



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 26 02 75

(21) (PV 1284-75)

(32), (31) (33) Právo přednosti od 02 03 74
(P 24 10 030.9), od 20 07 74 (P 24 35 041.2),
od 24 09 74 (P 24 45 430.6) a od 21 12 74
(P 24 60 776.9)

Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 30 05 80

(45) Vydáno 15 09 83

(51) Int. Cl.³

C 07 D 495/14 //

A 61 K 31/55

[72]
Autor vynálezu

WEBER KARL-HEINZ dr., GAU ALGESHEIM, BAUER ADOLF dr.,
INGELHEIM/Rh., DANNEBERG PETER dr., OCKENHEIM
a KUHN FRANZ JOSEF dr., BINGEN (NSR)

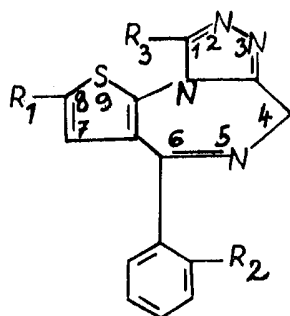
[73]
Majitel patentu

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

[54] Způsob výroby nových substituovaných 6-aryl-4H-s- -triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepinů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových
substituovaných 6-aryl-4H-s-
[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepinů obecného
vzorce I



(I)

kde

R₁ značí vodíkový, chlorový nebo bromo-
vý atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4
uhlíkových atomech,

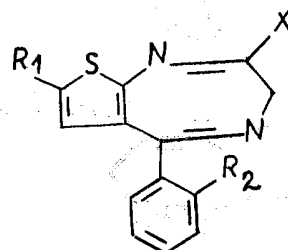
R₂ znamená vodíkový, fluorový, chlorový
nebo bromový atom, nitroskupinu nebo tri-
fluormethylovou skupinu a

R₃ značí alkoxykupinu nebo alkylmerkapt-
oskupinu vždy s 1 až 3 uhlíkovými atomy,
cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou sku-
pinu vždy se 3 až 6 uhlíkovými atomy, pě-

2

ti- nebo šestičlenný nasycený nebo nenasy-
cený kruh obsahující jeden atom kyslíku,
jeden atom síry, nebo jeden atom dusíku,
přičemž dusíkatý kruh je popřípadě na du-
síku substituován methylovou skupinou a
v případě, že R₁ značí atom bromu, zname-
ná také vodíkový atom nebo alkylovou ne-
bo hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlí-
kovými atomy,
jakož i jejich fyziologicky neškodných adič-
ních solí s kyselinami.

Nové sloučeniny obecného vzorce I a je-
jich adiční soli s kyselinami se mohou po-
dle vynálezu získat tím, že se sloučenina
obecného vzorce II

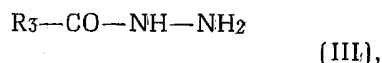


(II)

kde

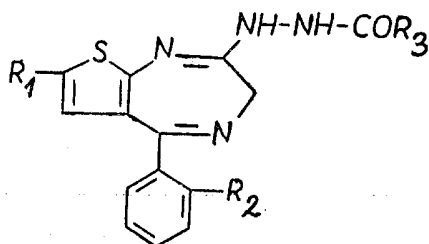
R₁ a R₂ mají uvedený význam a

X značí skupinu SH, popřípadě thionoskupinu, která je s ní v tautomerní rovnováze NH₂, methoxyskupinu nebo methylmerkaptoskupinu nebo atom halogenu, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



kde

R₃ má uvedený význam, vzniklý meziprodukt obecného vzorce VII



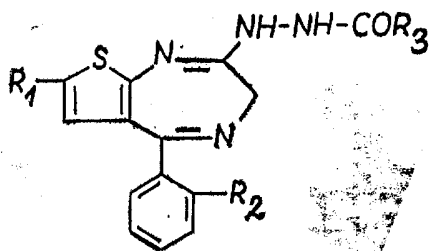
(VII)

kde

R₁, R₂ a R₃ mají uvedený význam, se izoluje a potom tento meziprodukt cyklizuje a popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I převede ve fyziologicky neškodnou adiční sůl s kyselinou.

Nové sloučeniny obecného vzorce I a jejich adiční soli s kyselinami se mohou podle vynálezu získat také tak, že se sloučenina obecného vzorce II, kde R₁, R₂ a X mají shora uvedený význam, přímo cyklizuje se sloučeninou obecného vzorce III, kde R₃ má shora uvedený význam a popřípadě se takto získaná sloučenina obecného vzorce I převede na fyziologicky neškodnou adiční sůl s kyselinou.

Reakce se může provádět při teplotách mezi 100 a 250 °C jak bez rozpouštědla, tak i s rozpouštědly jako methanolem, ethanolom, dioxanem, chloroformem, tetrahydrofuranem, benzenem, toluénem, xylenem nebo ve směsích těchto rozpouštědel bez nebo za přítomnosti kyselého katalyzátoru (například kyseliny chlorovodíkové, sírové, fosforečné, polyfosforečné, octové, propionové, benzensulfonové nebo toluensulfonové). Reakce může být provedena bez izolace vznikajících meziproduktů obecného vzorce VII



(VII)

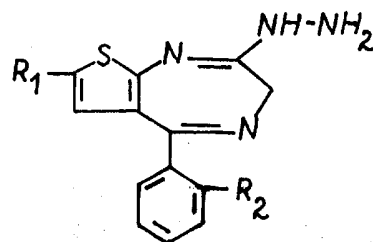
kde

R₁, R₂ a R₃ mají svrchu uvedený význam, až ke konečnému produktu, avšak izolace meziproduktů je možná bez potíží při dodržení mírnějších reakčních podmínek (například při teplotě místnosti).

Konečné látky obecného vzorce I se mohou až na ty, které mají v poloze 1 pěti- nebo šestičlenný nasycený nebo nenasycený kruh obsahující jeden atom síry, převést podle potřeby obvyklým způsobem ve fyziologicky neškodné adiční sloučeniny s kyselinami. Vhodné kyseliny k přípravě solí jsou například kyseliny halogenovodíkové, kyselina sírová, fosforečná, dusičná, cyklohexylsulfaminová, citrónová, vinná, askorbová, maleinová, mravenčí, salicylová nebo methan- nebo toluensulfonová a podobně.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce III jsou známy z literatury. Zatímco výrobu látky obecného vzorce VII v předešlém provedení lze pominout, je výroba látky obecného vzorce II popsána dále.

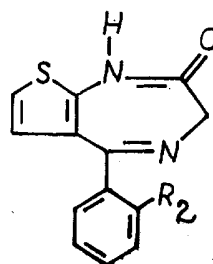
Sloučeniny obecného vzorce II s R₁ značícím halogen, které mohou být přímo převedeny reakcí se sloučeninami obecného vzorce III v konečné sloučeniny obecného vzorce I nebo také hydrazinem na sloučeniny obecného vzorce IV



(IV)

kde

R₁ a R₂ mají uvedený význam, lze připravit účelněji ze sloučenin známých z literatury (viz DOS 2 217 157) obecného vzorce IX

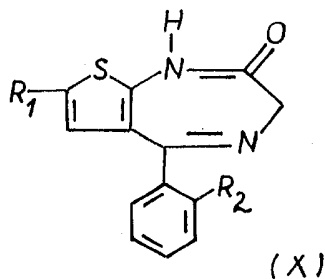


(IX)

kde

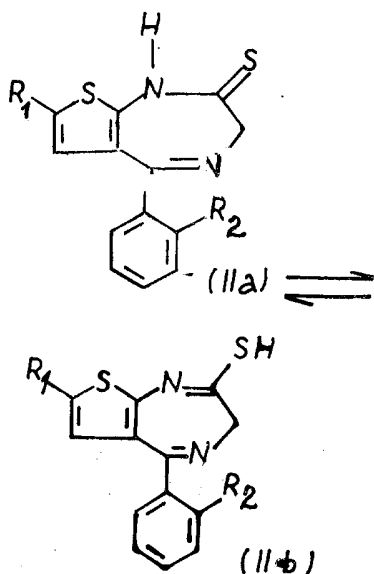
R₂ má již dříve uvedený význam, lze připravit účelněji ze sloučenin známých a získané sloučeniny obecného vzorce X

5



kde

R_1 a R_2 mají již uvedené významy ([a které jsou rovněž již známy, viz DOS 2 221 623]) se nechají reagovat v rozpouštědle, jako v pyridinu, dimethylformamidu nebo tetrahydrofuranu, nebo v jejich směsích. Přitom používané teploty se mohou pohybovat mezi teplotou místnosti a teplotou vaku reakční směsi pod zpětným chladičem. Přitom se získávají sloučeniny obecného vzorce II, ve kterých X znamená SH skupinu. Tyto jsou v tautomerní rovnováze s odpovídajícími thionosloučeninami podle tohoto reakčního schématu:



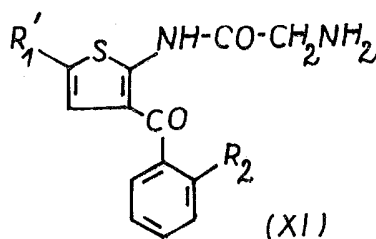
kde

R_1 a R_2 mají shora uvedené významy.

Tyto sloučeniny se mohou, poté co se pomocí methylačního činidla jako methoxidu sodného nebo amidu sodného převedou v rozpouštědle na odpovídající soli, alkylovat obvyklými způsoby bez předcházející izolace, alkylačními prostředky, jako jsou například methyl- nebo alkyljodid, na sloučeniny obecného vzorce II, u kterých X znamená nízkou thioalkylskupinu.

Sloučeniny obecného vzorce IX a X je možno získat postupy podle DOS 2 107 356, jakož i DOS 2 144 105, když se podrobí sloučeniny obecného vzorce XI

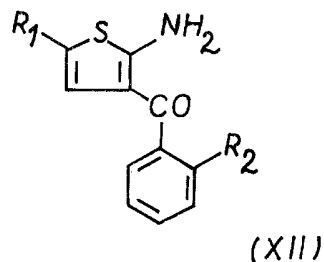
6



kde

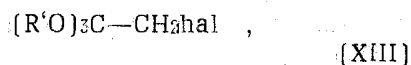
R_2 má shora uvedený význam a R_1' vodík nebo brom, intramolekulární kondenzaci. Zvlášť výhodná obměna této reakce spočívá v tom, že se cyklizace provádí varem v toluenu za přítomnosti silikagelu jako dehydratačního činidla a za použití odlučovače vody. Tím se získávají znatelně vyšší výtěžky a čistší produkty.

Sloučeniny obecného vzorce II, kde X značí nižší alkoxy skupinu, se dají získat, když se nechají reagovat známé aminoketony obecného vzorce XII



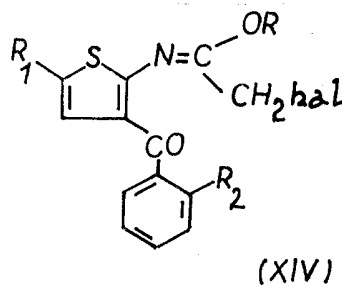
kde

R_1 a R_2 mají shora uvedený význam, s orthoesterem kyseliny halogenoctové obecného vzorce XIII



kde

R' má shora uvedený význam a hal značí chlor, brom nebo jód, na sloučeninu obecného vzorce

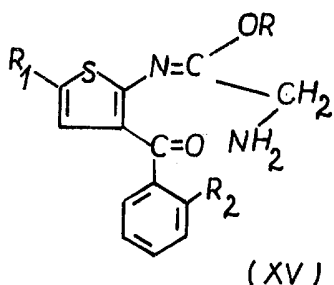


kde

R , R_1 , R_2 a hal mají shora uvedené významy.

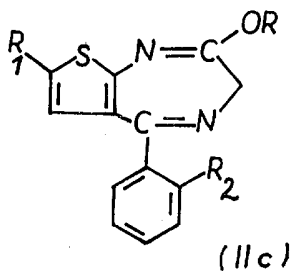
7

Znamená-li hal chlor, pak se účelně převede Finkelsteinovou reakcí [tj. reakcí s natriumjodidem v acetonu] alifaticky vázaný chlorový atom na jód ve sloučenině obecného vzorce XIV. Takto získaná halogenovaná sloučenina pak reaguje s amoniakem v dioxanu nebo tetrahydrofuranu. Přitom vznikne intermediárně aminosloučenina obecného vzorce XV



kde

R, R₁ a R₂ mají shora uvedené významy, která však přejde přímo ve sloučeninu obecného vzorce IIc



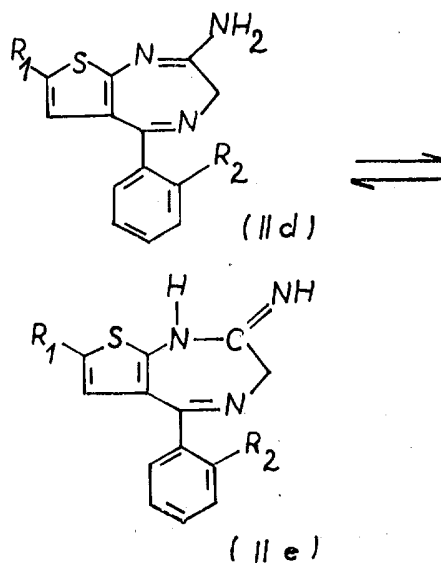
kde

R, R₁ a R₂ mají shora uvedené významy.

Výroba sloučenin obecného vzorce II, ve kterých značí X aminovou skupinu, se může provádět tak, že se halogenací sloučenin obecného vzorce IX získané látky obecného vzorce X nechají reagovat s amoniakem. Reakce se účelně provádí v rozpouštědle, jako v tetrahydrofuranu, v přítomnosti Lewisovy kyseliny, jako je například chlorid titaničitý.

Také tyto sloučeniny podléhají tautomerii podle tohoto schématu:

8



ve kterýchžto vzorcích

R₁ a R₂ mají již dříve uvedené významy.

Sloučeniny obecného vzorce I, popřípadě jejich adiční sloučeniny s kyselinami vykazují cenné terapeutické vlastnosti. Ukázaly se při použití různých farmakologických testovacích metod účinně anxiolyticky, uvolňovaly napětí a měly svalově relaxační účinek, nadto pak intenzivní antikonvulzivní účinek. Mají rovněž tu vlastnost, že zvyšují u savců podstatně příjem potravy. Povšimnutí hodná je též jejich význačně nízká toxicita. Předčí známé thieno-1,4-diazepiny bez přídavného triazolového kruhu, které jsou známy například ze zveřejňovacích spisů DOS 2 155 403 a 2 221 623, zvláště jejich velmi silně vyznačený v tzv. pentetrazolovém testu prokazatelný antikonvulzivní účinek, přičemž se sice podobají známým 8-alkyl-6-arylthieno[2,3-e]-4H-s-triazolo-[3,4-c]-1,4-diazopinům ze zveřejňovacího spisu DOS 2 229 845, ale mají vzhledem k jejich účinnosti svoji účinnost více než desetkrát vyšší.

Jako zvláště cenné se ukázaly takové sloučeniny a popřípadě jejich adiční soli s kyselinami, ve kterých R₁ je bromový atom, R₂ značí chlorový nebo bromový atom a R₃ značí methylovou, cykloalkylovou, tetrahydropyranylovou, tetrahydrothiopyranylovou skupinu, nebo popřípadě substituovanou piperidylovou skupinu, zvláště pak

8-brom-6-o-chlorfenyl-1-cyklohexyl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-c]-1,4-diazepin ($R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{Cl}$, $R_3 = \text{C}_6\text{H}_{11}$),

8-brom-6-o-bromfenyl-1-cyklohexyl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-c]-1,4-diazepin ($R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{Br}$, $R_3 = \text{C}_6\text{H}_{11}$),

8-brom-6-o-chlorfenyl-1-cyklobutyl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin ($R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{Cl}$, $R_3 = \text{C}_4\text{H}_7$),

8-brom-6-o-chlorfenyl-1-cyklopentyl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin ($R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{Cl}$, $R_3 = \text{C}_5\text{H}_9$),

8-brom-6-o-chlorfenyl-1-cyklopropyl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin ($R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{Cl}$, $R_3 = \text{C}_3\text{H}_5$),

8-brom-6-o-chlorfenyl-1-methyl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin ($R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{Cl}$, $R_3 = \text{CH}_3$),

8-brom-6-o-chlorfenyl-1-hydroxyethyl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin ($R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{Cl}$, $R_3 = \text{CH}_2\text{—CH}_2\text{OH}$),

8-brom-6-o-chlorfenyl-1-tetrahydropyranylnyl-(4)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin ($R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{Cl}$, $R_3 = \text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}$),

8-brom-6-o-chlorfenyl-1-tetrahydropyranylnyl-(3)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin ($R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{Cl}$, $R_3 = \text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}$),

8-brom-6-o-chlorfenyl-1-tetrahydrofuranlylnyl-(2)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin ($R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{Cl}$, $R_3 = \text{C}_4\text{H}_7\text{O}$),

8-brom-6-o-bromfenyl-1-tetrahydrofuranlylnyl-(2)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin ($R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{Br}$, $R_3 = \text{C}_4\text{H}_7\text{O}$),

8-brom-6-o-chlorfenyl-1-[N-methylpiperidyl-(3)]-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin ($R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{Cl}$, $R_3 = \text{CH}_3\text{—N—C}_5\text{H}_{10}$),

8-brom-6-o-chlorfenyl-1-tetrahydrothiopyranylnyl-(2)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin ($R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{Cl}$, $R_3 = \text{C}_5\text{H}_{10}\text{S}$) a

8-brom-6-o-chlorfenyl-1-methoxy-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin ($R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{Cl}$, $R_3 = \text{OCH}_3$) a jejich adiční soli s kyselinami.

K testům byly použity bílé myši o tělesné hmotnosti 20 až 25 g nebo bílé krysy FW 49 o tělesné hmotnosti 140 až 200 g. S výjimkou Gellerova testu konfliktní situace se pro každou dávku použilo 10 zvířat. Gellerův test konfliktní situace se prováděl se 4 zvířaty pro každou dávku. Testované látky byly suspendovány v olivovém oleji a ve všech případech zavedeny do žaludku pomocí hltanové sondy.

1. Pentetrazolový antagonismus:

Dávka, která zruší u 50 % zvířat letální účinek 125 mg/kg pentyentetrazolu, který byl podán intraperitoneálně 1 hodinu po dávce testované látky [M. I. Gluckmann, Curr. Ther. Res., 7, 721 (1965)].

2. Gellerův test:

Dávka, při které zvířata, která jsou v konfliktní situaci, desetkrát stisknou předmět kulatého tvaru, aby získala pilulku potravy, ačkoli současně zapnutý signál oznámí, že společně s pilulkou potravy budou potrestána ve formě elektrické rány. [J. Geller, Arch. Int. Pharmacodyn., 149, 243 (1964)].

3. Test bojovnosti myši:




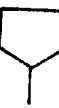


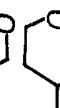
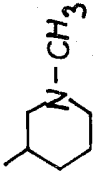
Dávka, při které u 50 % zvířat ustane agresivita. Stanovuje se u vyrostlých samců, kteří během 3 až 4 týdnů izolace byli udržováni v temnu, proti mladým samcům myši. [Wirth, Gösswald, Hörlein, Risse und Kreiskott, Arch. Int. Pharmacodyn., 115: 1 až 31 (1958)].

4. LD₅₀:

Dávka, kterou přežije 50 % zvířat. [Litchfield a Wilcoxon, J. Pharmacol. Exptl. Therap. 96, 99 (1949)].

Zjištěné hodnoty byly u všech testů zjištěny graficky. Výsledky testů jsou uvedeny v této tabulce:

Tabulka

R1	R2	Sloučenina	R3	Pentetra- zolový anta- gonismus ¹⁾ krysy ED ₅₀ mg/kg	Pentetrazo- lový anta- gonis- mus ¹⁾ myši ED ₅₀ mg/kg	Gellerův test ²⁾ krysy DT ₁₀ mg/kg	Test bo- jovnosti myši ³⁾ ED ₅₀ mg/kg	LD ₅₀ myši mg/kg	Terap. index LD ₅₀ : ED ₅₀ , test bo- jovnosti myši
Br	Cl		CH ₃	0,7	0,07	4,3	0,2	>3500	>17 500
Br	F		CH ₃	1,9	0,14	1,5	0,8	>3300	>4 125
Br	Br		CH ₃	2,7	0,12	3,6	0,7	>3940	>5 629
Br	H		CH ₃	4,2	0,8	1,9	0,6	>3000	>5 000
Br	Cl			4,0	0,4	1,3	0,5	>3000	>6 000
Br	Cl		OCH ₃	—	0,36	1,7	—	—	—
Br	Cl		Br	2,1	0,45	0,8	2,1	>3000	>1 429
Br	Cl			1,7	0,5	0,3	0,3	>3000	>10 000
Br	Cl			—	0,74	0,67	—	—	—
Br	Cl			—	0,16	5,8	—	—	—
Br	Cl			—	0,56	2,0	—	—	—
Br	Cl			5,7	0,17	0,5	1,4	>1400	>1 000
Br	Cl			1,2	0,025	<0,5	0,15	>3000	>20 000
Br	Cl			8,0	0,3	2,2	1,0	—	—
C ₂ H ₅	Cl		CH ₃	7,4	0,7	1,9	1,6	3070	192
Cl	Cl		CH ₃	2,4	1,0	6,7	1,9	2300	121

Jednotlivá dávka sloučenin podle vynálezu činí 0,05 až 50, s výhodou 0,1 až 25 mg (orálně) a 5 až 150 mg jako denní dávka.

Sloučeniny, které lze získat podle vynálezu se mohou používat samotné nebo ve směsích s jinými sloučeninami podle vynálezu nebo též v kombinaci s dalšími farmakologicky aktivními látkami jako spasmolyticky nebo látkami blokujícími β -receptory. Vhodné lékové formy jsou například tablety, kapsle, čípky, roztoky, šťávy, emulze nebo dispergovatelné prášky. Příslušné tablety se mohou například připravit mícháním účinné látky nebo účinných látek se známými pomocnými látkami, například inertními zředujícími prostředky, jako uhličitanem vápenatým, fosforečnanem vápenatým nebo mléčným cukrem, látkami usnadňujícími rozpadnutí tablet, jako kukuřičným škrobem nebo kyselinou alginovou, pojidly, jako škrobem nebo želatinou, kluznými látkami, jako stearanem hořečnatým nebo masťkem, nebo/a prostředky k dosažení depotního účinku, jako karboxymethylenem, karboxymethylcelulózou, ftalátem acetylcelulózy nebo polyvinylacetátem. Tablety se mohou sestávat z více vrstev.

Dražé se mohou odpovídajícím způsobem získat povlékáním jader získaných analogicky jako tablety obvyklými prostředky k tomu účelu používanými, například kolidonem nebo šelakem, arabskou gumou, masťkem, kyslíčnickem titaničitým nebo cukrem. K docílení depotního účinku nebo k zabránění vzniku inkompatibilit může také jádro sestávat z více vrstev. Rovněž tak i povlak dražé může být z více vrstev, přičemž se mohou použít pomocné látky uvedené již u přípravy tablet.

Šťávy ze sloučenin podle vynálezu, popřípadě jejich kombinací, mohou též dodatečně obsahovat sladící prostředky, jako sacharin, cyklamát, glycerin, nebo cukr, rovněž tak chuťová korigencia, například aromatické látky, jako vanilin nebo pomerančový extrakt. Mimoto mohou obsahovat pomocné látky k udržení suspenzí nebo zahusťovací látky, jako natriumkarboxymethylcelulózu, smáčedla, například kondenzační produkty vyšších alifatických alkoholů s ethylenoxidem, nebo ochranné látky jako p-hydroxybenzoáty.

Injekční roztoky se připravují obvyklými postupy, například za přídavku konzervačních látek, jako p-hydroxybenzoátů, nebo stabilizátorů, jako alkalických solí kyseliny ethyldiamintetraoctové a pak se plní do fiole nebo ampulí.

Jednu nebo více účinných látek, popřípadě kombinací účinných látek obsahující kapsle se mohou například vyrobit tak, že se účinné látky smísí s netečnými nosiči, jako například s mléčným cukrem nebo sorbitem a naplní se do želatinových kapslí.

Vhodné čípky se dají například vyrobit smícháním k tomu vhodných nosičů jako neutrálních tuků nebo polyethylenglykolu, popřípadě jeho derivátů.

Výroba výchozích látek

Příklad A

Výchozí sloučeniny obecného vzorce X se získají následujícím způsobem:

a) 0,03 molu sloučeniny obecného vzorce IX se podobně, jak je popsáno ve zveřejňovacím spise DOS 221 623 rozpustí, popřípadě suspenduje v 60 ml chloroformu a po přidání 6 ml pyridinu se po dobu 5 minut přidává 4,7 g bromu. Nechá se ještě při 25 až 30 °C po dobu 45 minut míchat, přičemž sloučenina obecného vzorce X většinou vypadne jako nažloutlá sraženina, která se odsaje a promyje etherem.

Získá se 10 až 12 g sloučeniny obecného vzorce X.

Tato sloučenina se může použít jako surový produkt pro thionaci.

b) 17 g 2-bromacetylamin-3-(aryl)thiofenu se rozpustí ve 200 až 250 ml chloroformu a přidá se 20 ml pyridinu a potom 5 ml bromu. Po dvouhodinovém míchání se několikrát vytřepe s vodou, chloroformová fáze se suší síranem hořečnatým, odpaří a odparek se smísí s isopropyletherem.

Výtěžek činí 10 až 15 g 2-bromacetylamin-3-(aryl)-4-bromthiofenu.

10 g této sloučeniny se rozpustí ve 400 ml ethylacetátu a po dobu 2 hodin se zavádí při teplotě místnosti plynný amoniak. Vypadlý chlorid amonný se odsaje, filtrát ve vakuu odpaří a získá se 7 až 8 g aminoacylamínosloučeniny obecného vzorce XI.

7 g této sloučeniny se vaří v 80 ml toluenu s 35 g silikagelu po dobu 1 hodiny na odlučovací vody. Ochladí se na 50 až 60 °C a přidá se 50 ml methanolu. Po odsátí a vyprání se z filtrátu získají 3 až 4 g žádané sloučeniny obecného vzorce X.

Příklad B

Výroba výchozí látky obecného vzorce II se provede následujícím způsobem:

0,2 mol 2-amino-5-brom-3-(o-chlorbenzoyl)thiofenu obecného vzorce XII se vaří se 78,4 g (0,4 mol) ethylesteru kyseliny orthochloroctové (viz vzorec XIII) v 1 litru benzenu po dobu 8 hodin za stálého míchání, přičemž se po asi 4 hodinách přidá 0,01 ml kyseliny trifluoroctové. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek orthoesteru se odstraní ve vysokém vakuu.

Surový materiál se míchá v 1,5 litru acetonu se 16 až 20 g jodidu sodného po dobu 6 hodin při teplotě místnosti. Odpaří se a odparek se rozpustí v methylenchloridu. Methylenchloridový roztok se několikrát vytřepe s ledovou vodou a suší síranem hořečnatým.

Zbytek (surový produkt obecného vzorce XIV) se rozpustí ve 150 ml absolutního dioxanu a během 1 až 2 hodin se při teplotě místnosti do něho zavádí plynný amo-

niak. Poté se ve vakuu odstraní rozpouštědlo, zbytek se rozpustí v methylenchloridu, promyje ledovou vodou a roztok se suší síranem hořečnatým a odpaří. Zbývající olejovitá látka je připravovanou sloučeninou a může být převedena na hydrazinový derivát analogickým způsobem jako thiosloučenina, jak bylo vpředu popsáno.

Příklad 1

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

a) 11,5 g 7-brom-5-o-chlorfenyl-3H-[2,3-e]thieno-1,4-diazepin-2-onu (viz zveřejňovací spis DOS 2221623) obecného vzorce X se zahřívá se 100 ml absolutního pyridinu a 6,5 g sirníku fosforečného po dobu 4 hodin za stálého míchání na teplotu 55 až 60 °C. Pak se nechá zchladnout a vlije do 100 ml ledově studeného roztoku chloridu sodného. Sraženina se odsaje a promyje vodou, potom se rozpustí ve 100 ml methylenchloridu, roztok se suší, odpaří, a odparek se promísí s methylenchloridem. Po odsátí se získá 6 g hnědých krystalů 7-brom-5-(o-chlorfenyl)-3H-[2,3-e]thieno-1,4-diazepin-2-thionu obecného vzorce IIa o teplotě tání 214 °C (rozklad).

b) 4,8 g 7-brom-5-(o-chlorfenyl)-3H-[2,3-e]thieno-1,4-diazepin-2-thionu (srov. příklad 1a) se zahřívá společně se 3,4 g hydrazidu kyseliny glykolové ve 100 ml n-butanolu k varu pod dusíkovou atmosférou. Nechá se po dobu 5 hodin dále vařit pod zpětným chladičem, částečně se odpaří a titulní sloučenina se přidáním isopropyletheru uvede ke krystalizaci.

Získá se titulní sloučenina o teplotě tání 224 až 226 °C ve výtěžku 60 % teorie.

Příklad 2

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

a) 3,7 g 7-brom-5-(o-chlorfenyl)-3H-[2,3-e]thieno-1,4-diazepin-2-thionu se rozpustí ve 40 ml dioxanu a zahřívá se po dobu 30 minut pod zpětným chladičem se 4 g hydrazidu kyseliny cyklohexankarboxylové. Po odpaření rozpouštědla se krystalický odparek rozetře s etherem; získá se 4,8 g 7-brom-5-(o-chlorfenyl)-2-cyklohexyl-karbonylhydrazino-3H-[2,3-e]-thieno-1,4-diazepinu o teplotě tání 140 °C (rozklad).

b) 4,8 g této hydrazinosloučeniny se zahřívá se 150 ml toluenu a 25 ml kysličníku křemičitého po dobu 3 hodin na odlučovači vody k varu. Nato se odsaje od nerozpustného zbytku a eluuje se titulní sloučenina methanolem ze silikagelu.

Získá se 1,6 g, tj. 35 % teorie titulní sloučeniny o teplotě tání 179 až 180 °C.

Příklad 3

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

3,7 g 7-brom-5-(o-chlorfenyl)-3H-[2,3-e]thieno-1,4-diazepin-2-thionu, 60 ml n-butanolu a 1 g ethylesteru kyseliny hydrazinkarboxylové se zahřívá po dobu 30 minut pod zpětným chladičem. Po ochlazení vypaďnou 2 g vytvořeného hydrazidu, jehož teplota tání činí 236 °C. Krystaly se odsají a vaří se po dobu 3 hodin na odlučovači vody se 100 ml xylenem a 20 g kysličníku křemičitého. Nato se provede odsátí a methanolem se eluuje ze silikagelu titulní sloučenina.

Získá se 0,7 g, tj. 37 % teorie, sloučeniny o teplotě tání 144 až 146 °C.

Příklad 4

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

a) 0,01 mol (3,7 g) 7-brom-5-(o-chlorfenyl)-3H-[2,3-e]thieno-1,4-diazepin-2-thionu o teplotě tání 214 °C (rozklad) se zahřívá s 50 ml dioxanu a 1,3 g hydrazidu kyseliny tetrahydrofuran-2-karboxylové po dobu 2 hodin za stálého míchání. Kontrolou pomocí tenkovrstevné chromatografie bylo zjištěno, že po této době za udaných reakčních podmínek 7-brom-5-(o-chlorfenyl)-2-tetrahydrofuran-2-yl-(2)-karbonylhydrazino-3H-[2,3-e]thieno-1,4-diazepin, vzniklý jako meziproduct, již zcyklozoval na titulní sloučeninu.

Rozpouštědlo se odpaří a odparek se chromatografuje na kysličníku křemičitém, přičemž se jako elučního činidla používá methylenchloridu se 2 % methanolu. Po překrytlování z ethanolu se získá 3,1 g, tj. 66,2 % teorie titulní sloučeniny o teplotě tání 138 až 140 °C.

b) 0,01 mol (3,7 g) 7-brom-5-(o-chlorfenyl)-3H-[2,3-e]thieno-1,4-diazepin-2-thionu se zahřívá v 50 ml tetrahydrofuranu s 1,3 g hydrazidu kyseliny tetrahydrofuran-2-karboxylové po dobu 3 hodin pod zpětným chladičem. Získá se sytý červený roztok. Po odpaření rozpouštědla se odparek přivede ke krystalizaci s malým množstvím ethanolu. Krystaly se odsají a promyjí se etherem. Tímto způsobem se získá 2,8 g, tj. 59,7 % teorie, 7-brom-5-(o-chlorfenyl)-2-tetrahydrofuran-2-yl-(2)-karbonylhydrazino-3H-[2,3-e]thieno-1,4-diazepinu o teplotě tání 199 až 200 °C.

Tato sloučenina se zahřívá se 20 g silikagelu v 60 ml xylenem po dobu 2 hodin na odlučovači vody. Xylen se odlije a ze silikagelu se několikrát extrahuje titulní sloučenina vroucím methanolem. Eluát se odpaří a odparek se překrytluje z ethanolu.

Výtěžek činí 2,0 g, tj. 74,7 % teorie, teplota tání 140 až 142 °C.

7-Brom-5-(o-chlorfenyl)-3H-[2,3-e]-thieno-1,4-diazepin-2-thion, použitý jako výchozí sloučenina, se získá podle údajů uvedených v příkladě 1a DOS 2 410 030 zahříváním 7-brom-5-(o-chlorfenyl)-3H-[2,3-e]thieno-1,4-diazepin-2-onu, známého z literatury, se sírníkem fosforečným v pyridinu.

Příklad 5

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

0,01 mol (3,7 g) 7-brom-5-(o-chlorfenyl)-3H-[2,3-e]thieno-1,4-diazepin-2-thionu se zahřívá s 80 ml ethanolu, 8 ml pyridinu a 1,5 g hydrazidu kyseliny tetrahydropyran-2-karboxylové po dobu 3 hodin pod zpětným chladičem. Potom se rozpouštědlo odpaří a odparek se rozetře s chladným ethanolem.

Získá se 3,5 g 7-brom-5-(o-chlorfenyl)-2-tetrahydropyran-yl-(2)-karbonylhydrazino-3H-[2,3-e]thieno-1,4-diazepinu, který má teplotu tání 185 °C.

Tato sloučenina se zahřívá v 60 ml xylenu s 20 g silikagelu po dobu 2 hodin na odlučovači vody. Odlije se xylen a ze silikagelu se vroucím methanolem vyextrahuje titulní sloučenina. Eluát se odpaří a odparek se překrystaluje z ethanolu.

Získá se 1,9 g titulní sloučeniny o teplotě tání 211 až 212 °C.

Příklad 6

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

0,01 mol (3,7 g) 7-brom-5-(o-chlorfenyl)-3H-[2,3-e]thieno-1,4-diazepin-2-thionu se suspenduje v 50 ml tetrahydrofuranu a po částech se přidává 0,5 g 50% disperze natriumhydridu. Chlazením pomocí ledu se udržuje teplota na 20 až 25 °C. Po 15 minutách se přidá 1 ml methyljodidu a poté se míchá 30 minut při 40 °C.

Rozpouštědlo se odpaří a odparek se rozpustí v methylenchloridu. Anorganické soli se vymyjí vodou. Po odpaření rozpouštědla se získá surová methylmerkaptosloučenina.

3,2 g této methylsloučeniny se vaří spo-

lečně s 1,2 g hydrazidu kyseliny tetrahydropyran-yl-4-karboxylové v 50 ml methanolu po dobu 3 hodin pod zpětným chladičem a přitom se roztokem prohájí dusík. Potom se odpaří rozpouštědlo a k odparku se přidá 100 ml xylenu a 30 g silikagelu. K dokončení cyklizační reakce se zahřívá po dobu 3 hodin za odlučování vody. Násada se zpracuje analogicky jako v příkladě 1b a získá se po překrystalování z dioxanu 3,4 gramu, tj. 73 % teorie, bezbarvých krystalů o teplotě tání 257 až 258 °C.

Příklad 7

8-Brom-6-(o-chlorfenyl)-1-[N-methylpiperidyl-(3)]-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepin a jeho hydrochlorid

a) 0,1 mol (37,1 g) 7-brom-5-(o-chlorfenyl)-3H-[2,3-e]thieno-1,4-diazepin-2-thionu se suspenduje ve 300 ml tetrahydrofuranu a zahřívá po dobu 4 hodin pod zpětným chladičem se 16 g hydrazidu kyseliny N-methylpiperidyl-3-karboxylové (o teplotě tání 83 až 85 °C; získán z příslušného esteru reakcí s hydrazinem), přičemž se roztokem neustále prohájí dusík. Po odpaření se odparek rozpustí v methylenchloridu, promyje vodou, odpaří se rozpouštědlo a odparek se přivede ke krystalizaci etherem.


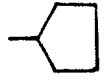

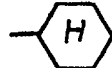
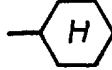
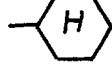
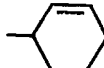
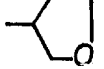
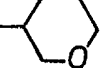

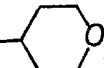
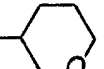
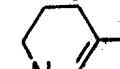
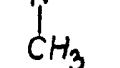


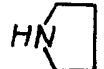
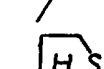
Získá se 42 g, tj. 86 % teorie, 7-brom-5-(o-chlorfenyl)-2-[N-methylpiperidyl-(3)]-karbonylhydrazino-3H-[2,3-e]thieno-1,4-diazepinu o teplotě tání 208 až 209 °C (rozklad).

b) 42 g této sloučeniny se suspenduje ve 1400 ml xylenu a při teplotě 100 až 120 °C se za stálého míchání přidá 100 g silikagelu. Po zahřívání po dobu 1 hodiny za odlučování vody se reakční směs ochladí, odsaje se rozpouštědlo a ze silikagelu se teplým methanolem eluuje titulní sloučenina.

Získá se 16 g bezbarvých krystalů o teplotě tání 240 až 241 °C.

c) 10 g báze se suspenduje ve 20 ml ethanolu a pozvolna se přidá 20 ml ethanolicke kyseliny chlorovodíkové. Přitom vznikne nejprve roztok, potom vykristaluje hydrochlorid. Ten se překrystaluje z ethanolu za pomoci uhlí; jeho teplota tání činí 257 až 258 °C (rozklad).

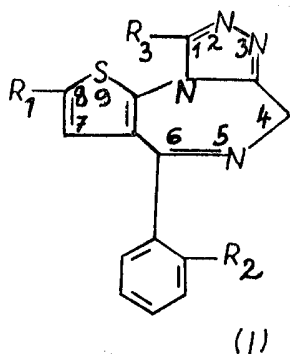
Dále byly podle svrchu popsaného postupu získány konečné produkty, uvedené v následujících příkladech zahrnutých do tabulky.

Příklad č.	R ₁	R ₂	R ₃	Teplota tání °C	Hydrazid vzorce VII °C
8	Br	Cl		212—213	236 (rozklad)
9	Br	Cl	OC ₂ H ₅	144—146	
10	Br	Cl		190—191	110 (rozklad)
11	Br	Cl		192—193	olej. látka
12	Cl	Cl	OCH ₃	160—162	—
13	Cl	Cl		188—189	177 (rozklad)
14	C ₂ H ₅	Cl		128—129	203
15	H	H		178—180	olej. látka
16	H	Cl	OCH ₃	184—185	—
17	C ₂ H ₅	Cl	OCH ₃	olej. látka	—
18	H	H	OCH ₃	167—168	—
19	Br	Cl		145—147	—
20	Br	Cl		190—191	212 (rozklad)
21	Br	Cl		187—188	200 (rozklad)
22	H	H		138—140 (1 mol CH ₃ OH)	—
23	Br	Br		242	—
24	C ₂ H ₅	Cl		174—175	197 (rozklad)
25	Br	Cl		171—180	217—218 (rozklad)
26	Br	Cl		260—262	217 (rozklad)
27	Br	Cl		251—253	196 (rozklad)
28	Br	Cl		223—225	215—220 (rozklad)
29	Br	Cl		187—189	197—198 (rozklad)
30	Br	Cl		231—233	215—218 (rozklad)

Příklad č.	17			18	
	R ₁	R ₂	R ₃	Teplota tání °C	Hydrazid vzorce VII °C
31	Br	Cl		209—211	213 (rozklad)
32	Br	Cl		260—261	204—206
33	H	Cl		98—100	155 (rozklad)
34	C ₂ H ₅	Cl		120—122	165—168 (rozklad)
35	Br	Br	CH ₃	205—206	—
36	Br	F	CH ₃	210	—
37	Br	H	CH ₃	284	—
38	Br	Cl	H	216—218	—
39	Br	Cl	iC ₃ H ₇	203—205	—
40	Br	Br		190—191	200 (rozklad)
41	Br	Br		140—141	172 (rozklad)
42	Br	Cl	CH ₃	211—213	—
43	Br	Cl	OCH ₃	198—200	—
44	Br	Cl	SCH ₃	158—160	—
45	Cl	Cl		191	—

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových substituovaných 6-aryl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepinů obecného vzorce I



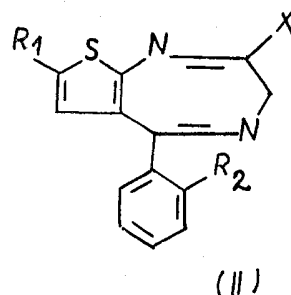
kde

R₁ značí vodíkový, chlorový nebo bromový atom nebo alkylovou skupinu o 1 až 4 uhlíkových atomech,

R₂ znamená vodíkový, fluorový, chlorový nebo bromový atom, nitroskupinu nebo trifluormethylou skupinu a

R₃ představuje alkoxy skupinu nebo alkyl-

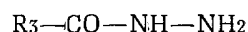
merkaptoskupinu vždy s 1 až 3 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, pěti- nebo šestičlenný nasycený nebo nenasycený kruh obsahující jeden atom kyslíku, jeden atom síry, nebo jeden atom dusíku, přičemž dusíkatý kruh je popřípadě na dusíku substituován methylou skupinou a v případě, že R₁ značí atom bromu, znamená také vodíkový atom nebo alkylovou nebo hydroxyalkylovou skupinu vždy s 1 až 4 uhlíkovými atomy, jakož i jejich fyziologicky neškodných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



kde

R₁ a R₂ mají uvedený význam a

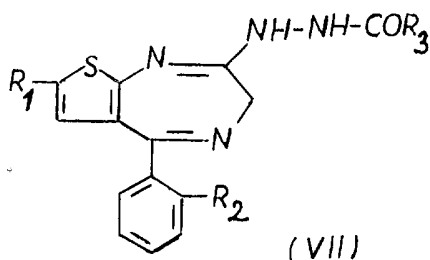
X značí skupinu SH, popřípadě thionoskupinu, která je s ní v tautomerní rovnováze, NH₂, methoxyskupinu nebo methylmerkaptoskupinu, nebo atom halogenu nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



(III),

kde

R₃ má uvedený význam, vzniklý meziprodukt obecného vzorce VII

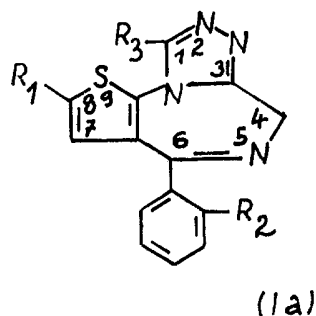


kde

R₁, R₂ a R₃ mají uvedený význam, se izoluje a potom se tento meziprodukt cyklizuje a popřípadě takto získaná sloučenina obecného vzorce I se převede ve fyziologicky neškodnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II, kde R₁, R₂ a X mají význam uvedený v bodě 1, přímo cyklizuje se sloučeninou obecného vzorce III, kde R₃ má význam uvedený v bodě 1, a popřípadě takto získaná sloučenina obecného vzorce I se převede ve fyziologicky neškodnou adiční sůl s kyselinou.

3. Způsob podle bodu 1 pro výrobu nových substituovaných 6-aryl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]1,4-diazepinů obecného vzorce Ia

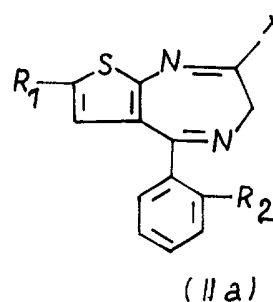


kde

R₁ znamená bromový atom,

R₂ značí fluorový, chlorový nebo bromový atom, nitroskupinu nebo trifluormethyllovou skupinu a

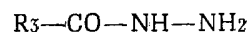
R₃ představuje vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo hydroxyalkylovou skupinu o 1 až 4 uhlíkových atomech, jakož i jejich fyziologicky neškodných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce IIa



kde

R₁ a R₂ mají uvedený význam a

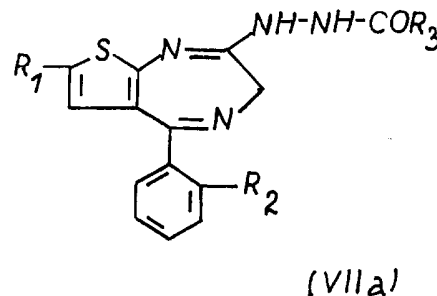
X představuje skupinu SH, popřípadě thionoskupinu, která je s ní v tautomerní rovnováze, NH₂, methoxyskupinu nebo methylmerkaptoskupinu, nebo atom halogenu, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce IIIa



(IIIa),

kde

R₃ má uvedený význam, vzniklý meziprodukt obecného vzorce VIIa

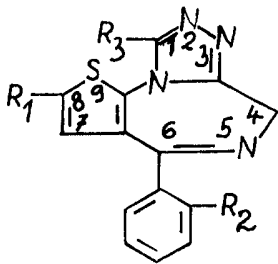


kde

R₁, R₂ a R₃ mají uvedený význam, se izoluje a potom se tento meziprodukt cyklizuje a popřípadě takto získaná sloučenina obecného vzorce Ia se převede ve fyziologicky neškodnou adiční sůl s kyselinou.

4. Způsob podle bodu 3 vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce IIa, kde R_1 , R_2 a X mají význam uvedený v bodě 3, přímo cyklizuje se sloučeninou obecného vzorce IIIa, kde R_3 má význam uvedený v bodě 3, a popřípadě takto získaná sloučenina obecného vzorce Ia se převede ve fyziologicky neškodnou adiční sůl s kyselinou.

5. Způsob podle bodu 1 pro výrobu nových substituovaných 6-aryl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepinů obecného vzorce Ib



(Ib)

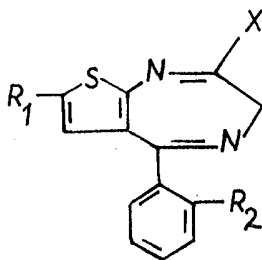
kde

R_1 značí vodíkový, chlorový nebo bromový atom nebo alkylovou skupinu o 1 až 4 uhlíkových atomech,

R_2 znamená vodíkový, fluorový, chlorový nebo bromový atom, nitroskupinu nebo trifluormethylou skupinu a

R_3 znamená přímou nebo rozvětvenou alkoxykupinu nebo alkylmerkaptoskupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, nebo cykloalkylenovou nebo cykloalkoxylovou skupinu se 2 nebo 3 uhlíkovými atomy,

jakož i jejich fyziologicky neškodných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce IIB



(IIb)

kde

R_1 a R_2 mají uvedený význam a

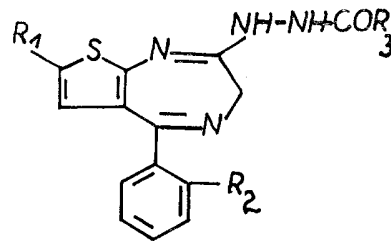
X představuje skupinu SH, popřípadě thioskupinu, která je s ní v tautomerní rovnováze NH_2 , methoxyskupinu nebo methylmerkaptoskupinu nebo atom halogenu, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce IIIb



(IIIb),

kde

R_3 má uvedený význam, vzniklý meziprodukt obecného vzorce VIIb



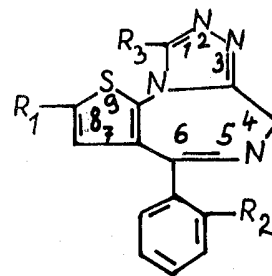
(VIIb)

kde

R_1 , R_2 a R_3 mají uvedený význam, se izoluje a potom se tento meziprodukt cyklizuje a popřípadě takto získaná sloučenina obecného vzorce Ib se převede ve fyziologicky neškodnou adiční sůl s kyselinou.

6. Způsob podle bodu 5 vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce IIB, kde R_1 , R_2 a X mají význam uvedený v bodě 5, přímo cyklizuje se sloučeninou obecného vzorce IIIb, kde R_3 má význam uvedený v bodě 5, a popřípadě takto získaná sloučenina obecného vzorce Ib se převede ve fyziologicky neškodnou adiční sůl s kyselinou.

7. Způsob podle bodu 1 pro výrobu nových substituovaných 6-aryl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]-1,4-diazepinů obecného vzorce Ic



(Ic)

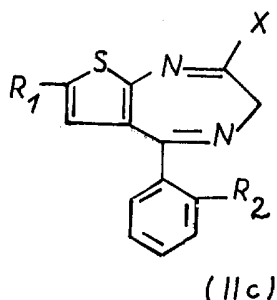
kde

R_1 značí vodíkový, chlorový nebo bromový atom nebo alkylovou skupinu o 1 až 4 uhlíkových atomech,

R_2 znamená vodíkový, fluorový, chlorový nebo bromový atom, nitroskupinu nebo trifluormethylou skupinu a

R_3 představuje pěti- nebo šestičlenný kruh obsahující atom kyslíku, jakož i jejich fyziologicky neškodných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce IIC

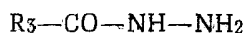
23



kde

R₁ a R₂ mají uvedený význam a

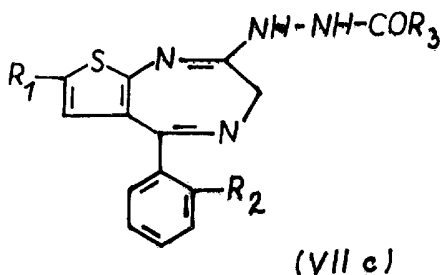
X představuje skupinu SH, popřípadě thionoskupinu, která je s ní v tautomerní rovnováze, NH₂, methoxyskupinu nebo methylmerkaptoskupinu nebo atom halogenu, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce IIIc



(IIIc),

kde

R₃ má uvedený význam, vzniklý meziprodukt obecného vzorce VIIc



kde

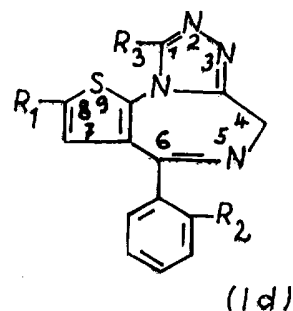
R₁, R₂ a R₃ mají uvedený význam, se izoluje a potom se tento meziprodukt cyklizuje a popřípadě takto získaná sloučenina obecného vzorce Ic se převede ve fyziologicky neškodnou adiční sůl s kyselinou.

8. Způsob podle bodu 7 vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce IIc, kde

R₁, R₂ a X mají význam uvedený v bodě 7, přímo cyklizuje se sloučeninou obecného vzorce IIIc, kde R₃ má význam uvedený v bodě 7, a popřípadě takto získaná sloučenina obecného vzorce Ic se převede ve fyziologicky neškodnou adiční sůl s kyselinou.

9. Způsob podle bodu 1 pro výrobu nových substituovaných 6-aryl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]1,4-diazepinů obecného vzorce Id

24

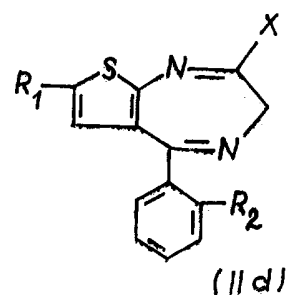


kde

R₁ značí vodíkový, chlorový nebo bromový atom nebo alkylovou skupinu o 1 až 4 uhlíkových atomech,

R₂ znamená vodíkový, fluorový, chlorový nebo bromový atom, nitroskupinu nebo trifluormethylovou skupinu a

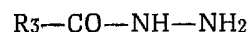
R₃ znamená pěti- nebo šestičlenný nasyčený nebo nenasycený kruh obsahující dusík nebo síru, přičemž dusíkatý kruh je popřípadě na dusíku substituován methylovou skupinou, jakož i jejich fyziologicky neškodných adičních solí s kyselinami u sloučenin, ve kterých R₃ znamená dusíkatý kruh, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce IIc



kde

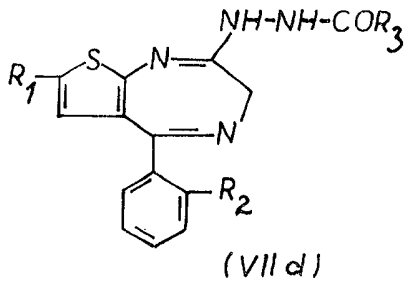
R₁ a R₂ mají uvedený význam a

X představuje skupinu SH, popřípadě thionoskupinu, která je s ní v tautomerní rovnováze, NH₂, methoxyskupinu nebo methylmerkaptoskupinu, nebo atom halogenu, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce IIIc



(IIIId),

R₃ má uvedený význam, vzniklý meziprodukt obecného vzorce VIIc



kde

R₁, R₂ a R₃ mají uvedený význam,

se izoluje a potom se tento meziprodukt cyklizuje a popřípadě takto získaná sloučenina obecného vzorce Id, kde R₃ znamená dusíkatý kruh, se převede ve fyziologicky neškodnou adiční sůl s kyselinou.

10. Způsob podle bodu 9 vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce IId, kde R₁, R₂ a X mají význam uvedený v bodě 9, přímo cyklizuje se sloučeninou obecného vzorce IIId, kde R₃ má význam uvedený v bodě 9, a popřípadě takto získaná sloučenina obecného vzorce Id se převede ve fyziologicky neškodnou adiční sůl s kyselinou.