



SZABADALMI LEÍRÁS

177422

Bejelentés napja: 1976. XI. 3. (DE-927)

Ausztriai elsőbbsége: 1975. XI. 4.
(A 8372/75)

Közzététel napja: 1981. IV. 28.

Megjelent: 1982. IX. 30.

Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 471/14

Feltalálók:

Dr. von Bebenburg Walter, vegyész, Buchschlag, Schulmeyer Norbert, laboráns Mörfelden, dr. Jakovlev Vladimir, zoológus, Maintal, Német Szövetségi Köztársaság

Szabadalmas:

Degussa Aktiengesellschaft, Frankfurt am Main, Német Szövetségi Köztársaság

Eljárás új 6-fenil-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4) diazepinek előállítására

1

2

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű új 6-fenil-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4)-diazepinek és sóik előállítására, ahol az I általános képletben az

R₁ halogénatom vagy 1-4 szénatomszámú alkil-merkaptocsoport,

R₃ hidrogénatom vagy halogénatom, és az

A-B szerkezeti egység $-C(O)-NR_4-$, $-C(SR_5)=N-$, $-C(OR_5)=N-$ vagy $-CR_6=N-$ csoport, ahol az

R₄ hidrogénatom, 2-6 szénatomszámú alkenil-, 3-6 szénatomszámú alkinil-, 1-6 szénatomszámú keto-alkil-, 1-5 szénatomszámú ciano-alkil- vagy 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, amely csoport adott esetben szubsztituensként egy 1-4 szénatomszámú alkoxi- vagy egy di-(1-4 szénatomszámú-alkil)-amino-csoportot tartalmazhat, az

R₅ hidrogénatom vagy 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, az

R₆ hidrogénatom vagy 1-6 szénatomszámú halogénezett alkilcsoport, és

Z nitrogénatomot vagy N→O csoportot jelent, és ahol az R₆ jelentése alkilcsoporttól eltérő, abban az esetben, ha R₁ jelentése klóratom, R₂ hidrogénatom, R₃ hidrogén- vagy halogénatom és Z nitrogénatom,

A halogénatomok közül előnyösek a fluor-, klór-, és a brómatom, különösen a klór- és a

fluoratom, az alkil-, alkenil-, alkinil- és alkilencsoportok egyenes vagy elágazó szénláncot és 1-4 szénatomot tartalmazhatnak, a halogénezett alkilcsoport (R₆) lehet brómozott vagy klórozott 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, különösen brómmetil- vagy klórmetilcsoport. A fenilgyűrű szubsztitúciója esetén előnyösek az orto-helyzetű szubsztituensek. A valamely heteroatomjukon hidrogénatomot viselő származékok tautomer formájukban is előfordulhatnak.

A találmány szerint előállított vegyületek kiváló anxiolitikus, azaz szorongásoldó, illetve szorongás-csökkentő hatásúak. Ez a hatás általában állatkísérletekben közvetlenül nem mérhető. Ugyanakkor az anxiolitikus hatású anyagok egyben antikonvulzív hatásokat is mutattak. Ezért az olyan vegyületek, amelyek az állatkísérletekben kifejezett antikonvulzív hatásokat mutatnak, alkalmasak embereken szorongásoldóként történő alkalmazásra. A vegyületek antikonvulzív hatásának és ilyformán anxiolitikus hatásának kimutatására alkalmas egyik módszer a Cardiazol-sokk-módszer.

Az I. táblázatban megadjuk a találmány szerint előállított vegyületek antikonvulzív hatását, a fent említett módszerrel mérve.

Ugyancsak megadjuk az alábbi táblázatban a találmány szerinti vegyületek ataxiás hatását is. A találmány szerinti vegyületek szorongásoldó szerként történő alkalmazása szempontjából az ataxiás hatásnak a szorongásoldó hatáshoz viszonyított

aránya nagy jelentőségű. Ezen hányadosnak lehetőleg 1-nél nagyobbak kell lennie, mivel az ataxiás hatás nem kívánatos. Ez azt jelenti, hogy egy olyan dózisonál, ahol a vegyületek kifejezett szorongásoldó hatást mutatnak, ataxiás hatás nem, vagy csak kis mértékben léphet fel.

Az ataxiás hatás azt jelenti, hogy a mozgás koordinációjában zavarok állnak be. Ataxia = a mozgáskoordináció zavara.

A vegyületek ataxiás hatását egereken forgórúdas teszttel vizsgáltuk.

Az alábbi táblázatban megadjuk ezenkívül a találmány szerinti vegyületek nyugtató (altatószer) hatását. Anxiolitikus szerként történő használat esetén ugyancsak fontos, hogy a nyugtató hatás és az anxiolitikus hatás aránya szintén 1-nél nagyobb legyen, mivel a nyugtató hatás (fáradtság fellépése) nem kívánatos. Ez azt jelenti, hogy olyan dózisban, ahol kifejezett anxiolitikus hatás lép fel, nyugtató hatás egyáltalán nem, vagy csak kis mértékben legyen jelen. A nyugtató hatást egereken az evipános alvási teszttel állapítottuk meg.

I. táblázat

Példa száma	ED ₅₀ mg/kg per os			Forgórúd/Cardiazol-sokk ED ₅₀ érték-hányados	Evipános alvási teszt/Cardiazol-sokk ED ₅₀ érték-hányados
	Cardiazol-sokk	Forgórúdas teszt	Evipános alvási teszt		
1a	10,5	100	600	9,5	57
1c	0,26	2,5	4,9	9,6	19
1d	3,1	3,4	14,5	1,1	4,7
2	35,5	100	100	2,8	2,8
4a	2,5	6,0	16,8	2,4	6,7
4c	4,3	20	8,8	4,6	2,0
5b	1,4	8,6	60	6,1	43
5c	2,15	53	53	25	25
5d	4,4	19	31	4,3	7,0
5e	4,7	27	18	5,7	8,2
5f	2,2	17	18	7,7	8,2
5g	1,48	3,8	25	2,6	17
5h	8,0	43	26	5,4	3,2
6a	0,26	2,5	4,9	9,6	19
6b	0,43	0,72	1,9	1,7	4,4
6c	2,85	3,3	17	1,2	6,0
7	1,78	6,0	4,35	3,4	2,4
8	2,95	4,95	6,1	1,7	2,1
9	2,63	6,5	16	2,5	6,1

A fent leírt vizsgálatokat az alábbi módszerekkel végeztük:

Cardiazol-sokk-módszer:

A Cardiazol-sokk-vizsgálatot Berger, F.M. és munkatársai: J. Pharmacol. Exper. Therap. 116, 337–342 (1956) módszere szerint végeztük.

Egereken 150 mg/kg dózisú Cardiazol-adagolás szubkután injekció-formában először rövid ideig tartó, majd hosszú ideig tartó, és erős görcsökhöz, majd, ezt követően 10–15 percen belül az állatok elpusztulásához vezet. A találmány szerinti hatóanyagok egy órával a kísérlet előtt történő orális adagolása a Cardiazol 100%-os letális hatását a dózistól függően visszaszorította. Az ED₅₀ értékeket az egyes állatcsoportokban található túlélő állatok %-os arányából grafikusán határoztuk meg. Az ED₅₀ az a dózisérték, melynél a vizsgált állatok 50%-ánál kifejezett antikonvulzív hatás volt észlelhető.

Forgórúdas vizsgálat:

A vizsgálat során először 15 perccel a vizsgálati anyag adagolása után, majd minden 15. percben (az összes vizsgálati idő 120 perc) a vizsgált egereket forgórúdra helyeztük, és az állatokat – melyek 2 percen belül leestek – pozitívként értékeltük. A leeső állatok %-os arányából grafikusán, idő-hatás-görbén ábrázolva megállapítottuk az ED₅₀ értékeket. Az ED₅₀ érték (mg/kg testsúlyban kifejezve) azt a dózist jelenti, melynél a vizsgálati állatok 50%-ánál kifejezett szedatív hatás lépett fel.

Alvást erősítő hatás vizsgálata barbitál (Evipán) alvási vizsgálattal (a vizsgálatot a nyugtató hatás megállapítására használtuk)

Osterloh és munkatársai [Arzneimittel-Forschung 16, 901–910 (1966)] szerint egerekbe intraperitoneálisan 35 mg/kg dózisban hexobarbitál-nátriumot adagoltunk 35 mg/10 ml oldatformában. A dózist

úgy választottuk meg, hogy a kontroll állatok (amelyek csak hexobarbitált és tragantot kaptak) nem aludtak. Egy órával a barbiturát-adagolás előtt az állatoknak a vizsgálandó anyagot orálisan adagoltuk. A vizsgálati anyagot tragantban (0,75%-os oldat, desztillált vízben) szuszpendáltuk és orálisan adagoltuk 10 g egér-testsúlyra 0,3 ml ilyen oldatot alkalmazva. Ezután egy órán keresztül minden 5 percben megállapítottuk az egyes csoportokon belül az alvó állatok számát. Az alvó állatok száma, a csoport tagjai számához viszonyítva, %-ban kifejezve adta a vizsgálati anyag hatását a barbiturát hatás erősítésében. Ezeket az értékeket koordináta-rendszerben (ordináta: hatás %-ban, abszcissa: a leolvasás időpontja) fejeztük ki, és az egyes dózisoknál időgörbét vettünk fel.

A hatás megállapítására az egyes időgörbéket az abszcissa illetve a kontroll-csoport görbéje által határolt területhez viszonyítva planimetriásan értékeltük, és az összfelület (= maximálisan lehetséges hatás) %-ában fejeztük ki. Az így nyert %-os értékek adták az egyes hatóanyag-dózisok hatásértékét.

A kísérlet során nőstény NMRI-egereket használtunk (Ivanovas/Kisslegg), melyek 18–22 g súlyúak voltak. Táplálékként Altromin R-t használtunk. Az állatokat szobahőmérsékleten tartottuk.

A találmány szerinti vegyületek előállítására önmagában ismert módon úgy járhatunk el, hogy

a) a II általános képletű, ahol az R_1 , R_2 , R_3 és Z jelentése a fent megadott, és a

V hidroxil-, merkaptó-, 1–5 szénatomszámú alkoxi-, 1–5 szénatomszámú alkil-merkaptó-, vagy az $-NH-NHR_4$ -csoport, ahol az R_4 jelentése a fent megadott, vegyületeket a III általános képletű, ahol a

W oxigén- vagy kénatom, vagy $(R_5O)_2$ - illetve $(R_5S)_2$ -csoport, és

R_7 és R_8 egymással azonos vagy különböző lehet, és jelentése hidrogénatom, $-NR_4-NH_2$ -csoport, halogénatom, imidazolil-, rövidszénláncú alkoxi- vagy rövidszénláncú alkil-merkaptó-csoport, vagy az

R_7 és R_8 együttes jelentése egy kénatom, és ahol az

R_7 és R_8 egyike egy 1–6 szénatomszámú alkil-, egy 1–6 szénatomszámú halogénezett alkilcsoportot, vagy a $W=C$ szerkezeti egységgel együtt egy $\equiv N \rightarrow O$ csoportot is képezhet, míg a másik a fent megadott, vegyületekkel reagáltatjuk, oldó- vagy szuszpendálószer jelenlétében, vagy anélkül olvadéokban, 20–250 °C hőmérsékleten, vagy

b) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, ahol

R_1 , R_3 és Z a fent megadott, és az A–B szerkezeti egység $-C(O)-NR_4-$, $-C(SR_5)=N-$ vagy $-C(OR_5)=N-$ csoport, ahol R_4 és R_5 jelentése a fent megadott, azonban hidrogénatomtól eltérő,

az olyan I általános képletű vegyületekben, ahol R_1 , R_3 és Z a fent megadott, és az

A–B szerkezeti egység $-C(O)-NH-$ illetve $-C(SH)=N-$ vagy $-C(OH)=N-$ csoportot jelent,

az $-NH$ illetve $-SH$ vagy $-OH$ csoportokra R_4 illetve R_5 csoportot viszünk fel, ahol R_4 és R_5 a fentiekben megadott, azonban hidrogénatomtól eltérő, vagy

c) olyan I általános képletű vegyület előállítására, ahol

R_1 , R_3 és az A–B szerkezeti egység a fent megadott, és

Z nitrogénatomot jelent, egy olyan I általános képletű vegyületet, ahol R_1 , R_3 és az A–B szerkezeti egység a fent megadott, és

Z $\equiv N \rightarrow O$ csoportot jelent, oldó- vagy szuszpendálószer jelenlétében, 0 és 200 °C közötti hőmérsékleten, a periódusos rendszer IV. vagy V. csoportjába tartozó elemet tartalmazó redukálószerrel, vagy dimetil-szulfoxiddal vagy hidrogénnel dezoxigénezünk,

és kívánt esetben egy keletkezett szabad vegyületet valamely sójává alakítunk át.

A találmány szerinti eljárás egyik előnyös kivitelezési változata szerint az a) pontban leírt eljárást olvadátkban vagy valamely oldó- vagy szuszpendálószer jelenlétében, 0 °C és 250 °C közötti, előnyösen 20 °C és 160 °C közötti, vagy 20 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten végezhetjük. Oldószerként vagy szuszpendálószerként szóba jöhet például víz, alifás alkoholok (etanol, butanol, hexanol), dioxán, tetrahidro-furán, cikloalkanolok, éterszerű oldószerek, mint például a dietilén-glikol-dimetil-éter, illetve dietil-éter, amidok, mint pl. N,N,N',N'',N''' -hexametil-foszfor-sav-triamid, dimetil-szulfoxid, dimetil-formamid, ecetsav, kloroform, szénhidrogének, mint pl. toluol, xilol, klórozott szénhidrogének, mint pl. klórbenzol, nitrobenzol vagy a III általános képletű reagens feleslege. Adott esetben kondenzálószerként, mint például polifoszfor-savat, polifoszfor-sav-észtereket, kénsavat, ecetsavat, cink-kloridot, piridint, piridin-sókat vagy tercier aminokat is adunk a reakcióelegyhez. Ha mind az R_6 , mind az R_7 jelentése hidrogénatom akkor végezhetjük az a) pont szerinti eljárást adott esetben vas(III)-klorid-oldat vagy ólom(IV)-acetát jelenlétében is, például etanosos vas(III)-klorid oldatban forralva vagy ólom(IV)-acetát jelenlétében benzolban vagy ecetsavban melegén.

Alkalmazhatjuk a III általános képletű reakciópartnereket feleslegben is.

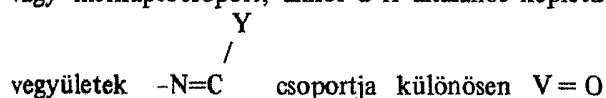
A II általános képletű vegyületek és a III általános képletű vegyületek egymás közötti reakciója adott esetben valamely nyílt szerkezetű, adott esetben kinyerhető köztiterméken keresztül játszódik le.

Ha az a) pont szerinti eljárás során a IIa általános képletű, ahol az R_1 , R_3 , R_4 és Z jelentése a fent megadott, vegyületekből indulunk ki, akkor különösen olyan, III általános képletű vegyületeket használhatunk reakciópartnerként, ahol W a fentiekben megadott, és az R_7 és R_8 egymás között azonos vagy különböző csoport, mégpedig hidrogénatom, halogénatom, imidazolil-,

rövidszénláncú alkoxi- vagy rövidszénláncú alkilmerkaptocsoport, vagy az R_7 és R_8 együttes jelentése egy kénatom, és ahol az R_7 és az R_8 egyike egy 1–6 szénatomszámú alkilcsoportot, vagy a $W=C$ szerkezeti egységgel együtt egy ciano- vagy nitrozocsoportot kepezhet. Ha az R_7 és az R_8 egyike a $W=C$ szerkezeti egységgel nitrozocsoportot képez, akkor nitrozil-vegyületekről, különösen salétromossav-halogenidekről (kloridokról, bromidokról), salétromossav-észterekről (különösen rövidszénláncú alkil-észterekről), valamint salétromossavról, illetve annak anhidridjéről van szó.

Példák az ilyen vegyületekre: ortohangyasav-tri-(1–6 szénatomszámú, különösen 1–4 szénatomszámú)-alkil-észterek, ortoszénsav-tetra-(1–6 szénatomszámú, különösen 1–4 szénatomszámú)-alkil-észterek, 1–5 szénatomszámú, különösen 1–3 szénatomszámú alkil-ecetsav-orto-(1–4 szénatomszámú)-alkil-észterek, (halogénezett 1–5 szénatomszámú, különösen 1–3 szénatomszámú)-alkil-ecetsav-orto-(1–4 szénatomszámú)-alkil-észterek (ahol a halogénatom klór- vagy brómatom és különösen α -helyzetben van), széndiszulfid, N,N-karbonil-dimidazol, salétromossav, illetve ennek alkálifém-sói, illetve anhidridje.

Ha olyan, II általános képletű vegyületekből indulunk ki, amelyekben a V jelentése hidroxil- vagy merkaptocsoport, akkor a II általános képletű



esetében főleg a IV általános részképlettel leírható tautomer formában van. Természetesen V egyéb jelentése mellett (V = aminocsoport) is létezhetnek a megfelelő tautomer formák, és fellelphetnek tautomer egyensúlyok. A találmány szerinti eljárás alapjául szolgáló reakció szempontjából ennek nincs jelentősége.

Rövidszénláncú alkil-merkaptocsoportként a V előnyösen metiltio- vagy etiltio-, illetve metoxi- vagy etoxicsoport lehet. Bizonyos szubsztituensek aktiválhatják ezeket a csoportokat. Ilyen aktiváló hatású csoportok például az orto- vagy para-nitro-benziltio- illetve az orto- vagy para-nitro-benziloxi-csoport.

Ha a V jelentése nem az $-\text{NH}-\text{NHR}_4$ -csoport, hanem a fent megadottak közül valamely más csoport, akkor III általános képletű vegyületekként a $\text{H}_2\text{N}-\text{NR}_4-\text{COR}$ általános képletű, ahol az R előnyösen hidrogénatom, 1–6 szénatomszámú alkil-, 1–6 szénatomszámú alkoxi- vagy 1–6 szénatomszámú alkil-merkaptocsoport, hidrazin-származékok jöhetnek számításba.

b) eljárás

A találmány szerinti eljárás egy másik előnyös kivitelezési változata szerint, alkilezés útján vihetjük be az R_4 és R_5 csoportokat olyan I általános képletű vegyületekbe, amelyekben az R_4 és/vagy R_5 jelentése hidrogénatom és a többi jelölés jelentése a fent megadott.

Önmagában ismert módon végezzük ezeket az alkilezéseket. Alkilezőszerként például a következő

szereket használhatjuk: $R_4\text{Hal}$, ArSO_2OR_4 és $\text{SO}_2(\text{OR}_4)_2$ általános képletű észterek, ahol a Hal jelentése valamely hidrogénatom (különösen klór-, bróm- vagy jódatom), Ar valamely aromás csoport, mint például egy, adott esetben egy vagy több rövidszénláncú alkilcsoporttal szubsztituált fenil- vagy naftilcsoport és R_4 valamely 1–4 szénatomszámú alkilcsoport, vagy jelentése a hidrogénatom kivételével azonos az R_4 -csoportra fent megadottal. Ilyenek például a p-toluol-szulfonsav-(1–4 szénatomszámú)-alkil-észterek, a di-(rövid, 1–4 szénatomot tartalmazó szénláncú)-alkil-szulfátok és hasonló. Adott esetben a szokásos savmegkötőszerek valamelyikének, mint például alkálifém-karbonátoknak, piridinnek, vagy valamely más szokásos tercier aminnak a jelenlétében, 0°C és 150°C közötti hőmérsékleten, semleges oldószerekben, mint például alkoholokban, dioxánban, dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban, aromás szénhidrogénekben, mint például benzolban, toluolban, vagy acetonban végezzük az alkilezési reakciót.

Az alkilezésnél adott esetben úgy is eljárhatunk, hogy először előállítjuk az alkilezni kívánt vegyület valamely alkálifém-származékát oly módon, hogy valamely semleges oldószerben, mint például dioxánban, dimetil-formamidban, benzolban vagy toluolban, 0°C és 150°C közötti hőmérsékleten valamely alkálifémmel, alkálifém-hidriddel vagy alkálifém-amiddal (különösen nátriummal vagy nátriumvegyületekkel) reagáltatjuk a kiindulási anyagokat, majd hozzáadjuk az alkilezőszert (például olyan esetekben, amikor R_2 helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületekből indulunk ki).

c) eljárás

A találmány c) pontja szerinti eljárás egyik előnyös kivitelezési változata szerint például semleges oldószerekben, mint például dioxánban, dimetil-formamidban, dietil-éterben, tetrahydro-furánban, kloroformban, aromás szénhidrogénekben vagy alkoholokban, katalitikus hidrogénezéssel (nemesfém- vagy nikkel-katalizátorok, például Raney-nikkel, platina, palládium), fémhidridekkel, komplex alkálifém-hidridekkel (például nátrium-bórhidriddel, lítium-alumínium-hidriddel, a lítium-alumínium-hidrid alkoxi-származékaival), naszcens hidrogénnel (vas/ecetsav, cink/sósav, alumínium/kálium-hidroxid vagy alumínium/higany/víz), a periódusos rendszer IV vagy V csoportja elemeinek redukáló hatású vegyületeivel (például titán-trikloriddal, foszfor-trikloriddal, foszforossav-észterekkel, különösen a rövidszénláncú alkil-észterekkel) vagy dimetil-szulfoxiddal végezzük ezt a redukciót. Az utolsóként említett redukálószerek különösen alkalmasak arra, hogy N-oxidokat ($Z = \equiv\text{N}\rightarrow\text{O}$) olyan I általános képletű, megfelelő vegyületekké redukáljunk, amelyekben a Z jelentése nitrogénatom. Oldószerként különösen dioxánt, benzolt vagy toluolt használhatunk, és előnyösen 50°C és 150°C közötti hőmérsékleten végezzük a reakciót. Például katalitikus hidrogénezéssel ugyancsak elvégezhetjük az N-oxidok redukcióját.

A találmány c) pontja szerinti eljárás általában 0 °C és 200 °C közötti, előnyösen 20 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten végezzük. Adott esetben nyomás alatt is végezhetjük a reakciókat (például maximum 50 atm túlnyomás mellett).

A bázikus jellegű I általános képletű vegyületeket önmagában ismert módon alakíthatjuk át savaddíciós sóikká. Ezen sók anionjaiként az ismert és gyógyászatilag alkalmazható savak anionjai jöhetnek számításba. Ilyen savak például: kénsav, foszforsav, halogén-hidrogénsavak, etiléndiamin-tetraecetsav, szulfaminsav, benzol-szulfonsav, p-toluol-szulfonsav, kámfor-szulfonsav, metán-szulfonsav, guajazulén-szulfonsav, maleinsav, fumársav, borostyánkősav, borkősav, tejsav, aszkorbinsav, glikolsav, szalicilsav, ecetsav, propionsav, glükonsav, benzoecetsav, citromsav, acetamino-ecetsav, oxi-etánszulfonsav.

A savas jellegű csoportokat tartalmazó I általános képletű vegyületeket a szokásos módon ezek alkálifém-ammónium- vagy szubsztituált ammónium-sójává alakíthatjuk át. Szubsztituált ammóniumsóként különösen a következők jöhetnek számításba: tercier alkilaminok, rövidszénláncú amino-alkoholok, valamint bisz- és trisz-(hidroxi-alkil)-aminok (mindezen esetekben 1–6 szénatomszámú alkilcsoportokkal), mint például trietil-amin, amino-etanol és di-(hidroxi-etil)-amin.

A sókból a szokásos módon újra felszabadíthatjuk a vegyületeket például oly módon, hogy az adott sónak valamely szerves oldószerezrel, mint például alkoholokkal (metanollal) készült oldatát nátrium-karbonáttal vagy nátrium-hidroxiddal kezeljük.

Az I általános képletű vegyületek különböző tautomer formákban létezhetnek, és ilyenkor teljesen vagy részben a lehetséges tautomer formák egyikében lehetnek jelen. Az ezen vegyületekkel végzett munkák, valamint tárolásuk során általában egyensúly alakul ki az egyes tautomer formák között.

Asszimétrikus szénatomokat tartalmazó I általános képletű vegyületek általában racémátok formájában keletkeznek, ezeket önmagában ismert módon, például valamely optikailag aktív sav segítségével az optikai izomerekké választjuk szét. Lehetséges azonban már eleve optikailag aktív kiindulási anyagból kiindulni, és ilyenkor a végterméket is a megfelelő optikailag aktív, illetve diasztereomer formában nyerjük. Az optikai izomerek előállítása illetve az azokkal végzett reakciók nem képezik a találmány tárgyát.

A találmány szerinti új vegyületekből gyógyászati készítményeket állíthatunk elő. A gyógyászati készítményekben, illetve gyógyszerekben egy vagy több, a találmány szerinti vegyület lehet. A gyógyászati készítmények előállításához a szokásos hordozó- és segédanyagokat használhatjuk. Enterálisan (az emésztőrendszeren át), parenterálisan (nem az emésztőrendszeren át), orálisan (szájon át) vagy perlingválisan (a nyelven keresztül) adagolhatjuk a gyógyszereket. Így például adhatunk tablettákat, kapszulákat, pirulákat, drasztákat, kúpokat, kenőcsöket, zseléket, krémeket, porokat, folyékony gyógyszerformákat, hintőporokat vagy aeroszolókat.

Folyékony gyógyszerformákként például a következők jöhetnek számításba: olajos vagy vizes oldatok, szuszpenziók, emulziók, injektálható (befecskendezhető) vizes és olajos oldatok vagy szuszpenziók.

Például olyan I általános képletű vegyületek jöhetnek szóba, amelyekben az R₁–R₆ valamint Z és az A–B szerkezeti elem jelentése a következő:

- 10 R₁ klór-, bróm-, fluor-, de különösen klóratom, metil-merkaptó-csoport,
R₃ hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom, előnyösen az orto-helyzetben, és különösen hidrogén-, klór- vagy fluoratom,
15 R₄ hidrogénatom, 1–4 szénatomszámú alkil-, 2–4 szénatomszámú alkenilcsoport, és különösen metil-, izopropil-, allil- vagy 2-butenil-csoport, vagy valamely dialkil-aminoetil-, dialkil-amino-propil- vagy dialkil-amino-izopropil-csoport, ahol az alkilcsoportok 1–4 szénatomot tartalmaznak, és különösen hidrogénatom,
20 R₅ hidrogénatom vagy egy 1–4 szénatomszámú alkilcsoport, és különösen hidrogénatom vagy metilcsoport,
25 R₆ hidrogénatom
A–B –CH=N–, –O(O)–NH–csoport, a –CO–NR₄– általános képletű csoport, ahol az R₄ jelentése a fent megadott, és különösen CH=N–, –C(SCH₃)=N– vagy –C(OH)=N–csoport, és
30 ≡Z nitrogénatom vagy ≡N→O csoport, és különösen nitrogénatom.

Különösen előnyös hatásai vannak azoknak a 35 vegyületeknek, ahol az R₁ klór-, bróm- vagy fluoratom, vagy valamely 1–4 szénatomszámú alkil-merkaptó-csoport (különösen metil-merkaptó-csoport), R₃ hidrogén- vagy klóratom, A–B –CR₆=N–csoport (ahol az R₆ különösen hidrogénatom, metil-, etil-, propil-, butil-, izobutil- vagy tercier-butil-csoport) és nitrogénatom.

A II általános képletű, ahol az R₁ halogénatom és az R₄ hidrogénatom, alkil-, alkenil-, vagy dialkil-amino-alkil-csoport, kiindulási vegyületek például a 2 259 471 és 2 419 386 számú NSZK-beli nyilvánossághozatali iratból ismertek.

A találmány szerinti eljárás egyik előnyös kivitelezési változata szerint ettől függetlenül valamennyi II általános képletű anyagot például a 40 következőképpen állíthatjuk elő:

A találmány szerinti vegyületek előállításához szükséges, V általános képletű, ahol R₁ halogénatom vagy adott esetben szubsztituált aminocsoport és az R₃ jelentése az I általános képletű 45 vegyületeknél fent megadott, alapvegyületeket a 2 259 471 sz. (21. oldaltól) és a 2 419 386 sz. (24. oldaltól) NSZK-beli nyilvánossághozatali iratban írták le.

R₁ helyén halogénatomot, különösen klór- vagy 60 brómatomot tartalmazó ilyen, V általános képletű vegyületekből, alkálifém-szulfhidridekkel reagáltatva, R₁ helyén merkaptocsoportot tartalmazó V általános képletű vegyületeket állíthatunk elő. Általában alkoholokban (metanolban, etanolban), adott esetben a bázikus reakciópartner feleslege jelenlé-

tében, 0 °C és 250 °C közötti hőmérsékleten végezzük ezeket a reakciókat.

Az R₁ helyén alkil-merkaptocsoportokat tartalmazó ilyen vegyületeket azután a szokásos alkilezési reakciók útján nyerhetjük az R₁-ként merkaptocsoportot tartalmazó V általános képletű vegyületekből.

A fent leírt reakciókat a következő példákkal szemléltetjük:

2-Benzoil-3-nitro-6-merkaptopiridin

200 g 2-benzoil-3-nitro-6-klór-piridin és 1 liter etanol elegyéhez keverés közben, részletekben hozzáadunk 120 g nátrium-hidrogén-szulfid-monohidrátot. Az elegy 55 °C-ra melegszik. A beadagolás után 1 órán át forraljuk az elegyet, megsűrjük a nyert oldatot, majd ecetsavval megsavanyítjuk. Víz hozzáadására a termék kikristályosodik. Híg nátriumhidroxid-oldatban feloldjuk a nyerstermékét, az oldatot megsűrjük, és ecetsavval megint kicsapjuk a merkaptovegyületet. Termelés: 140 g, op.: 110–115 °C (bomlik).

2-Benzoil-3-nitro-6-metil-merkaptopiridin

45 g nátrium-hidroxid 2,5 liter vízzel készült oldatában feloldunk 150 g 2-benzoil-3-nitro-6-merkaptopiridint, és 35 °C-on, keverés közben az oldathoz csepegtetünk 90 ml dimetil-szulfátot. Utána még egy órán át 40 °C-on keverjük az elegyet. Lehűlés után kiszűrjük a kivált kristályokat, és 1,8 liter metanolból átkristályosítjuk. Termelés: 144 g, op.: 110–112 °C.

Ezután az ily módon nyert vegyületek 3-as helyzetben lévő nitrocsoportját például katalitikusan hidrogénezzve (palládiummal, platinával, Raney-nikkellel, alkoholokban, dioxánban, tetrahidro-furánban, 0 °C és 60 °C közötti hőmérsékleten, 1–50 atm túlnyomás mellett) vagy kémiai úton, lítium-alumínium-hidriddel vagy alumínium-higany-víz rendszerrel dietil-éterben, dioxánban, tetrahidro-furánban, 0 °C és 60 °C közötti hőmérsékleten aminocsoporttá redukáljuk. Ha a redukálendő vegyületek kénatomot is tartalmaznak, akkor ajánlatos például dioxánban vagy etanolban, Raney-nikkel jelenlétében hidrogénezzve, vagy titán-trikloriddal vagy ón(II)-kloriddal redukálni a nitrocsoportot.

A fent leírt módon nyert VI általános képletű, ahol az R₁ és R₃ jelentése az I általános képletű vegyületeknél megadott, vegyületekből a 2 259 471 vagy 2 419 386 számú NSZK-beli nyilvánossághozatali iratban leírt eljárás szerint nyerhetjük a megfelelő (a 7-es helyzetben az R₁-csoporttal, és a fenilgyűrűn az R₃-csoporttal szubsztituált) 1,2-dihidro-3H-pirido[2,3-f](1,4)diazepin-2-onokat, illetve ezek 4-N-oxidjait (II általános képlet, ahol a V jelentése hidroxilcsoport, tautomer forma). Ugyancsak a fenti említett nyilvánossághozatali iratokban leírt módszerekkel alakíthatjuk át az ily módon nyert vegyületeket V-ként más csoportokat tartalmazó származékokká, vagy N-oxidokká, és hasíthatjuk le az oxigénatomot az utóbbiak nitrogénatomjáról. Az ily módon nyert 1,2-dihidro-3H-

pirido[2,3-f](1,4)diazepin-2-onokat, illetve ezek N-oxidjait ezután a következő módon alakítjuk át a VII általános képletű, ahol R₁, R₃ és Z jelentése a fent megadott és X jelentése merkaptocsoport.

X helyén merkaptocsoportot tartalmazó VII általános képletű vegyületeket oly módon nyerhetünk, hogy például foszfor-pentaszulfiddal, semleges oldószerekben, mint például benzolban, toluolban, dioxánban, piridinben vagy klórozott szénhidrogénekben, 0 °C és 150 °C közötti hőmérsékleten reagáltatunk megfelelő 1,2-dihidro-3H-pirido[2,3-f](1,4)diazepin-2-onokat.

V helyén alkoxi- vagy alkil-merkaptocsoportot tartalmazó II általános képletű kiindulási anyagokhoz oly módon juthatunk, hogy V-ként hidroxil-, merkaptocsoportot tartalmazó II általános képletű vegyületeket vagy ezek tautomer formáját először alkálifém-sóvá alakítjuk, majd ez utóbbiakat a szokásos módon alkilezzük.

X helyén alkil-amino-csoportot (illetve alkil-iminocsoportot) tartalmazó VII általános képletű vegyületekből nitrozálás útján az X helyén –N(NO)–alkil csoportot tartalmazó VII általános képletű vegyületekhez juthatunk. A nitrozálás úgy játszódik le, hogy a megfelelő 2-(1–4 szénatomszámú alkil)-amino-5-fenil-6-aza-3H-1,4-benzodiazepin-2-ont a szekunder aminok nitrozálásánál szokásos módon salétromossavval kezeljük. Például a következőképpen hajtunk végre egy nitrozálást:

190 ml ecetsavban feloldunk 26 g 2-metil-amino-5-(o-klór-fenil)-6-aza-7-klór-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxidot, majd 20 °C-on, keverés közben, részletekben hozzáadunk 8,5 g nátrium-nitritet. 1 órán át keverjük, majd 600 ml vízzel hígítjuk a reakcióelegyet, ekkor a 2-(N-nitroso-metil-amino)-5-(o-klór-fenil)-6-aza-7-klór-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxid kikristályosodik. Kiszűrjük, majd vízzel és kevés alkohollal kimossuk a terméket, ami elég tiszta a további reakciókhoz. (Termelés: 25 g, op.: 196–198 °C).

Oly módon is előállíthatjuk a fent említett, X helyén alkil-amino-csoportot tartalmazó VII általános képletű vegyületeket, hogy titán-tetraklorid jelenlétében valamely 1–4 szénatomszámú alkil-aminnal (metil-amin, etil-amin, propil-amin, butil-amin) reagáltatjuk a megfelelő 6-aza-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ont. Például a következőképpen nyerhetünk 2-metil-amino-5-(o-klór-fenil)-6-aza-7-klór-3H-1,4-benzodiazepin-2-ont:

6,1 g 5-(o-klór-fenil)-6-aza-7-klór-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-on és 50 ml toluol elegyéhez 3,1 g metil-amint adunk, majd jeges hűtés mellett, 5 °C és 15 °C közötti hőmérsékleten hozzácsepegtetünk 1,3 ml titán-tetrakloridot. 2 órán át 20 °C-on, majd 3 órán át 90 °C-on keverjük az elegyet. Lehűlés után a termék kikristályosodik. Etanolból kristályosítjuk át. (Termelés: 6 g, op.: 228–230 °C).

Ezután a fent leírt módon nitrozálhatjuk ezt a vegyületet.

A VII általános képletű, ahol R₁, R₃ és Z jelentése a fent megadott és X jelentése merkaptocsoport, ahol az Alkil valamely 1–4 szénatomszámú alkilcsoport, vegyületekből például oly módon juthatunk a V helyén

–NH–NHR₄–csoportot tartalmazó II általános képletű kiindulási anyagokhoz, hogy valamely H₂N–NHR₄ általános képletű, ahol az R₄ jelentése a fent megadott, hidrazin-származékkal reagáltatjuk a VII általános képletű vegyületeket. Poláros oldószerekben, mint például vízben, metanolban, etanolban, dimetil-szulfoxidban, dimetil-formamidban, dioxánban, piridinben, tercier aminokban, vagy ilyen oldószerek elegyeiben, vagy akár a hidrazin-származék főlöségében mint oldószerekben végezzük ezt a reakciót. Például 0 °C és 150 °C közötti hőmérsékleten dolgozhatunk.

A V helyén –NH–NHR₄–csoportot tartalmazó II általános képletű vegyületeket ezenkívül úgy is előállíthatjuk, hogy a fent megadott reakciókörülmények között a VIII általános képletű, ahol R₁, R₃ és Z jelentése a fent megadott, vegyületeket a H₂N–NHR₄ általános képletű, ahol R₄ jelentése a fent megadott, hidrazin-származékokkal reagáltatjuk.

Eljárhatunk azonban oly módon is, hogy először valamely 1–4 szénatomszámú alkil-aminnal reagáltatjuk a VIII általános képletű vegyületeket, ekkor a VII általános képletű, ahol az R₁, R₂ és R₃ jelentése a fent megadott, Z jelentése ≡N→O és X egy 1–4 szénatomszámú alkil-amino-csoportot jelent, vegyületek keletkezhetnek, például a következők szerint:

1,6 liter metanol és 300 g metil-amin elegyéhez keverés közben, szobahőmérsékleten 187 g 2-klór-metil-4-(o-klór-fenil)-5-aza-6-klór-kinazolin-3-oxidot adagolunk. A nitrozovegyület gázfejlődés közben beoldódik. A termék, a 2-metil-amino-5-(o-klór-fenil)-7-klór-3H-pirido[2,3-f](1,4) diazepin-4-oxid hamarosan elkezd kristályosodni. Kiszűrjük a terméket, amely analitikai tisztaságú. (Termelés: 159 g, op.: 242–244 °C.)

Az ily módon nyert 2-alkil-amino-3H-pirido[2,3-f](1,4) diazepin-4-oxidokat adott esetben tovább alakíthatjuk, például lehasíthatjuk az N-oxid-csoportról az oxigénatomot (lásd később), majd a fent megadott módon nitrozálhatjuk, végül reagáltathatjuk a megfelelő hidrazin-származékkal. Például a következőkben megadottal analóg módon végeztük ezt az átalakítást:

150 ml hidrazin-hidrát (100%-os) és 1000 ml metanol elegyéhez keverés és hűtés közben, félóra alatt, részletekben beadagolunk 107 g 2-(N-nitrozometil-amino)-5-(o-klór-fenil)-7-klór-3H-pirido[2,3-f](1,4) diazepin-4-oxidot. A reakció terméke a 2-hidrazino-5-(o-klór-fenil)-7-klór-3H-pirido[2,3-f](1,4) diazepin-4-oxid hamarosan kezd kikristályosodni. 2 órás keverés után kiszűrjük a terméket, kétszer metanollal, majd kevés dietil-észterrel kimossuk. A nyert anyag kellően tiszta a további reakciókhoz.

A következő módon állíthatjuk elő a VIII általános képletű vegyületeket:

A VI általános képletű, ahol R₁ és R₃ jelentése a fent megadott, vegyületek 3-as helyzetű amino-csoportját valamely oldó- vagy szuszpendálószerben, 20 °C és 150 °C közötti hőmérsékleten, adott esetben valamely savmegkötőszer jelenlétében, a Hal-CO-CH₂-Hal általános képletű, ahol a Hal klór- vagy brómatom, vegyületekkel acilezzük. Poláros oldószerekben (alkoholokban, dioxánban, piridin-

ben), például 20 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten hidroxil-aminnal reagáltatva az ily módon nyert vegyületeket, a IX általános képletű, ahol R₁ és R₃ jelentése a fent megadott, és Hal klór- vagy brómatom, vegyületeket nyerjük. Ezután víz hasítása útján ciklizáljuk a IX általános képletű vegyületeket. Például poláros oldószerekben, mint például ecetsavban, ecetsav-anhidridben, dimetil-szulfoxidban, alkoholokban, vagy polifoszforsavban, adott esetben savas katalizátorok (például sósav, kénsav, toluol-szulfonsav) jelenlétében, előnyösen 0 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten végezzük ezt a vízhasítási reakciót. Például a következők szerint járhatunk el:

1000 ml tömény kénsavban szobahőmérsékleten, keverés közben feloldunk 185 g nyers 2-(o-klór-benzoil-oximino)-3-klór-acetil-amino-6-klór-piridint. Éjszakán át állni hagyjuk az elegyet, majd másnap keverés közben 1 kg darabos jégre öntjük. Kiszűrjük a lassan kikristályosodó 2-klór-metil-4-(o-klór-fenil)-5-aza-6-klór-kinazolin-3-oxidot, majd vízzel alaposan kimossuk. (Kitermelés: 110 g.) A nyert anyag elég tiszta a további reakciókhoz. Ily módon Z helyén ≡N→O csoportot tartalmazó VIII általános képletű vegyületeket nyerünk. Ezekből kiindulva oly módon juthatunk a Z helyén nitrogénatomot tartalmazó megfelelő vegyületekhez, hogy az N-oxidról a szokásos módon lehasítjuk az oxigénatomot. Például a 2 259 471 számú (15. oldal, 14. példa), vagy a 2 419 386 számú (15. oldal) NSZK-beli nyilvánossághozatali iratban leírttal analóg módon végezzük az oxigénatom lehasítását.

Ezenkívül oly módon is előállíthatunk V-ként –NH–NHR₄–csoportot tartalmazó II általános képletű kiindulási anyagokat, hogy a V helyén –NH–NH₂–csoportot tartalmazó II általános képletű vegyületeket, ahol a többi jelölés jelentése a fent megadott, az R₄X, illetve R₂·X általános képletű, ahol az X klór-, bróm- vagy jódatom, vagy a –COHal általános képletű csoport (Hal = klór- vagy brómatom), vagy a –CO–OAlkilcsoport, ahol az Alkil rövidszénláncú alkilcsoport, vagy a –CO–OAr–csoport, ahol az Ar valamely adott esetben szubsztituált benzil- vagy fenilcsoport, vagy a –CO–OAcil-csoport, ahol az Acil valamely 2–6 szénatomszámú alifás acilcsoport, vagy a –CO–NHR', ahol az R' hidrogénatom, acil-, különösen acetilcsoport, nitro- vagy az ArSO₂O– csoport, ahol az Ar aromás csoport, különösen egy adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal szubsztituált fenil-, vagy naftilcsoport, vagy –O–(SO₂)_{1/2}–csoport vagy –CH=CO–csoport, vagy –N=CO–csoport, és az R₄ jelentése hidrogénatom kivételével az I általános képletű vegyületekre fent megadottal azonos lehet, és R₂' jelentése valamely 2–6 szénatomszámú acil- vagy valamely 1–6 szénatomszámú alkilcsoport, vegyületekkel reagáltatjuk, és adott esetben az ily módon nyert termékekről egy vagy több acilcsoportot megint lehasítunk.

Például semleges oldó-, illetve szuszpendálószerben, mint például dioxánban, dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban, benzolban, toluolban, alkoholokban, tetrahydro-furánban, piridinben, szul-

folánban, N-metil-pirrolidonban, szén-tetrakloridban, tercier aminokban vagy acetoneban, 0 °C és 200 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 0 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten végezzük ezeket a reakciókat. Alkalmazhatjuk természetesen ezeknek az oldószereknek elegyeit is. Néhány esetben a víz és az ecetsav is megfelel erre a célra. Adott esetben a szokásos savmegkötő szerek, mint például alkálifém-karbonátok, alkálifém-hidroxidok, alkálifém-hidrogén-karbonátok, tercier aminok (triethyl-amin, tributyl-amin, dimethyl-anilin), piridin-származékok jelenlétében dolgozunk.

Vezethetjük a reakciót a megfelelő alkálifém-származékokon át is. Ilyen esetekben először alkálifém-hidridek, alkálifém-amidok vagy alkálifém-alkoholátok (nátrium-hidrid, nátrium-amid, kálium-tercier-butylát) segítségével, 0 °C és 150 °C közötti hőmérsékleten, valamely semleges oldószerekben, mint például dioxánban, dimethyl-formamidban, benzolban, toluolban, toluolt tartalmazó elegyekben, vagy akár például toluol és kevés (0,1–0,5%) dimethyl-formamid elegyében, előállíthatjuk a megfelelő alkálifém-származékokat, majd ezután adjuk hozzá az elegyhez az alkilező, illetve acilező reakciópartner (különösen alkil-halogenideket, sav-halogenideket, dialkyl-szulfátokat).

Adott esetben az ily módon nyert vegyületekről megint lehasíthatunk egy vagy több acilcsoportot, például oly módon, hogy híg savakkal vagy bázikus anyagokkal (kálium-karbonát, nátrium-karbonát, vizes lúgosoldatok, alkoholos lúgosoldatok, ammónia) szobahőmérsékleten vagy rövid ideig tartó forrással hidrolizáljuk az acilezett vegyületeket. Például a következő oldó- illetve szuszpendálószer-ek jöhetnek erre a célra számításba: víz, rövidszén-láncú alifás alkoholok, gyűrűs éterek, mint például dioxán vagy tetrahydro-furán, alifás éterek, dimethyl-formamid stb., valamint ezen oldószerek elegyei.

A nitrogénatomhoz kapcsolódó oxigénatom lehasítása útján az Z csoportként $\equiv N \rightarrow O$ csoportot tartalmazó II általános képletű vegyületekből is előállíthatunk Z helyén nitrogénatomot tartalmazó II általános képletű vegyületeket. Katalitikus hidrogénezéssel vagy kémiai oxigénlevonás útján végezzük ezt a műveletet. Például olyan oldószerekben, mint a dioxán, kloroform, aromás szénhidrogének, dimethyl-formamid, etil-acetát stb. dolgozhatunk. A katalitikus hidrogénezés katalizátoraként például a szokásos hidrogénező fémkatalizátorokat, különösen a nemesfém-katalizátorokat használhatjuk (csontszénés palládium, platina-katalizátorok, Raney-nikkel). A hidrogénezés céljára oldószerként szóba jöhetnek a rövidszénláncú alkoholok is. Adott esetben akár 1–50 att túlnyomás mellett is dolgozhatunk. A kémiai oxigénlevonás céljaira előnyösen titán-dikloridot, foszfor-trikloridot, foszforosav-észtereket vagy dimethyl-szulfoxidot használunk a fent említett oldószerek, és különösen dioxán, benzol vagy toluol jelenlétében. Általában 0 °C és 200 °C közötti, előnyösen 0 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten végezzük az oxigénlevonást.

A találmány szerinti eljárást a továbbiakban, a találmány oltalmi körének szűkítése nélkül, példákkal szemléltetjük.

1a. példa

6-(o-Klór-fenil)-8-klór-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4) diazepin-5-oxid (X képlet)

5

7 g 2-hidrazino-5-(o-klór-fenil)-7-klór-3H-pirido[2,3-f](1,4) diazepin-4-oxid, 100 ml etanol, 0,5 g p-toluol-szulfonsav és 5 ml ortohangyasav-triethyl-észter elegyét félórán át forraljuk. Lehűlés után kiszűrjük a kivált kristályokat, és etanollal kimossuk. A termék analitikailag tiszta. Kitermelés: 6,5 g, op.: 242–244 °C.

10

15 1b. példa

6-Fenil-8-klór-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4) diazepin-5-oxid (X képlet), de a fenilgyűrűn nincs klóratom)

20

47 g 2-hidrazino-5-fenil-7-klór-3H-pirido[2,3-f](1,4) diazepin-4-oxidot, 35 ml ortohangyasav-triethyl-észter és 2 g p-toluol-szulfonsavat 400 ml etanolban 1 órán át forralunk. Lehűlés után kiszűrjük, majd dimethyl-formamid és alkohol elegyből átkristályosítjuk a terméket. Op.: 244–246 °C (bomlik), kitermelés: 40 g.

25

1c. példa

6-(o-Klór-fenil)-8-klór-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4) diazepin (X képlet),

de $\equiv N \rightarrow O$ helyett $\equiv N$)

30

5 g 2-hidrazino-5-(o-klór-fenil)-7-klór-3H-pirido[2,3-f](1,4) diazepin, 80 ml etanol, 0,5 g p-toluol-szulfonsav és 5 ml ortohangyasav-triethyl-észter elegyét 1 órán át forraljuk. Lehűléskor kikristályosodik a termék, kiszűrjük, etanollal és diethyl-éterrel kimossuk. Op.: 247–248 °C, kitermelés: 2 g.

35

1d. példa

6-Fenil-8-bróm-4H-s-triazolo[3,4-a]pirido[2,3-f](1,4) diazepin (XI képlet)

45

15 g 2-hidrazino-5-fenil-7-bróm-3H-pirido[2,3-f](1,4) diazepin, 15 ml ortohangyasav-triethyl-észter, 0,3 g p-toluol-szulfonsav és 150 ml etanol elegyét félórán át forraljuk. Forrón megszűrjük az oldatot, és ledesztilláljuk az oldószert a szűrletről. Metanolból átkristályosítjuk a maradékot. Op.: 224–226 °C, kitermelés: 11 g.

50

55

2. példa

1-Oxo-6-(o-klór-fenil)-8-klór-1,2-dihidro-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4) diazepin-5-oxid (XII képlet)

50 g 2-hidrazino-5-(o-klór-fenil)-7-klór-3H-pirido[2,3-f](1,4) diazepin-4-oxid, 400 ml dioxán és 37 g N,N-karbonil-diimidazol elegyét 45 percen át forral-

65

va keverjük. Lehűléskor kikristályosodik a termék. 500 ml dietil-étert adunk az elegyhez, kiszűrjük a csapadékot 600 ml meleg (40 °C-os) vízzel elkeverjük és leszívátjuk. A termék elég tiszta a további reakciókhoz. Dimetil-formamid és dietil-éter elegyéből azonban át is kristályosíthatjuk, ennek során a dimetil-formamid beépül a kristályrácsba. Kevés hexanollal forralva távolíthatjuk el ezt a beépült dimetil-formamidot. Kitermelés: 41 g, op.: 200–202 °C.

3. példa

1-Oxo-6-fenil-8-klór-1,2-dihidro-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4)-diazepin-5-oxid (XIII képlet)

42 g 2-hidrazino-5-fenil-7-klór-3H-pirido[2,3-f](1,4)diazepin-4-oxid, 37 g N,N-karbonil-diimidazol és 300 ml dioxán elegyét 45 percen át keverve forraljuk. Ezután 1 liter vizet adunk a reakcióelegyhez, ekkor a termék kikristályosodik. Kiszűrjük, vízzel, majd egyszer metanollal kimossuk, és végül etanolos sósav-oldattal forraljuk. Kitermelés: 34 g, op.: 268–270 °C.

4a. példa

1-Etoxi-6-(o-klór-fenil)-8-klór-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4)-diazepin (XIV képlet)

14 g 2-hidrazino-5-(o-klór-fenil)-7-klór-3H-pirido[2,3-f](1,4)diazepin, 14 ml orto-szénsav-tetraetil-észter és 150 ml etanol elegyét 60 °C-ra melegítjük, és ezen a hőmérsékleten hozzáadjuk 0,5 g p-toluol-szulfonsav 20 ml etanollal készült oldatát. Félórán át keverés közben forraljuk a reakcióelegyet, majd forrón megsűrjük, és hagyjuk lehűlni. Kiszűrjük a reakcióterméket, majd feloldjuk forró metanolban. A metanol mennyiségére számított 15%-nyi mennyiségű víz hozzáadása után szenezzük az oldatot, majd kiszűrjük a szénét. A szűrletből kikristályosodik a termék. Op.: 202–204 °C, kitermelés: 7,5 g.

4b. példa

1-Bróm-metil-6-(o-klór-fenil)-8-klór-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4)-diazepin (XIV képlet, azzal a különbséggel, hogy a triazolgyűrűn az etoxicsoport helyén bróm-metil-csoport van)

16 g 2-hidrazino-5-(o-klór-fenil)-7-klór-3H-pirido[2,3-f](1,4)diazepin, 24 g brómcetsav-orto-etil-észter, 0,5 g p-toluol-szulfonsav és 100 ml etanol elegyét 20 percen át forraljuk. Lehűlés után megsűrjük az oldatot, ledesztilláljuk az oldószert a szűrletről, majd kevés forró metanolban feloldjuk a maradékot. Lehűlés során a termék kikristályosodik. Op.: 235–240 °C (bomlik, 180 °C-tól kezdve zsugorodik és megpirosodik), kitermelés: 3 g.

4c. példa

1-Merkapto-6-(o-klór-fenil)-8-klór-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4)-diazepin (XIV képlet, azzal a különbséggel, hogy a triazolgyűrűn az etoxicsoport helyén merkaptocsoport van)

35 g 2-hidrazino-5-(o-klór-fenil)-7-klór-3H-pirido[2,3-f](1,4)diazepin, 100 ml szén-diszulfid, 30 g kálium-hidroxid 70 ml vízzel készült oldat, és 500 ml etanol elegyét 2 órán át forraljuk, szűrjük, majd ledesztilláljuk a szűrletről az oldószereket. Vízben feloldjuk a maradékot, ecetsavval megsavanyítjuk az oldatot, metanollal elkeverjük a kikristályosodott terméket, és félórán át vízfürdön melegítjük ezt az elegyet. Lehűlés után kiszűrjük a kristályos terméket, és metanollal kimossuk. Ez a termék két izomer keveréke, op.-ja: 218–220 °C. A fent említett 1-merkaptó-származékot oly módon nyerhetjük ki tiszta állapotban ebből a keverékből, hogy ez utóbbit feloldjuk forró, híg nátrium-hidroxid oldatban. Lehűléskor kristályosodik ki az 1-merkaptó-származék nátrium-sója. Ezt kiszűrjük, meleg vízben feloldjuk, és ecetsavval megsavanyítjuk. Kiszűrjük a kivált kristályokat, és vízzel kimossuk. Op.: 250–252 °C, kitermelés: 12 g.

30

4d. példa

6-Fenil-8-metilmerkaptó-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4)diazepin-4-oxid

16 g 2-hidrazino-5-fenil-7-metilmerkaptó-3H-pirido[2,3-f](1,4)benzodiazepin-4-oxid 160 ml etanollal készített oldatát 11 ml ortohangyasav-trietil-észterrel és 0,3 g p-toluolszulfonsavval 30 percen át visszafolyatás közben melegítjük. A reakciótermék már melegen kristályosodik. Az elegyet lehűtjük, 1 óra múlva leszívátjuk, és a maradékot etanollal és éterrel mossuk. Op.: 244–246 °C (bomlás közben, kitermelés: 14 g).

45

5a. példa

1-Oxo-2-metil-6-(o-klór-fenil)-8-klór-1,2-dihidro-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4)diazepin-5-oxid (XVI képlet)

50 ml dimetil-formamidban elkeverünk 10 g 1-oxo-6-(o-klór-fenil)-8-klór-1,2-dihidro-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4)diazepin-5-oxidot, hozzáadunk 20 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldatot, és 20 °C-ra visszahűtjük az enyhén megmelegedett reakcióelegyet. Ezután hozzáadunk 5 g metil-jodidot, és félórán át keverjük az elegyet, ez alatt hőmérséklete 30 °C-ra emelkedik. Utána 40 °C-ra melegítjük az elegyet, és hozzáadunk további 10 g metil-jodidot. 400 ml vízre öntjük a kész elegyet, és 1 órás keverés után kiszűrjük a kivált anyagot. Dimetil-formamid és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk át. Kitermelés: 6 g. op.: 248–250 °C.

65

5b. példa

1-Metil-merkaptó-6-(o-klór-fenil)-8-klór-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4)-diazepin (XVII képlet)

300 ml meleg, 5%-os nátrium-hidroxid-oldatban feloldunk 7 g 1-merkaptó-6-(o-klór-fenil)-8-klór-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4)-diazepint. 30 °C-ra visszahűtjük az oldatot, hozzáadunk 10 ml metil-jodidot, és egy órán át kevertetjük az elegyet. Dekantáljuk a kivált olajos reakciótermékről a vizes oldatot, és dietil-éterrel elkeverjük a maradékot. Ekkor a termék kikristályosodik, kiszűrjük, és dietil-éterrel kimossuk. Op.: 230–232 °C, kitermelés: 6 g.

5c. példa

1-Oxo-2-ciano-metil-6-(o-klór-fenil)-8-klór-1,2-dihidro-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4)-diazepin (XIX képlet)

100 ml dimetil-formamidban feloldunk 20 g 1-oxo-6-(o-klór-fenil)-8-klór-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4)-diazepint, hűtés mellett hozzáadunk 1,8 g kb. 80%-os nátrium-hidridet, 5 percig keverjük az elegyet, majd 5 g klór-acetonitril hozzáadása után (az elegy hőmérséklete 30 °C-ról kb. 50 °C-ra emelkedik), félórán át keverjük. Ezután kb. 1 liter vízre öntjük, kloroformmal kirázzuk a vizes oldatot, híg nátrium-hidroxid-oldattal, majd vízzel mossuk a kloroformos fázist, megszáritjuk, szilikagél-retegen átszűrve tisztítjuk, majd ledesztilláljuk az oldószert. A kloroformos oldat maradéka metanolal eldörzsölve kikristályosodik, metanolból kristályosítjuk át. Op.: 198–200 °C, kitermelés: 8 g.

5d. példa

1-Oxo-2-allil-6-(o-klór-fenil)-8-klór-1,2-dihidro-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4)-diazepin (XIX képlet, azzal a különbséggel, hogy a triazolgyűrűn a ciano-metil-csoport helyett allilcsoport van)

Az 5c. példában leírttal analóg módon eljárva és 20 g 1-oxo-6-(o-klór-fenil)-8-klór-1,2-dihidro-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4)-diazepinből és 8 g allil-bromidból kiindulva, 1,8 g kb. 80%-os nátrium-hidrid és 100 ml dimetil-formamid felhasználásával nyerjük a fent megadott vegyületet. Metanolból kétszer átkristályosítjuk a kloroformos oldat desztillációs maradékát. Op.: 142–144 °C, kitermelés: 10 g.

5e. példa

1-Oxo-2-propargil-6-(o-klór-fenil)-8-klór-1,2-dihidro-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4)-diazepin (XIX képlet, azzal a különbséggel, hogy a triazolgyűrűn a ciano-metil-csoport helyett propargilcsoport van)

Az 5c. példában leírttal analóg módon eljárva, és 20 g 1-oxo-6-(o-klór-fenil)-8-klór-1,2-dihidro-4H-

-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4)-diazepinből és 8 g propargil-bromidból kiindulva, 1,8 g kb. 80%-os nátrium-hidrid és 100 ml dimetil-formamid felhasználásával nyerjük a fent megadott vegyületet. Először metanolból, majd alkohol és benzol elegyéből kristályosítjuk át a kloroformos oldat desztillációs maradékát. Op.: 160–162 °C, kitermelés: 9 g.

5f. példa

1-Oxo-2-metoxi-metil-6-(o-klór-fenil)-8-klór-1,2-dihidro-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4)-diazepin (XIX képlet, azzal a különbséggel, hogy a triazolgyűrűn a ciano-metil-csoport helyett metoxi-metil-csoport van)

Az 5c. példában leírttal analóg módon eljárva és 20 g 1-oxo-6-(o-klór-fenil)-8-klór-1,2-dihidro-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4)-diazepinből és 6,5 ml klórmetil-metil-éterből kiindulva, 1,8 g kb. 80%-os nátrium-hidrid és 100 ml dimetil-formamid felhasználásával nyerjük a fent megadott vegyületet.

Forró metanolban feloldjuk a kloroformos oldat desztillációs maradékát. Beoltásra a termék kikristályosodik. Tisztítás céljából forró etanolban feloldjuk a terméket, és alkoholos sósavval megsavanyítjuk az oldatot. Lehűléskor kikristályosodik a reakciótermék sósavas sója (8 g). 20 °C-on dimetil-szulfidban feloldjuk ezt a sót, és kezdődő kristályosodásig vizes ammónium-hidroxid-oldatot adunk az oldathoz. Egy órás kevertetés után kiszűrjük, és vízzel kimossuk a terméket. Op.: 180–182 °C, kitermelés: 7 g.

5g. példa

1-Oxo-2-acetonil-6-(o-klór-fenil)-8-klór-1,2-dihidro-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4)-diazepin (XIX képlet, azzal a különbséggel, hogy a triazolgyűrűn a ciano-metil-csoport helyett 1-acetonilcsoport van)

Az 5c. példában leírttal analóg módon eljárva, és 20 g 1-oxo-6-(o-klór-fenil)-8-klór-1,2-dihidro-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4)-diazepinből és 6,5 g klór-acetonból kiindulva, 1,8 g kb. 80%-os nátrium-hidrid és 100 ml dimetil-formamid felhasználásával nyerjük a fent megadott vegyületet.

Kb. 50 ml forró metanolban feloldjuk a kloroformos oldat olajos desztillációs maradékát. Lehűléskor beoltásra kikristályosodik a reakciótermék. Op.: 178–180 °C, kitermelés: 14 g.

55 5h. példa

1-Oxo-2-(β-dimetil-aminoetil)-6-(o-klór-fenil)-8-klór-1,2-dihidro-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4)-diazepin (XIX képlet, azzal a különbséggel, hogy a triazolgyűrűn a ciano-metil-csoport helyett β-dimetil-aminoetil-csoport van)

70 ml dimetil-formamidban elkeverünk 15 g 1-oxo-6-(o-klór-fenil)-8-klór-1,2-dihidro-4H-s-

lo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4) diazepint, hozzáadunk 3 g nátrium-metilátot, keverés mellett 60 °C-ra melegítjük az elegyet, majd hozzáadjuk 5 g β-dimetil-aminoetil-klorid bázist. Ezután félórán át 60–70 °C-on melegítjük a reakcióelegyet. Utána mégegyszer 5 g nátrium-etilátot és további 5 g β-dimetil-aminoetil-klorid bázist adunk hozzá, és további félórán át keverés mellett melegítjük. Zavarosodásig vizet adunk az elegyhez, ekkor kikristályosodik a termék. Kevés metanolban feloldjuk a terméket, etanolos sósav-oldattal megsavanyítjuk az oldatot, majd zavarosodásig dietil-étert adunk hozzá. Ekkor a sósavas só kikristályosodik. Op.: 216–218 °C, kitermelés: 9 g.

6a. példa

6-(o-Klór-fenil)-8-klór-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4) diazepin (XXIV képlet) (az N-oxid oxigénmentesítésével)

11 g 6-(o-klór-fenil)-8-klór-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4) diazepin-5-oxid 200 ml dioxán és 30 ml foszfor-triklorid elegyével készült oldatát 3 órán át forraljuk. Csökkentett nyomáson ledesztilláljuk az oldószereket, kloroformban és híg nátrium-hidroxid-oldatban feloldjuk a maradékot, vízzel kimossuk, majd megszáritjuk a kloroformos fázist, ledesztilláljuk a kloroformot, metanolban feloldjuk a desztillációs maradékot, ebből az oldatból a termék kikristályosodik. Hexanolból kristályosítjuk át a kiszűrt terméket. Op.: 247–248 °C, kitermelés: 8 g.

6b. példa

6-(o-Fluor-fenil)-8-klór-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4) diazepin (XXIV képlet, azzal a különbséggel, hogy a fenilgyűrűn klóratom helyett fluoratom van)

300 ml dioxánban elkeverünk 25 g 6-(o-fluor-fenil)-8-klór-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4) diazepin-5-oxidot, 40 °C-on hozzácsepegtetünk 20 ml foszfortrikloridot, majd 1 órán át forraljuk az elegyet. Lehűlés után kiszűrjük, majd metanolban feloldjuk a reakcióterméket (sósavas só). Vizes ammónium-hidroxid-oldat hozzáadására kikristályosodik a bázis, melyet metanolból szenezve kristályosítunk át. Op.: 198–200 °C, kitermelés: 7,5 g.

6c. példa

6-Fenil-8-klór-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4) diazepin (XXIV képlet, azzal a különbséggel, hogy a fenilgyűrűn nincs fluoratom)

A 6b. példában leírttal analóg módon eljárva, és 25 g 6-fenil-8-klór-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4) diazepin-5-oxidból és 20 ml foszfor-trikloridból kiindulva, és 300 ml dioxánban végezve a reakciót, nyerjük a fent megadott vegyületet. Lehűlés után

meglúgosítjuk a reakcióelegyet, elválasztjuk a dioxános fázist, ledesztilláljuk róla az oldószert. A maradékot metanollal eldörzsölve a termék kikristályosodik. Metanolból, szenezve kristályosítjuk át. Op.: 180–182 °C, kitermelés: 5,6 g.

6d. példa

6-Fenil-8-metilmerkaptó-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4) diazepin

A 6c. példában leírtak szerint járunk el, kiindulási anyagként 13 g 6-fenil-8-metilmerkaptó-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4) diazepin-5-oxidot és 10 ml foszfortrikloridot használva, 200 ml dioxánban. A feldolgozást is a 6c. példa szerint végezzük. Op.: 190–192 °C, kitermelés: 5 g.

7. példa

1-Oxo-6-(o-klór-fenil)-8-klór-1,2-dihidro-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4) diazepin (XXVI képlet)

450 ml dimetil-formamidban feloldott 33 g 1-oxo-6-(o-klór-fenil)-8-klór-1,2-dihidro-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4) diazepin-5-oxidot 15 g Raney-nikkel jelenlétében, 50 atü nyomás mellett, 60–70 °C-on hidrogénezünk. A katalizátor kiszűrése után 100 ml-re betöményítjük a szűrletet, majd zavarosodásig vizet adunk hozzá, ekkor kikristályosodik a várt reakciótermék. Alkoholból, majd etil-acetát és benzín elegyéből kristályosítjuk át. Termelés: 8 g, op.: 222–224 °C.

A dimetil-formamidos anyalúgban még számottevő mennyiségű 1-oxo-6-(o-klór-fenil)-8-klór-1,2,5,6-tetrahidro-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4) diazepin van, amelyet további vízmennyiség hozzáadásával, majd metanolból történő többszöri átkristályosítással nyerhetünk ki (XXV képlet, azzal a különbséggel, hogy a triazolgyűrűben –CH=N helyett –CO–NH– van). Kitermelés: 3,5 g, op.: 180–182 °C.

8. példa

1-Oxo-2-metil-6-(o-klór-fenil)-8-klór-1,2-dihidro-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4) diazepin (XXVII képlet)

330 ml kloroformban elkeverünk 20 g 1-oxo-2-metil-6-(o-klór-fenil)-8-klór-1,2-dihidro-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4) diazepin-5-oxidot. Hozzácsepegtetünk 35 ml foszfor-trikloridot, majd 4 órán át keverés mellett forraljuk az elegyet. Lehűlés után kétszer jeges vízzel, majd kétszer 5%-os nátrium-hidroxid-oldattal kirázzuk a reakcióelegyet. Nátrium-szulfáton megszáritjuk a kloroformos fázist, majd ledesztilláljuk róla az oldószert. Dioxán és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk át a maradékot. Kitermelés: 10,5 g, op.: 200–202 °C.

9. példa

1-Oxo-6-fenil-8-klór-1,2-dihidro-4H-s-triazolo-
[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4)diazepin
(XXVIII képlet)

450 ml dimetil-formamidban feloldott 33 g
1-oxo-6-fenil-8-klór-1,2-dihidro-4H-s-triazolo [4,3-a]-
pirido[2,3-f](1,4)diazepin-5-oxidot 15 g Raney-nik-
kél jelenlétében 50 atü nyomás mellett 60–70 °C-ra
hidrogénezünk. A katalizátor kiszűrése után 100 ml
térfogatra betöményítjük a szűrletet, majd zavaroso-
dásig vizet adunk hozzá. Ekkor a reakciótermék ki-
kristályosodik. Etanolból többször átkristályosítjuk.
Op.: 222–224 °C, kitermelés: 15 g.

10. példa

6-(o-klór-fenil)-8-klór-4H-s-triazolo[4,3-a]-
pirido[2,3-f](1,4)diazepin

2,625 g 2-amino-5-(o-klór-fenil)-7-klór-3H-pirido-
[2,3-f](1,4)diazepin, 2,6 g formilhidrazin, 55,1 ml
metanol és 0,47 ml hangyasav elegyét 2,5 órán át
keverés és visszafolytatás közben forraljuk. A reak-
ció során kivált mellékterméket melegen leszívát-
juk. A szűrletet jégfürdőn lehűtjük, a kivált kristá-
lyokat leszívátjuk és metanollal mossuk. Kiterme-
lés: 1,16 g. A szűrletet 10 ml térfogatra pároljuk
be, melynek során 0,50 g további frakció kristályo-
sodik ki, melyet ugyancsak metanollal mosunk. Az
op.: 247–248 °C.

11. példa

1-Keto-2-metil-6-(o-klór-fenil)-8-klór-1,2-
dihidro-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f]-
(1,4)diazepin-5-oxid

A 2. példában leírtak szerint járunk el, 52 g
2-(2-metil-hidrazino)-5-(o-klór-fenil)-7-klór-3H-piri-
do[2,3-f](1,4)diazepin-4-oxidot és 37 g N,N-karbo-
nil-diimidazolt használva. A reakció termékét dime-
til-formamid-éter elegyből kristályosítjuk át. Op.:
249–250 °C, kitermelés: 30 g.

12. példa

1-Keto-2-ciano-metil-6-(o-klór-fenil)-8-klór-
1,2-dihidro-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido-
[2,3-f](1,4)diazepin

A 2. példában leírtak szerint járunk el, 54 g
2-(2-cianometil-hidrazino)-5-(o-klór-fenil)-7-
klór-3H-pirido[2,3-f](1,4)diazepint és 37 g N,N-kar-
bonil-diimidazolt használva. A reakcióterméket me-
tanolból kristályosítjuk át. Op.: 198–200 °C, ki-
termelés: 27 g.

13. példa

1-Keto-2-allil-6-(o-klór-fenil)-8-klór-1,2-
dihidro-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido-
5 [2,3-f](1,4)diazepin

A 2. példában leírtak szerint járunk el, 54 g
2-(2-allil-hidrazino)-5-(o-klór-fenil)-7-klór-3H-pirido-
[2,3-f](1,4)diazepin és 37 g N,N-karbonil-diimida-
zolt használunk. A reakcióterméket metanolból
kristályosítjuk át. Op.: 142–144 °C, kiterme-
lés: 25 g.

15 14. példa

1-Keto-2-metoxi-metil-6-(o-klór-fenil)-8-klór-
1,2-dihidro-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido-
[2,3-f](1,4)diazepin

20

A 2. példában megadottak szerint járunk el,
54 g 2-(2-metoxi-metil-hidrazino)-5-(o-klór-fenil)-
7-klór-3H-piridin[2,3-f](1,4)diazepint használva.

25

A reakcióterméket tisztítás céljából meleg eta-
nolban oldjuk, és etanolos sósav-oldattal megsava-
nyítjuk. Az oldat lehűtése során a termék hidro-
kloridja kristályosodik ki. Ezt 20 °C hőmérsékleten
dimetil-szulfoxidban oldjuk, és az oldatot kezdődő
kristályosodásig vizes ammónia-oldattal kezeljük.
Az elegyet még egy órán át keverjük, majd leszí-
vatjuk, és vízzel utána mossuk. Op.: 180–182 °C,
kitermelés: 28 g.

35

15. példa

1-Keto-2-acetonil-6-(o-klór-fenil)-8-klór-1,2-
dihidro-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido-
40 [2,3-f](1,4)diazepin

A 2. példában leírtak szerint járunk el, 58 g
2-(2-acetonil-hidrazino)-5-(o-klór-fenil)-7-klór-3H-pi-
rido[2,3-f](1,4)diazepint és 37 g N,N-karbonil-diimi-
dazolt használva. A reakcióterméket metanolból
kristályosítjuk át. Op.: 178–180 °C, kiterme-
lés: 10 g.

50 16. példa

1-Keto-2-(β-dimetil-amino-etil)-6-(o-klór-
fenil)-8-klór-1,2-dihidro-4H-s-triazolo-
[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4)-
55 diazepin-hidroklorid

A 2. példában leírtak szerint járunk el, 59 g
2-[2-(β-dimetil-amino-etil)-hidrazino]-5-(o-klór-fenil)-
7-klór-3H-pirido[2,3-f](1,4)benzodiazepint és 37 g
N,N-karbonil-diimidazolt használva.

A reakcióterméket kevés metanolban oldjuk,
etanolos sósav-oldattal megsavanyítjuk, majd zava-
rosodásig étert adunk hozzá. Ily módon a hidro-
klorid kristályosodik ki. Op.: 216–218 °C, kiterme-
lés: 23 g.

17. példa

1-Metil-merkaptó-6-(o-klór-fenil)-8-klór-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f]-(1,4)diazepin

A 4a. példában leírtak szerint járunk el, 14 g 2-hidrazino-5-(o-klór-fenil)-7-klór-3H-pirido[2,3-f](1,4)azepint és 14,5 ml orto-tio-szénsav-tetrametil-észtert használva. Op.: 230–232 °C, kitermelés: 3 g.

18. példa

6-(o-klór-fenil)-8-klór-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4)diazepin

6 g formil-hidrazint és 10 g 2-merkaptó-5-(o-klór-fenil)-7-klór-3H-pirido[2,3-f](1,4) diazepint vízfürdőn 10 percen át 100 °C hőmérsékleten melegítünk, melynek során kénhidrogén szabadul fel. Ezután a reakcióelegyet 220–240 °C hőmérsékleten melegítjük, míg a kapott olvadék ismét megszilárdul (5–10 percen át). Lehűtés után a megszilárdult anyagot kevés dimetil-formamidban oldjuk, és zavarosodásig étert adunk hozzá. A beoltás után kikristályosodott anyagot etanolból átkristályosítjuk. Op.: 247–248 °C, kitermelés: 3 g.

A fenti vegyületet úgy is előállíthatjuk, hogy a 2-merkaptó-5-(o-klór-fenil)-7-klór-3H-pirido[2,3-f](1,4)diazepin helyett a megfelelő 2-hidroxi- vagy 2-etoxi vagy 2-etil-tiovegyületet alkalmazzuk kiindulási anyagként.

19. példa

1-Keto-6-(o-klór-fenil)-8-klór-1,2-dihidro-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f]-(1,4)diazepin

47 g 2-hidrazino-5-(o-klór-fenil)-7-klór-3H-pirido[2,3-f](1,4)diazepin és 37 g N,N'-karbonil-diimidazol és 300 ml dioxán elegyét 45 percen át keverés és visszafolyatás közben forraljuk. Ezután a reakcióelegyhez 1 liter vizet adunk, majd a kivált reakcióterméket először etanolból, majd etil-acetát-benzin elegyből átkristályosítjuk. Op.: 222–224 °C, kitermelés: 25 g.

20. példa

6-(o-fluor-fenil)-8-klór-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4)diazepin

4,8 g 2-hidrazino-5-(o-fluor-fenil)-7-klór-3H-pirido[2,3-f](1,4)diazepin, 80 ml etanol, 0,5 g p-toluol-szulfonsav és 5 ml orto-hangyasav-trietil-észter elegyét 1 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután a reakcióelegyet kissé bepároljuk, és lehűlni hagyjuk, melynek során a reakciótermék kikristályosodik. A terméket leszívátjuk és metanolból aktív szemes kezelés mellett átkristályosítjuk. Op.: 198–200 °C, kitermelés: 1,5 g.

21. példa

1-Keto-2-propargil-6-(o-klór-fenil)-8-klór-1,2-dihidro-4H-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4)diazepin

A 20. példa szerint eljárva 52 g 2-(2-propargil-hidrazino)-5-(o-klór-fenil)-7-klór-3H-pirido[2,3-f](1,4)benzodiazepinből és 37 g N,N'-karbonil-diimidazolból kiindulva, majd a reakcióterméket alkohol-benzin elegyből átkristályosítva 160–162 °C olvadáspontú terméket kapunk, kitermelés: 20 g.

Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás az I általános képletű, ahol

R₁ halogénatom vagy 1–4 szénatomszámú alkil-merkaptocsoport,

R₃ hidrogénatom vagy halogénatom, és az

A–B szerkezeti egység –C(O)–NR₄–, –C(SR₅)=N–, –C(OR₅)=N– vagy –CR₆=N– csoport, ahol az

R₄ hidrogénatom, 2–6 szénatomszámú alkenil-, 3–6 szénatomszámú alkinil-, 3–6 szénatomszámú keto-alkil-, 2–5 szénatomszámú ω-ciano-alkil- vagy 1–4 szénatomszámú alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituensként egy 1–4 szénatomszámú alkoxi- vagy egy di-(1–4 szénatomszámú)-alkil-amino-csoportot tartalmazhat, az

R₅ hidrogénatom vagy 1–4 szénatomszámú alkilcsoport, az

R₆ hidrogénatom vagy 1–4 szénatomszámú ω-halogén-alkilcsoport, és a

Z nitrogénatomot vagy ≡N→O csoportot jelent, és ahol az R₆ jelentése alkilcsoporttól eltérő abban az esetben, ha R₁ jelentése klóratom.

R₃ hidrogén- vagy halogénatom és Z nitrogénatom, 6-fenil-s-triazolo[4,3-a]pirido[2,3-f](1,4)diazepinek, valamint ezek sói előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) a II általános képletű, ahol az R₁, R₃ és Z jelentése a fent megadott, és a

V hidroxil-, merkaptó-, 1–5 szénatomszámú alkoxi-, 1–5 szénatomszámú alkil-merkaptó-, amino- vagy az –NH–NHR₄ csoport, ahol az R₄ jelentése a fent megadott, vegyületeket a III általános képletű, ahol a

W oxigén- vagy kénatom vagy (R₅O)₂ illetve (R₅S)₂ -csoport, és

R₇ és R₈ egymással azonos vagy különböző lehet, és jelentése hidrogénatom, –NR₄–NH₂ -csoport, halogénatom, imidazolil-, rövidszénláncú alkoxi- vagy rövidszénláncú alkil-merkaptó-csoport, vagy az R₇ és R₈ együttes jelentése egy kénatom, és ahol az R₇ és az R₈ egyike egy 1–6 szénatomszámú alkil-, egy 1–6 szénatomszámú halogénezett alkilcsoportot, vagy a W=C szerkezeti egységgel

együtt egy $\equiv N \rightarrow O$ csoportot is képezhet, míg a másik a fent megadott, vegyületekkel reagáltatjuk oldó- vagy szuszpendáló szer jelenlétében, vagy anélkül olvadékbán, 20–250 °C hőmérsékleten, vagy

b) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_1 , R_3 és Z a fent megadott, és az A–B szerkezeti egység $-C(O)-NR_4-$, $-C(SR_5)=N-$ vagy $-C(OR_5)=N-$ csoport, ahol R_4 és R_5 jelentése a fent megadott, azonban hidrogénatomtól eltérő,

az olyan I általános képletű vegyületekben, ahol R_1 , R_3 és Z a fent megadott, és az

A–B szerkezeti egység $-C(O)-NH-$ illetve $-C(SH)=N-$ vagy $-C(OH)=N-$ csoportot jelent,

az $-NH$ illetve $-SH$ vagy $-OH$ csoportokra R_4 illetve R_5 csoportot viszünk fel, ahol R_4 és R_5 a fentiekben megadott, azonban hidrogénatomtól eltérő, vagy

c) olyan I általános képletű vegyület előállítására, ahol R_1 , R_3 és az A–B szerkezeti egység a fent megadott, és

Z nitrogénatomot jelent,

egy olyan I általános képletű vegyületet, ahol R_1 , R_3 és az A–B szerkezeti egység a fent megadott, és

$Z \equiv N \rightarrow O$ csoportot jelent,

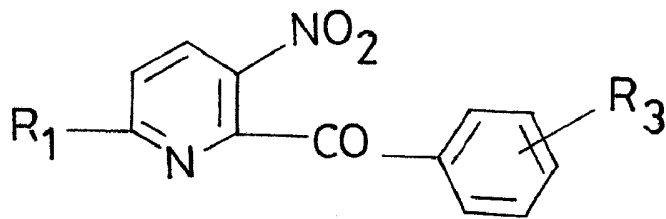
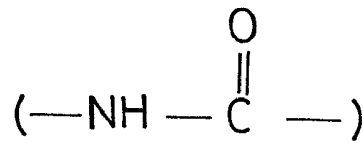
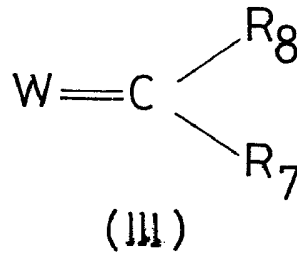
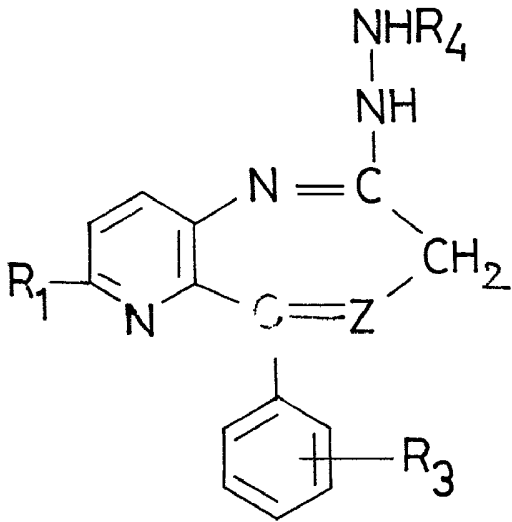
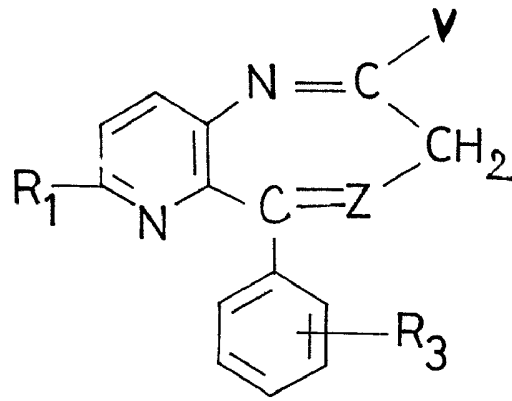
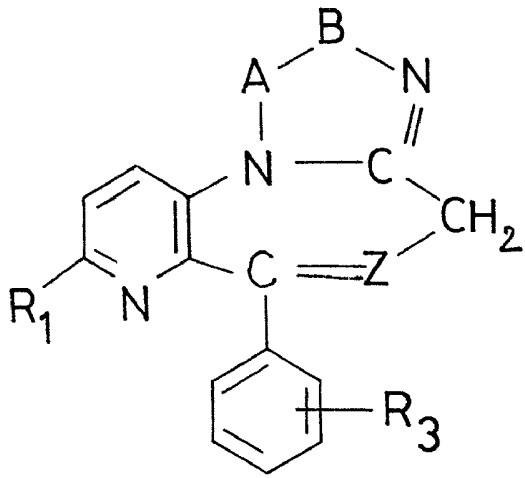
oldó- vagy szuszpendálószer jelenlétében, 0 és 200 ° közötti hőmérsékleten, a periódusos rendszer IV. vagy V. csoportjába tartozó elemet tartalmazó redukálószerrel vagy dimetil-szulfoxiddal vagy hidrogénnel dezoxigénezünk, és kívánt esetben egy keletkezett szabad vegyületet valamely sójává alakítunk át.

2. Az 1. igénypont a) eljárásváltozatának fogantatási módja olyan I általános képletű vegyületek előállítására, mely képletben R_1 klór-, bróm- vagy fluoratom, vagy 1–4 szénatomszámú alkil-merkaptó-csoport, R_3 jelentése hidrogén- vagy klóratom, Z nitrogénatomot és az A–B szerkezeti egység $-CR_6=N-$ csoportot jelent, ahol R_6 jelentése hidrogénatom, azzal jellemezve, hogy olyan II és III általános képletű anyagokból indulunk ki, ahol R_1 , R_3 és Z a fent megadott és V, W, R_7 és R_8 az 1. igénypont szerinti.

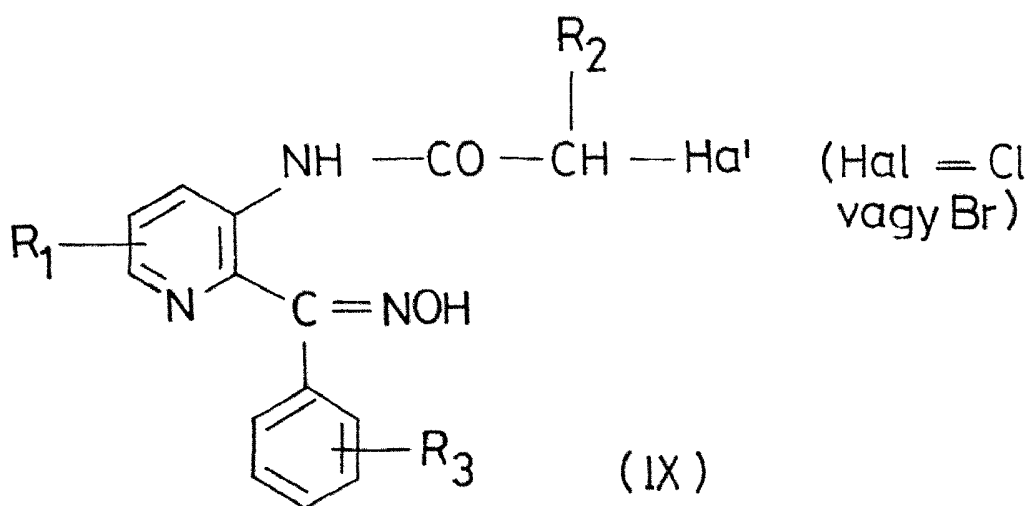
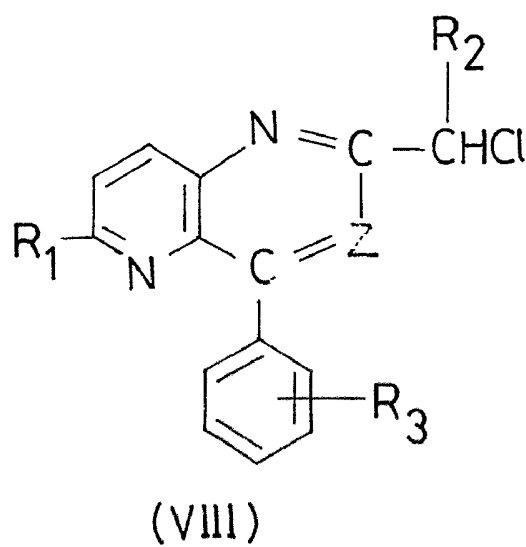
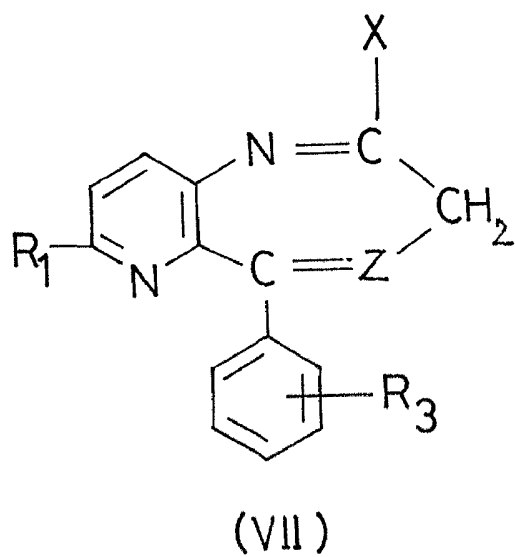
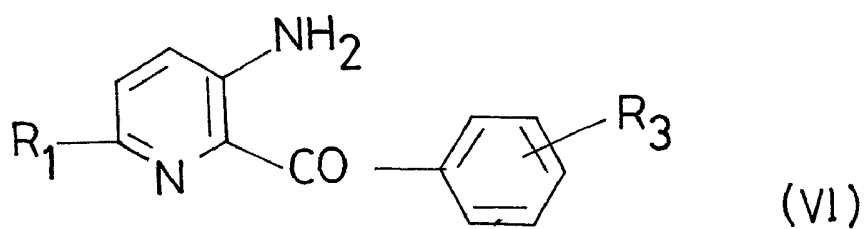
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás továbbfejlesztése gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely I általános képletű vegyületet, ahol az R_1 , R_3 , A–B és Z jelentése az 1. igénypontban megadott, vagy valamely sóját az általánosan használt hordozóanyagokkal, illetve hígítószerrel a szokásos módon összekeverünk, és a keveréket önmagában ismert módon valamely alkalmas gyógyszerformává alakítjuk.

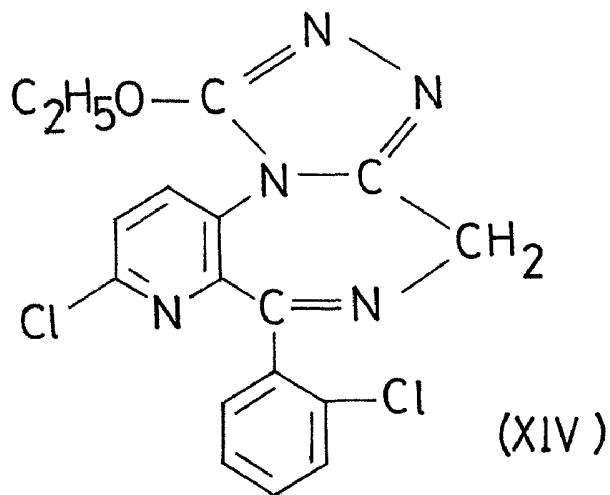
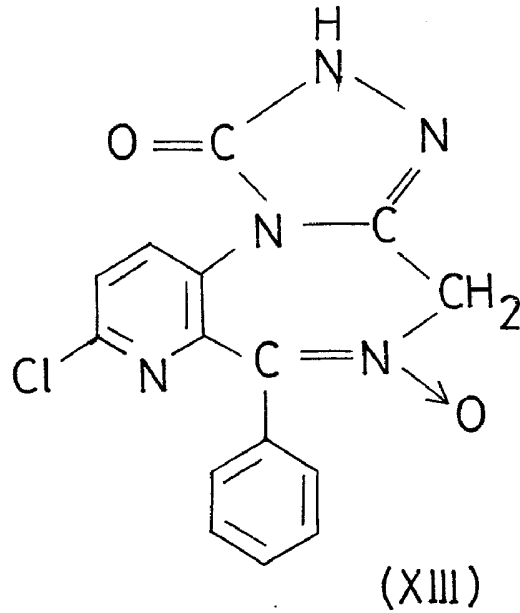
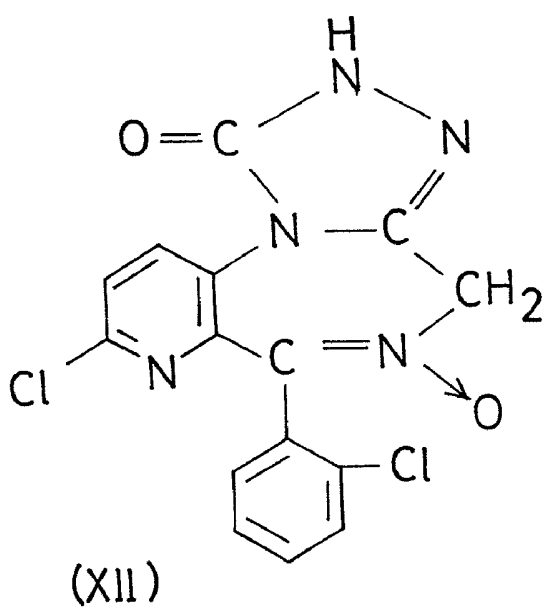
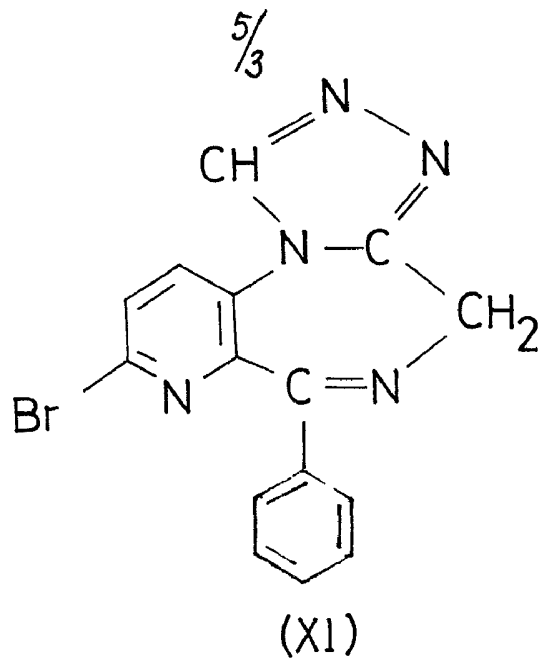
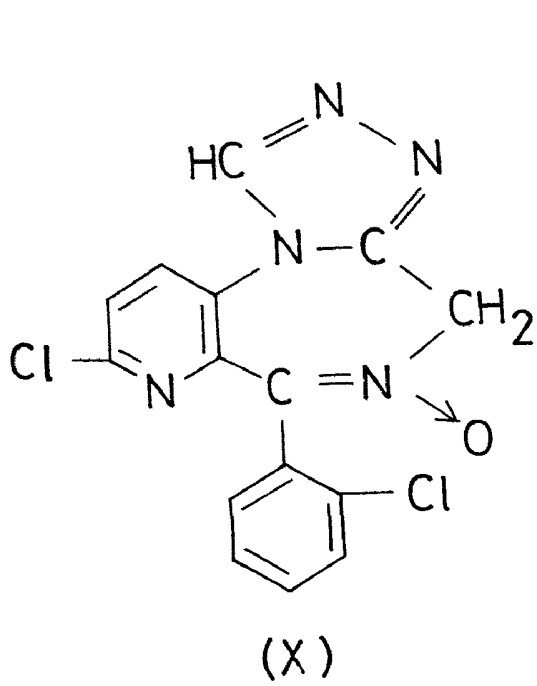
5 lap rajz

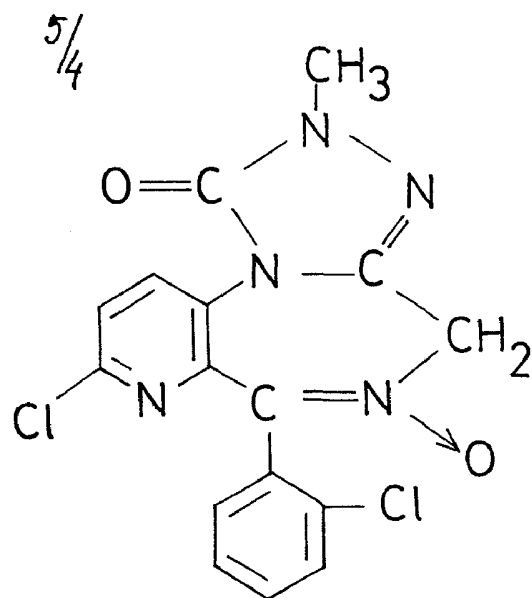
5/1



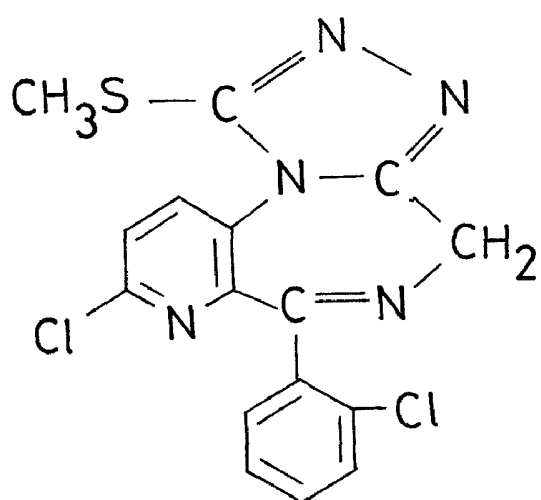
5/
2



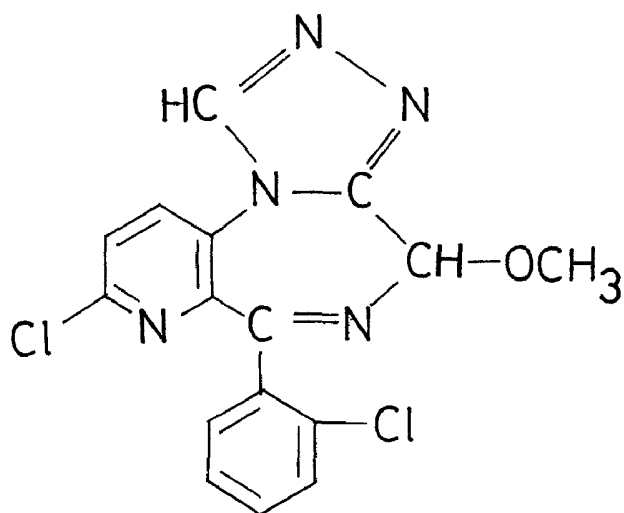




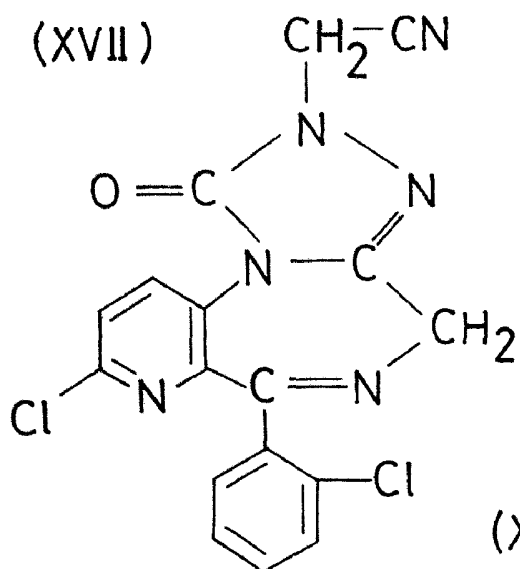
(XVI)



(XVII)

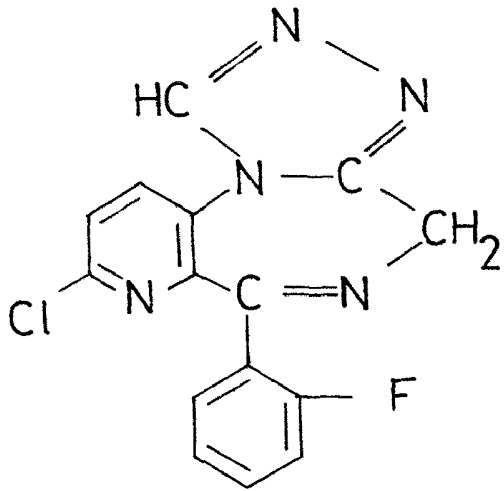


(XVIII)

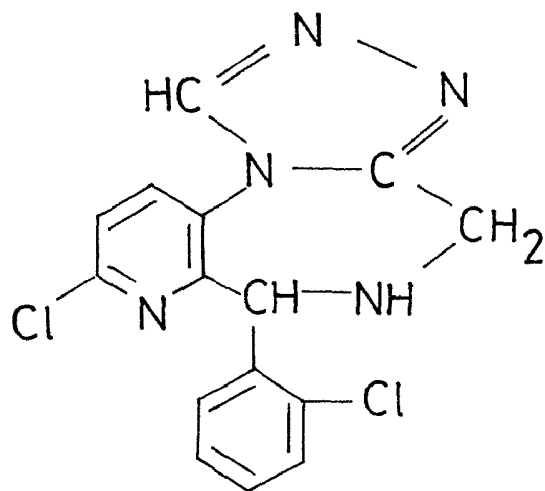


(XIX)

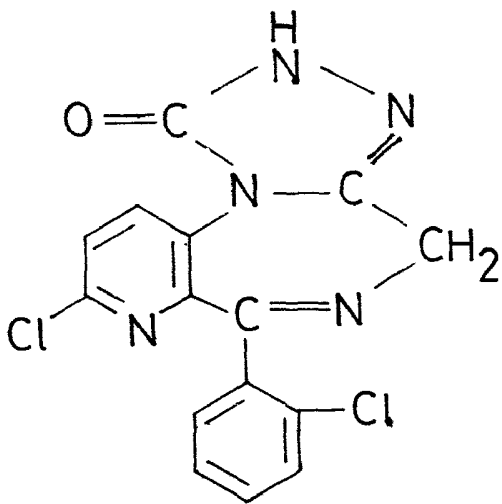
5/5



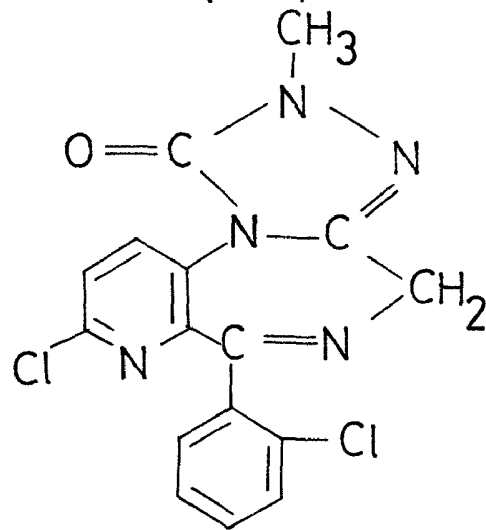
(XXIV)



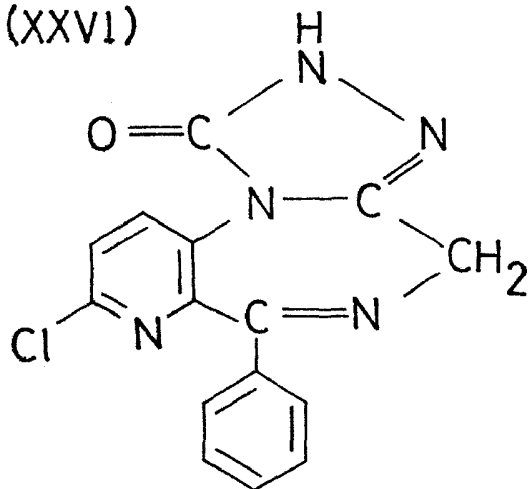
(XXV)



(XXVI)



(XXVII)



(XXVIII)