,
přičemž teplota stoupne na 45 až 50 °C. Míchá se 2-3
hodiny při 60-70 °C, ochladí se na teplotu místnosti
a přidá se 400 ml vody. Vzniklý derivát thiofenu se vyt-
řepe třikrát vždy s 200 ml methyl-terc.butylketonu. Po
promytí vodou a sušení se organická fáze odpaří a krysta-
lický zbytek se překrystaluje z isopropanolu/vody 7:3.
Výtěžek_ 90 g /74 % teor./, t.t. 96-98 °C.

b/ 2-Amino-o-chlorbenzoyl-5-/2-karbomethoxyethyl/-thiofem
63 g /0,15 mol/ výše uvedené sloučeniny se vaří
se 120 ml ethanolu a 32,5 g
v 50 ml vody 2 hodiny pod zpětným chladičem. Odpaří se ve
vakuu, zředí se 50 ml vody a okyselí HCl. Dehtovitá vy-
loučená kyseliny se vícekrát vytřepe s esterem kyseliny
octové. Extrakty se suší a odpaří, zbytek se vaří s 300
ml toluenu a 30 ml dimethylformamidu 2 hodiny. pod zpět-
ným chladičem. Po odpaření na asi 50 ml se získají krys-
taly monokarboxylové kyseliny.
Výtěžek: 20,5 g. Přečištěná kyselina taje při 171 až
173 °C.

Surová kyselina se míchá spolu se 400 ml absolutní-
ho methanolu a 0,4 ml koncentrované kyseliny sírové 18 ho-
din při teplotě místnosti. Po odpaření methanolu se na-
lije na led, vytřepe s methylenchloridem a po novém od-
paření z isopropyletheru se získá 15 g esteru o t.t. 89-
90 °C.

c/ 2-Bromacetyl-amino-3-o-chlorbenzoyl-5-/2-karbomethoxy-
ethyl/-thiofem

27,8 g /0,09 mol/ výše uvedeného esteru se suspen-
duje v 700 ml toluenu a smísí s 10 g hydrogenuhličitanu
sodného v 57 ml vody. Za míchání se přidá při 40 až 50 °C

7,9 ml bromacetylbromidu a míchá se potom 30 minut. Promyje se vodou, suší se toluenová fáze, odpaří ve vakuu a vyvolá se krystalizace působením isopropyletheru.

Výtěžek: 35-37 g, t.t. 104 až 106 °C.

d/2-aminoacetyl-amino-3-o-chlorbenzoyl-5-/2-karbomethoxyethyl/-thiofen

35,8 g /0,08 mol/ výše uvedené bromacetylové sloučeniny se rozpustí v 700 ml esteru kyseliny octové a za míchání se zavádí 2-3 hodiny při teplotě místnosti sušený amoniak. Nechá se stát přes noc, promyje se ledovou vodou, odpaří a získá se 22-25 g aminosloučeniny.

e/ 7-/2-Karbomethoxyethyl/-5-o-chlorfenyl-thieno-1,4-diazepinon

21,3 g /0,056 mol/ výše uvedené sloučeniny se rozpustí v 500 ml toluenu a vaří se 75 g silikagelu na odlučovači vody 2 hodiny pod zpětným chladičem. SiO₂ se odsaje a extrahuje se horkým methanolem diazepin. Po odpaření methanolu se získá 12-15 g diazepinu o t.t. 160 až 162 °C.

f/ 7-/2-Karbomethoxyethyl/-5-o-chlorfenyl-thieno-1,4-diazepin-2-thion

10 g /0,03 mol/ výše uvedeného diazepinonu se míchá ve 100 ml diglymu se 6,8 g sulfidu fosforečného a 5 g hydrogenuhličitanu sodného 3 hodiny při 70 až 80 °C. Suspenze se nalije na led, míchá se 30 až 45 minut a krystaly se odsají. Po sušení se získá 10 g thionu, t.t. 185 až 186 °C.

g/ Methylester kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-methyl-6H-thieno/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-ethan-1-karboxylové

6,1 g /0,016 mol/ výše uvedené sirné sloučeniny se rozpustí ve 100 ml tetrahydrofuranu a po přidavku 1 g hydrazinhydrátu při 45 až 50 °C míchá 30 minut. Potom se odpaří ve vakuu. Zbyde 5-5,2 g oleje, který krystaluje z isopropyletheru /t.t. 175 až 177 °C/.

Hydrazinosloučenina poskytna zahříváním ve 35 ml esteru kyseliny ortho-octové/ na 80 °C, odpařením z methylenchloridu-etheru 3 g triazoldiazepinu o t.t. 113 až 115 °C.

Stejná sloučenina je dostupná z thionu a hydrazidu kyseliny octové.

Z 6,1 g methylesteru se získá zmýdelněním v alkoholicko-vodném hydroxidu draselném 5,7-5,8 g volné karboxylové sloučeniny o t.t. 196 až 198 °C.

Příklad 2

Morfolid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-cyklopropyl/-6H-thieno/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a/diazepin-2-yl/-ethan-1-karboxylové

Vychází se z 15 g kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-cyklopropyl-6H-thieno/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-ethan-1-karboxylové, t.t. 227 až 230 °C, způsobem popsáným v příkladu 1 se za pomoci dicyklohexylkarbodiimidu a morfolinu získá titulní sloučenina.

Výtěžek: 15,0 g /86,5 % teorie/, t.t. 159 až 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, CH₃/, 3,31-3,77/8m, morfolin/, 4,91 /2s, CH₂-7-kruh/, 6,44/1s, thiofen/, 7,22-7,80/4m, aryl/.

Výchozí materiál se získá následovně:
38 g /0,1 mol/ 7-/2-karbomethoxyethyl/-5-o-chlorfenyl-thieno-1,4-diazepin-2-thionu /srov. příklad 1/ o t.t. 185 až 186 °C se zahřívá s 11 g hydrazidu kyseliny cyklopropylkarboxylové v 50 ml dioxanu 1 hodinu pod refluxem. Po odpaření se rozetřením s etherem získá 30 g červených krystalů o t.t. 148 až 150 °C, které se zařívají v 1 l toluenu za přítomnosti 140 g oxidu křemičitého 4 hodiny při odlučování vody. Potom se ochladí, odsaje se reakční směs a triazinová sloučenina se extrahuje horkým methanolem. Jako zbytek extrakce se získá 24 g oleje, který se jednogodinovým vařením ve 250 ml 2N alkoholického louhu zmýdelní. Po běžném zpracování se získá 15 až 18 g karboxylové kyseliny, která může být přímo převedena na amid.

Příklad 3

/4-/2-Chlorfenyl/-9-methyl-6H-thieno/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-karboxylová kyselina jako morfolid

36 g /0,1 mol/ odpovídající karboxylové kyseliny /K.H. Weber a spol., DE-A-2503235, 29.7.1976, str.14/ o t.t. 302 °C se nechá reagovat jako v příkladu 1 s 10 g morfolinu za přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu v dimethylformamidu. Získá se 38 g /89 % teorie/ oleje.

¹H-NMR /CDCl₃/: δ = 2,75 /3s, CH₃/, 3,71 /8s, morfolin/, 4,97 /2s, CH₂-7-kruh/, 6,83 /1s, thiofen/, 7,26-7,64 /4m, aryl/.

Jestliže se vyjde z kyseliny 2-amino-3-/2-chlorbenzoyl/-thiofen-5-karboxylové /O.Hromatka, Monatsh.Chem. 164, 973 /1973// získá se přes odpovídající chlorid kyseliny morfolid o t.t. 206 až 208 °C. Tento se nechá způsobem popsaným v příkladu 1 popřípadě převést na titulní sloučeninu.

Příklad 4

Amid kyseliny /4-/2-chlorfenyl/-9-methyl-6H-thieno/3,2-f/-/1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-karboxylové

3,7 g /0,01 mol/ odpovídajícího methylesteru kyseliny karboxylové /K.H.Weber a spol., DE-A-2503235, 29.7. 1976, str.14/ o t.t. 230 až 232 °C se rozpustí ve 100 ml methanolu a za míchání se při teplotě místnosti zavádí až do nasycení amoniak. Míchá se potom další 2 dny při 20 až 25 °C, odpaří se rozpouštědlo a chromatografuje se přes SiO₂ /eluze směsí methylenchlorid/methanol 9:1/. Výtěžek: 3,5 g /98 % teorie/, t.t. 300 °C /rozkl./.

¹H-NMR /CDCl₃/: = 2,66/3s, CH₃/, 4,85/2s, CH₂/, 7,50 /1s, thiofen/, 7,52/4H, aryl/, 7,65 a 8,25 /2s, NH₂/.

Příklad 5

Diethylamid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-methyl-6H-thieno/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-ethan-1-karboxylové

3,87 g /0,01 mol/ odpovídající karboxylové kyseliny /viz příklad 1/ se míchá v 50 ml methylenchloridu s 1 ml čistého thionylchloridu 2 hodiny při 30 až 35 °C. Potom se za chlazení ledem přidá 8 ml diethylaminu a míchá se 30 minut. Sůl se promyje vodou, methylenchloridová fáze se suší, částečně odpaří a nakonec se přečistí chromatografií přes SiO₂ /eluze methylenchloridem s přísávkem 4 % methanolu/. Získá se 1,8 až 2,0 g oleje.

¹H-NMR /CDCl₃/: δ = 1,09 a 1,12 /2x3 t, C₂H₅/, 2,52 /2t, CH₂-CO/, 2,72 /3s, CH₃, 3,03-3,56 /6m, C₂H₅ a CH₂/, 4,90 /2s, CH₂-7-kruh/, 6,44/1s, thiofen/, 7,25-7,55/4m, aryl/.

Příklad 6

Morfolid kyseliny /4-/2-chlorfenyl/-9-methyl-6H-thieno-/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-methan-karboxylové

20 g /0,054 mol/ /4-/2-chlorfenyl/-9-methyl-6H-thieno-/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4-diazepin-2-yl/-methan-

karboxylové, 500 ml tetrahydrofuranu a 10 g 1,1'-karbo-
nyldiimidazolu se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a
získaný čirý roztok se smísí s 0,6 mol /5,2 g/ morfolinu.
Po míchání přes noc při teplotě místnosti, odpaření,
vyjmutí do methylenchloridu, promytí roztokem hydrogen-
uhličitanu sodného a filtrací přes SiO₂-sloupec je možno
rekrytalizací z esteru kyseliny octové získat 9,4 g titul-
ní sloučeniny o t.t. 143 až 144 °C.

¹H-NMR /CDCl₃/: δ = 2,74 /3s, CH₃/, 3,36-3,82 /8m, mor-
folin/, 3,88 /2s, CH₂-CO/, 4,97 /2s, CH₂-7.kruh/, 6,51
/1s, thiofen/, 7,25-7,60 /4m, aryl/.

Karboxylovou kyselinu je možno získat následujícím
způsobem:

Diethylester kyseliny malonové a bromacetaldehydace-
tal poskytnou způsobem známý z literatury dikarbethoxy-
propionaldehyd /t.v.: 92 až 95 °C/, který je možno analo-
gicky příkladu 1 převést a chlerkyanoacetofenonem a sírou
na odpovídající 2-aminobenzoylthiofen. Zmýdelněním, de-
karboxylací a přeesterifikací pomocí methanolu/kyseliny
sírové se získá 2-amino-3-/o-chlorbenzoyl/-5-/karbo-
methoxy-methyl/-thiofen. Bromacetylací, aminací a uzav-
řením kruhu se získá odpovídající diazepinon o t.v. 180
až 182 °C. Z něho získaný thion taje při 184 až 185 °C.
Zpracováním thionu s hydrazinem a následující reakcí s
esterem kyseliny orthooctové se získá methylester kyseli-
ny triazolothienokarboxylové o t.v. 139 až 141 °C, násle-
dující zmýdelnění alkoholicko-vodným hydroxidem draselným
poskytně volnou karboxylovou kyselinu o t.v. 257 až 259 °C.

Příklad 7

Morfolid kyseliny 3-/4-/2-chlorfenyl/-9-methyl-6H-
thieno/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-
propan-1-karboxylové

Analogicky příkladu 6 se nechá reagovat 10 g /0,025
mol/ kyseliny 3-/4-/2-chlorfenyl/-9-methyl-6H-thieno/3,2-f/-
/1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-propan-karboxy-

lové v tetrahydrofuranu s morfolinem a 1,1'-karbonyldiimidazolem a po chromatografickém dělení se získá 10,5 g /89 % teorie/ téměř bezbarvého oleje.

$^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 /: δ 2,00/2m, CH_2 /, 2,37/2m, CH_2CO /, 2,71/3s, CH_3 /, 2,87/2m, CH_2 /, 3,26-3,83/8m, morfolin/, 4,94/2s, CH_2 -7-kruh/, 6,41/1s, thiofen/, 7,24-7,61/4m, aryl/.

Výchozí materiál se získá následujícím způsobem:

Jestliže se vyjde z cyklohexanonu, připraví se metodou známou z literatury /L.Claisen, Ber.dtsch.chem.Ges.40, 2907/ enolether, který se podrobí ozonolýze /V.Schmid, P.Grafen, Liebigs Ann.Chem. 656,97 /1962//. Získá se methyl-ester kyseliny 5-formylvalerové, který se již uvedeným způsobem převede na ester kyseliny 2-amino-benzoyl-thiofen-2-propankarboxylové. Získaný thiobenzendiazepino taje při 152 až 153 °C. Další reakce se siriíkem fosforečným analogicky příkladu 1 poskytne thiom o t.v. 176 až 178 °C. Proveďte se smísení s hydrazinem a reakce s esterem kyseliny orthooctové podle příkladu 1g, které vedou k odpovídajícímu esteru, který se alkoholickým hydroxidem draselným zmydelní na karboxylovou kyselinu o teplotě tání 257 až 259 °C.

Příklad 8

Morfolid kyseliny 4-/4-/2-chlorfenyl/-9-methyl-6H-thieno-
/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-butan-
1-karboxylové

15 g /0,036 mol/ 4-/4-/2-chlorfenyl/-9-methyl-6H-thieno/3,2-f//1,2,4/diazepin-2-yl/-butan-1-karboxylová kyselina poskytne analogicky příkladu 1 s morfolinem a dicyklohexylkarbediimidem v dimethylformamidu jako rozpouštědla titulní sloučeninu jako světle žlutý olej /výtěžek 13 g = 75 % teorie/.

$^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 /: δ 1,72/4m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ /, 2,87/2m, CH_2CO /, 2,71 /3s, CH_3 /, 2,83 /2m, CH_2 /, 3,30-3,77 /8m, morfolin/, 4,93 /2s, CH_2 -7-kruh/, 6,41/1s, thiofeb/, 7,21-7,58/4m, aryl/.

Karboxylová kyselina se získá z obchodně dostupného cykloheptanonu analogicky příkladu 7 přes odpovídající aldehyd o t.v.:115 až 120 °C, po zmydelnění thienotriazolo-1,4-diazepinkarboxylové kyseliny ve formě methyl-esteru o t.t. 119 až 121 °C se získá kyselina, která taje při 133 až 134 °C.

Příklad 9

Morfolid kyseliny 2-/9-brom-4-/2-chlorfenyl-6H-thieno-
/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-ethan-
1-karboxylové

Morfolid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-6H-thieno-
/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-ethan-1-
karboxylové /4,4 g, 0,001 mol/ o t.t. 188 až 189 °C
/srov.př. 19/ se rozpustí ve 44 ml chloroformu, přidají
se 2 ml pyridinu a 0,7 ml bromu a míchá se přes noc při
teplotě místnosti . Světelněhnědý roztok se promyje hydrogen-
uhličitánem/vodou, organická fáze se suší a rozpouštěd-
lo se odpaří, přidavkem etheru se získá 3,1 g /60 %
teorie/ titulní sloučeniny jako světle hnědošedých kry-
stalů, které tají při 181 až 182 °C.

$^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 /: δ =2,66 /2t, CH_2CO /, 3,17/2t, CH_2 /, 3,31-
3,75 /8m, morfolih/, 4,95 /2s, CH_2 /, 6,46 /1s, thiofem/,
7,30-7,55 /4m, aryl/.

Příklad 10

Morfolid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-methoxy-6H-thie-
no/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-ethan-
1-karboxylové

2,6 g /0,5 mmol/ 9-bromsloučeniny z příkladu 0 se
míchá s roztokem 3,7 g
ve 400 ml methanolu 1 hodinu při 50 až 60 °C. Po odpaření

methanolu se zbytek smíchá s ledovou vodou a extrahuje se methalenchloridem. Organická fáze se suší a rozpouštědlo se odsaje ve vakuu. Zbytek se překrystaluje z esteru kyseliny octové, získá se tak 1,8 g /76 % teorie/ titulní sloučeniny o t.t. 163 až 164 °C.

$^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 : δ = 2,62/2t, CH_2 /, 3,11 /2t, CH_2 /, 3,32-3,77 /8m, morfolin/, 4,27/3s, CH_3 /, 4,88 /2s, CH_2 /, 6,36 /1s, thiofen/, 7,36 /4s, aryl/.

Příklad 11

Merfolid kyseliny 8-/4-/2-chlorfenyl/-9-cyklopropyl-6H-thieno/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-n-oktan-1-karboxylové

4,63 g /0,01 mol/ odpovídající karboxylové kyseliny se převede analogickým způsobem jak je popsán v příkladu 1 pomocí cyklohexylkarbodiimidu na amid.

Získá se 4,4 g /84,6 % teorie/ oleje.


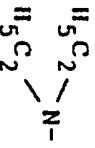




$^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 : δ = 1,12-1,14 /12m, / CH_2 / $_6$ /, 2,72 /3s, CH_3 /, 2,68 /2t, CH_2 -CO/, 3,15 /2t, CH_2 /, 3,31-3,78 /8m, morfolin/, 4,90 /2s, CH_2 /, 6,42 /1s, thiofen/, 7,25-7,60 /4m, aryl/.

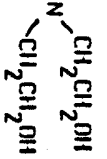



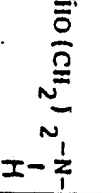

Výchozí sloučeninou pro karboxylovou kyselinu je methylester kyseliny 9-formylnonan-1-karboxylové o t.v. 101 až 104 °C, který se získá podle R. A. Volkmana a spol., J. Org. Chem. 48, 1767 /1983/.

Výše uvedenými metodami byly dále připraveny následující sloučeniny:

Pr. No.	R ₁	-N- R ₂ R ₃	R ₄	n	t. t. : c	Spektrum
12	CH ₃			2	166-167	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 2,50 (2t, CH ₂ -CO), 2,70 (3s, CH ₃), 2,79 (3d, CH ₃ N), 3,31 (2t, CH ₂), 4,85 (2s, CH ₂), 5,85 (1q, NH), 6,45 (1s, Thiophen), 7,25 - 7,57 (4m, Aryl)
13	CH ₃			2	Ø1	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 1,11 (6d (CH ₃)-Isoprop.), 2,45 (2t, CH ₂ CO), 2,68 (3s, CH ₃), 3,12 (2t, CH ₂), 4,08 (1m CH-Isoprop.), 4,91 (2s, CH ₂), 5,48 (1d, NHCO), 6,45 (1s, Thiophen), 7,22 - 7,57 (4m, Aryl)
14	CH ₃			2	157-158	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 2,63 (2t, CH ₂ -CO), 2,71 (3s, CH ₃), 2,97 (6s, N(CH ₃) ₂), 3,13 (2t, CH ₂), 4,14 (2s, CH ₂), 6,44 (1s, Thiophen), 7,28 - 7,57 (4m, Aryl)

Pr. z.	R ₁	-N- R ₂ R ₃	R ₄	n	t.t.:°C	Spektrum
15	CH ₃			2	167-168	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 1,64 - 2,20 (4m, Pyrrazol), 2,57 (2t, CH ₂ -CO), 2,70 (3s, CH ₃), 3,14 (2t, CH ₂), 3,24 - 3,57 (4m, Pyrrazol), 4,41 (2s, CH ₂), 6,42 (1s, Thiophen), 7,26 - 7,52 (4m, Aryl)
16	CH ₃			2	143-145	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 1,33 - 1,77 (6m, Piperidin), 2,62 (2t, CH ₂ -CO), 2,71 (3s, CH ₃), 3,13 (2t, CH ₂), 3,35, 3,55 (4m, Piperidin), 4,93 (2s, CH ₂), 6,42 (1s, Thiophen), 7,24 - 7,57 (4m, Aryl)
17	CH ₃			2	81	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 2,32 (3s, NCH ₃), 2,39 (4t, Piperazin), 2,65 (2t, CH ₂ -CO), 2,73 (3s, CH ₃), 3,16, 3,46 (4t, Piperazin), 3,65 (2t, CH ₂), 4,95 (2s, CH ₂), 6,45 (1s, Thiophen), 7,29 - 7,58 (4m, Aryl)

Pr. No.	R ₁	-N- R ₂ R ₃	R ₄	n	t. t. °C	Spektrum
18				2	81	<p>¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,93 - 1,35 (10m, Cyclopropyl), C₂H₅), 1,93 - 2,26 (1m, CH-Cyclopropyl), 2,62 (2t, CH₂CO), 3,00 - 3,53 (6m, C₂H₅ und CH₂), 4,91 (2s, CH₂), 6,46 (1s, Thiophen), 7,24 - 7,57 (4m, Aryl)</p>
19	H			2	188-190	<p>¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,63 (2t, CH₂-CO), 3,14 (2t, CH₂), 3,32 - 3,67 (8m, Morpholin), 5,03 (2s, CH₂), 6,42 (1s, Thiophen), 7,25 - 7,42 (4m, Aryl), 8,46 (1s, Triazol)</p>
20	CH ₃	NH ₂		1	202-204	<p>¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,70 (3s, CH₃), 3,75 (2s, CH₂-NH₂), 4,90 (2s, CH₂-7-Ring), 5,54 - 6,48 (2m, NH₂), 6,53 (1s, Thiophen), 7,18 - 7,56 (4m, Aryl).</p>

Pfl. %.	R ₁	-N- R ₂ R ₃	R ₄	n	T. °C	Spektrum
21	CH ₃			2	01	<p>¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,16 (2s, OH), 2,69 (3s, CH₃), 2,79 (2t, CH₂CO), 3,15 (2t, CH₂), 3,53 - 3,77 (0m, CH₂-CH₂-OH), 4,90 (2s, CH₂-7-Ring), 6,45 (1s, Thiophen), 7,22 - 7,63 (4m, Aryl).</p>
22	CH ₃			2	180-181	<p>¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,70 (2t, CH₂), 2,70 (3s, CH₃), 3,22 (2t, CH₂), 3,36 - 3,80 (8m, Morpholin), 4,85 (2s, CH₂), 6,73 (1s, Thiophen), 7,24 - 7,72 (5m, Aryl)</p>
23	CH ₃			2	01	<p>¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3,50 (1s, OH), 2,54 (2t, CH₂CO), 2,65 (3s, CH₃), 3,11 (2t, CH₂), 3,38 (2m, NCH₂), 3,65 (2t, OCH₂), 4,86 (2s, CH₂), 6,44 (1s, Thiophen), 6,88 (1t, NH-CO), 7,25 - 7,55 (4m, Aryl)</p>

Pr. Z.	R ₁	-N- R ₂ R ₃	R ₄	n	t. °C	Spektrum
24	CH ₂ Cl			2	163-165	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 2,64 (2t, CH ₂ CO), 3,16 (2t, CH ₂), 3,28 - 3,78 (8m, Morpholin), 4,94 (4s, CH ₂ Cl u CH ₂ -7-Ring) 6,41 (1s, Thiophen), 7,17 - 7,53 (4m, Aryl).
25	CH ₂ Br			2	01	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 2,58 (2t, CH ₂ CO), 3,11 (2t, CH ₂), 3,22 - 3,74 (8m, Morpholin), (2s, CH ₂ Br), 4,98 (2s, CH ₂ -7-Ring), (1s, Thiophen), 7,21 - 7,71 (4m, Aryl)
26						¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 1,09 (3t, J=7Hz, CH ₃ L, 1,95 (2m, CH ₂ -CH ₃), 2,63 (2t, J=7Hz, CH ₂ CO), 3,15 (2t, J=7Hz, CH ₂ -Thiophen), 3,31-3,74 (8m, Morpholin), 4,60 (2t, J=6Hz, O-CH ₂), 4,90 (2s; CH ₂ -7-Ring), 6,39 (1s, Thiophen), 7,39 (4s, Aryl).

Následují příklady některých farmaceutických přípravků, které obsahují sloučeniny obecného vzorce I jako účinnou složku. Pokud není uvedeno jinak, jedná se u dílů o díly hmotnostní.

1. Tablety

Tableta obsahuje následující složky:

účinná látka podle obecného vzorce I	0,020 dílů
kyselina stearová	0,010 dílů
dextroza	<u>1,890 dílů</u>
celkem	1,920 dílů

Výroba:

Látky se známým způsobem smísí a směs se slisuje na tablety o hmotnosti každé tablety 1,92 g a obsahující 20 mg účinné látky.

2. Mast

Mast se skládá z následujících složek:

Morfolid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-methyl-6H-thieno/3,2-f//1,2,4-triazolo/4,3-a//1,4ú diazepin-2-yl/-ethan-1- karboxylové kyseliny	50 mg
Neribas mast / ^U d Scherax/	do 10 g

Výroba:

Účinná látka se rozetře s 0,5 g mastového základu a zbylý základ se po částech 1 g vmíchává do masti. Získá se 0,5% mast. Rozdělení účinné látky v základu se kontroluje opticky a pod mikroskopem.

3. Krém

Složení:

Morfolid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-methyl-6H-

thieno/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin- 2-yl/-ethan-1-karboxylové	50 mg
Neribas mast /od Scherax/	do 10 g

Výroba:

Účinná látka se rozetře s 0,5 g krémového základu a po částech 1,0 g se přidává zbylý základ a roztírá se tloučkem. Získá se 0,5% krém. Rozdělení účinné látky v krémovém základu se kontroluje opticky pod mikroskopem.

4. Roztok v ampulích

Složení:

a/morfolid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-methyl-6H- thieno/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin- 2-yl/-ethan-1-karboxylové	1,0 mg
chlorid sodný	45,0 mg
voda pro injekce	do 5,0 ml
b/ morfolid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-methyl- 6H-thieno/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diaze- pin-2-yl/-ethan-1-karboxylové	5,0 mg
chlorid sodný	45,0 mg
voda pro injekce	do 5,0 ml
c/ morfolid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-methyl- 6H-thieno/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/- diazepin-2-yl/-ethan-1-karboxylové	1,0 mg
chlorid sodný	9,0 mg
voda pro injekce	do 1,0 ml

Výroba:

Účinná látka se rozpustí ve vodě při vhodném pH a přidá se chlorid sodný jako isotonikum. Získaný roztok se apyrogenně zfiltruje a filtrát se za aseptických podmínek plní do ampulí. Tyto se pak sterilizují a zataví.

Ampule obsahují 1 mg, 5 mg a 1 mg účinné látky.

5. Čípky

Každý čípek obsahuje:

morfolid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-methyl-6H-thieno/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-ethan-1-karboxylové	1,0 díl
kakaové máslo /t.t. 36 až 37 °C/	1200,0 dílů
karnaubský vosk	5,0 dílů

Výroba:

Kakaové máslo a karnaubský vosk se společně roztaví. Při 45 °C se přidá účinná látka a míchá se do dosažení úplné disperze.

Směs se naplní do forem odpovídající velikosti a čípky se vhodně zabalí.

6. Inhalační roztoky

Složení:

morfolid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-methyl-6H-thieno/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-ethan-1-karboxylové	500 mg
Na-EDTA	50 mg
benzalkoniumchlorid	25 mg
chlorid sodný	880 mg
destilovaná voda	do 100 ml

Výroba:

Do 96 % množství vody se umístí postupně Na-EDTA, benzalkoniumchlorid, chlorid sodný a účinná látka, rozpustí se do čirého roztoku a doplní se zbytkem vody. Roztok se naplní do 20ml kapacích lahviček. Jedna dávka /20 kapek, 1 ml/ obsahuje 5 mg účinné látky.

b/ morfolid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-methyl-6H-thieno/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-ethan-1-karboxylové	500 mg
chlorid sodný	820 mg
destilovaná voda	do 100 ml

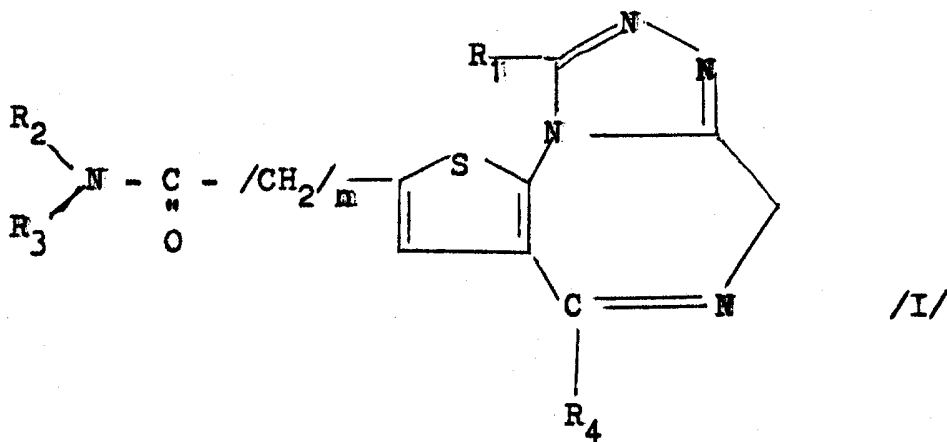
Výroba:

96 % množství vody se použije k postupnému rozpuštění účinné látky a chloridu sodného, doplní se zbytkem vody a roztok se rozplní do jednodávkových kontejnerů /4 ml/. Roztok obsahuje 20 mg účinné látky.

Zdeňka Korejzová
JUDr. Zdeňka KOREJZOVÁ
advokátka

P A T E N T O V É N A Ā R O K Y

1. Amid kyseliny thieno-triazolo-1,4-diazepino-2-karboxylové obecného vzorce I



URAD
 RO VYNALEZY
 A OBJEVY
 0 3 . VIII 9 2
 POSIL
 0 4 5 0 0 3
 12

kde

R₁ znamená vodík, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný halogenem nebo hydroxylem, cyklopropyl, alkoxy s 1 až 3 atomy uhlíku, halogen,

R₂ a R₃, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají vodík, přímý nebo rozvětvený alkylový nebo hydroxyalkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku nebo oba zbytky R₂ a R₃ spolu s atomem dusíku tvoří 5-, 6- nebo 7-členný kruh, který jako další heteroatom obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry a přitom druhý atom dusíku může být popřípadě substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

R_4 znamená fenyl, kde fenylový kruh může být substituován jednou nebo vícekrát methylem, halogenem, nitro nebo trifluormethylem, nebo λ -pyridyl a n znamená číslo 0,1,2,3,4,5,6,7 nebo 8.

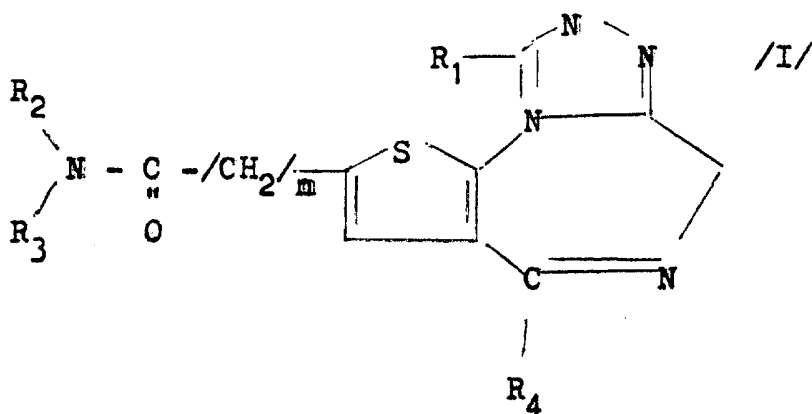
2. Amid kyseliny thieno-triazolo-1,4-diazepino-2-karboxylové obecného vzorce I podle nároku 1, kde R_1 , R_2 a R_3 mají výše uvedený význam, R_4 znamená fenyl, 2-chlorfenyl nebo 2-bromfenyl a n má hodnotu 1,2 nebo 3.

3. Amid kyseliny thieno-triazolo-1,4-diazepino-2-karboxylové obecného vzorce I podle nároku 1, kde R_1 znamená vodík, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cyklopropyl, methoxy, chlor nebo brom, R_2 a R_3 znamenají vodík, methyl, ethyl, hydroxyethyl nebo spolu s atomem dusíku morfolin, R_4 znamená 2-chlorfenyl nebo 2-bromfenyl a n má hodnotu 2.

4. Morfolid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-methyl-6H-thieno/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-ethan-1-karboxylové.

5. Diethylamid kyseliny 2-/4-/2-chlorfenyl/-9-methyl-6H-thieno/3,2-f//1,2,4/triazolo/4,3-a//1,4/diazepin-2-yl/-ethan-1-karboxylové.

6. Způsob výroby amidů kyseliny thieno-triazolo-1,4-diazepino-2-karboxylové obecného vzorce I



kde

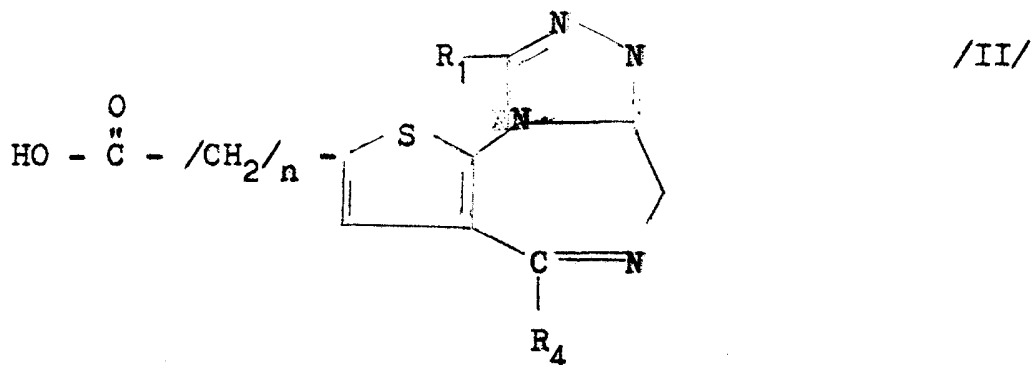
R_1 znamená vodík, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou halogenem nebo hydroxy, cyklopropyl, alkoxy s 1 až 3 atomy uhlíku, halogen,

R_2 a R_3 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají vodík, přímý nebo rozvětvený alkylový zbytek nebo hydroxyalkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku nebo oba zbytky R_2 a R_3 spolu s atomem dusíku tvoří 5-, 6- nebo 7-členný kruh, který popřípadě jako další heteroatom může obsahovat atom dusíku, kyslíku nebo síry a druhý atom dusíku může být popřípadě substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

R_4 znamená fenyly, kde fenylový kruh může být substituován jednou nebo vícekrát methylem, halogenem, nitro nebo trifluormethylem, nebo α -pyridyl a

n má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že se odpovídající 2-karboxylová kyselina obecného vzorce II



kde zbytky R_1 a R_4 mají výše uvedený význam,

a/ nechá reagovat s aminem obecného vzorce III



kde zbytky R_2 a R_3 mají výše uvedený význam,
nebo že se

b/ karboxylová kyselina obecného vzorce II obvyklým způsobem převede na halogenid kyseliny nebo anhydrid kyseliny a tento se pak nechá reagovat s odpovídajícím aminem obecného vzorce III.

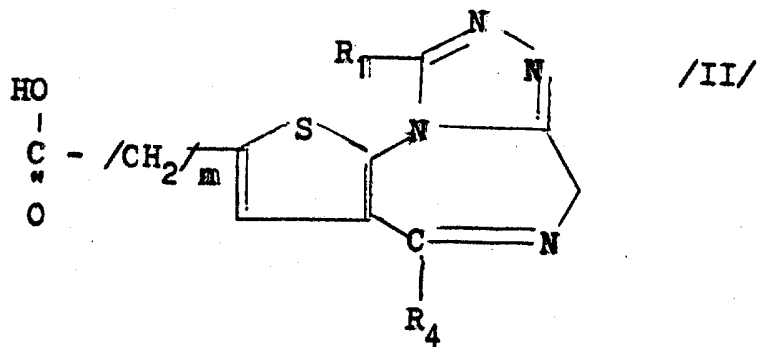
7. Farmaceutické přípravky, obsahující jako účinné látky sloučeniny obecného vzorce I v kombinaci s běžnými pomocnými látkami nebo nosiči.

8. Způsob výroby farmaceutických přípravků podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučeniny obecného vzorce I zpracují s obvyklými galenickými pomocnými látkami a/nebo nosiči na obvyklé farmaceutické dávkové formy.

9. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 pro použití pro výrobu léčiv s PAF-antagonistickým účinkem.

10. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 pro použití pro výrobu léčiv pro léčbu asthma bronchiale.

11. Thieno-triazolo-1,4-diazepino-2-karboxylové kyseliny obecného vzorce II

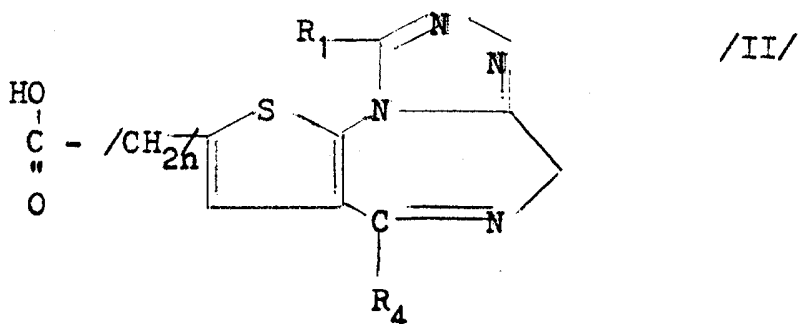


kde

R_1 znamená vodík, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovanou halogenem nebo hydroxylem, cyklopropyl, alkoxy s 1 až 3 atomy uhlíku, halogen, a

R_4 znamená fenyl, kde fenylový kruh může být substituován jednou nebo vícekrát methylem, halogenem, nitro nebo trifluormethylem, nebo α -pyridyl a n má hodnotu 1,2,3,4,5,6,7 a 8.

12. Způsob výroby thieno-triazolo-1,4-diazepino-2-karboxylových kyselin obecného vzorce II



kde

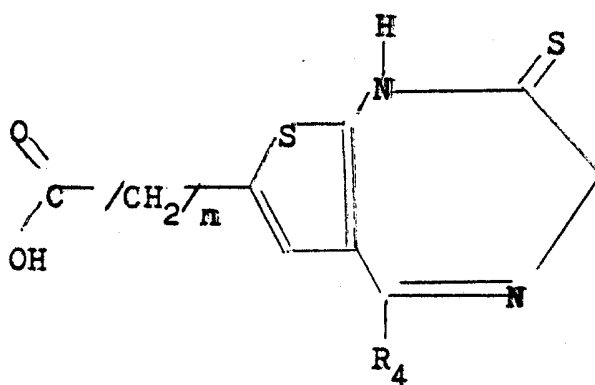
R_1 znamená vodík, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovanou halogenem nebo hydroxy, cyklopropyl, alkoxy s 1 až 3 atomy uhlíku, halogen a

R_4 znamená fenyly, kde fenylový kruh může být jednou nebo vícekrát substituován methylem, halogenem, nitro nebo trifluormethylem, nebo α -pyridyl a

n znamená čísla 1,2,3,4,5,6,7 a 8,

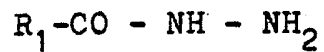
v y z n a ě n a j í c í s e t í m, ž e s e

a/ sloučenina obecného vzorce



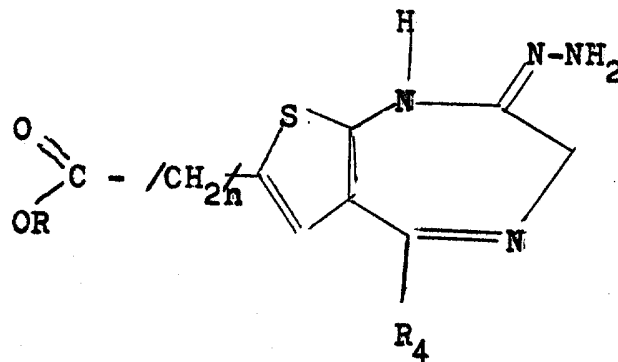
kde R_4 a n mají výše uvedený význam a R znamená nižší alkylovou skupinu,

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce

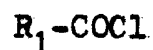


kde R_1 má výše uvedený význam a potom se zmydelní, nebo

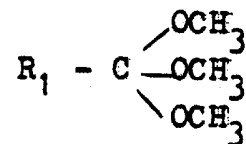
b/ se sloučenina obecného vzorce



kde R , R_4 a n mají výše uvedený význam,
nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce

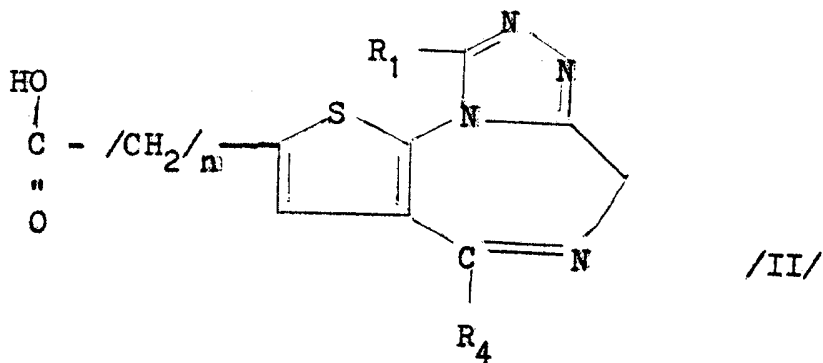


nebo



kde R_1 má výše uvedený význam a potom se zmydelní.

13. Způsob výroby thieno-triazolo-1,4-diazepino-2-karboxylové kyseliny obecného vzorce II

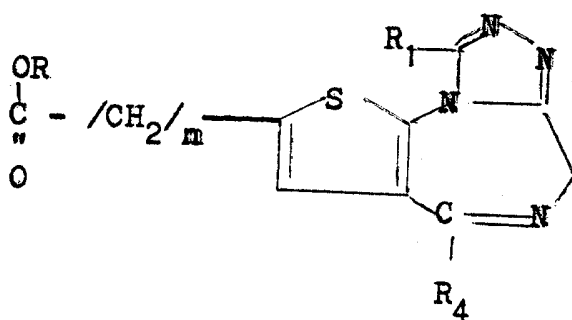


kde

R_1 znamená vodík, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovanou halogenem nebo hydroxylem, cyklopropyl, alkoxy s 1 až 3 atomy uhlíku, halogen a

R_4 znamená fenyl, kde fenylový kruh je jednou nebo vícekrát popřípadě substituován methylem, halogenem, nitro nebo trifluormethylem, nebo α -pyridyl,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučenina obecného vzorce

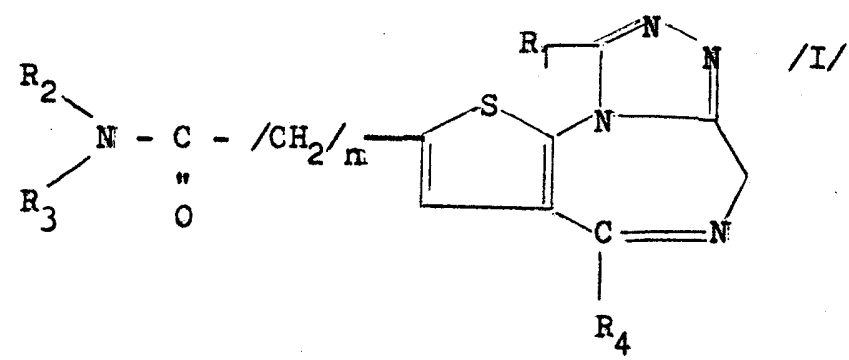


kde R_1 , R_4 a n mají výše uvedený význam a R znamená nižší alkylovou skupinu, zadrželí.

Zdeňka Korejzová
JUDr. Zdeňka KOREJZOVÁ
advokátka

4104-91

Vzorec pro anotaci /I/



PRIL
PRO VYNALEZY
URAD
03. VIII 92
POSTO
045003
Gj

Rh