



ÚRAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

254992  
(11) (B2)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
C 07 D 495/14

- (22) Přihlášeno 21 01 86  
(21) (PV 452-86.L)  
(32) (31) (33) Právo přednosti od 25 01 85  
(P 35 02 392.9)  
Německá spolková republika  
(40) Zveřejněno 11 06 87  
(45) Vydáno 15 11 88

(72)  
Autor vynálezu

WEBER KARL-HEINZ dr., GAU-ALGESHEIM, WALTHER GERHARD dr.,  
BINGEN/R., HARREUS ALBRECHT dr., INGELHEIM/R.,  
CASALS-STENZEL JORGE dr., MAINZ, MUACEVIC GOJKI dr.,  
INGELHEIM/R., TRÜGER WOLFGANG dr., STROMBERG (NSR)

(73)  
Majitel patentu

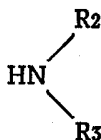
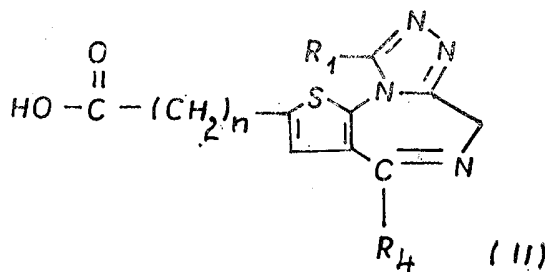
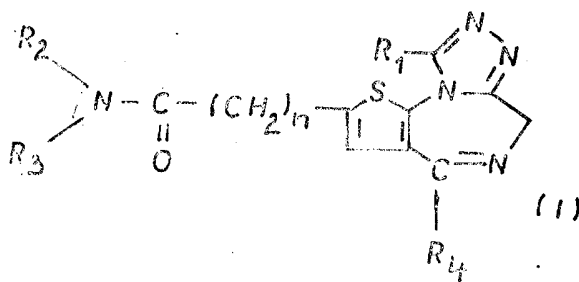
BOEHRINGER INGELHEIM KG, INGELHEIM/R. (NSR)

## (54) Způsob výroby nových amidů thieno-triazolo-1,4-diazepino-2- -karboxylových kyselin

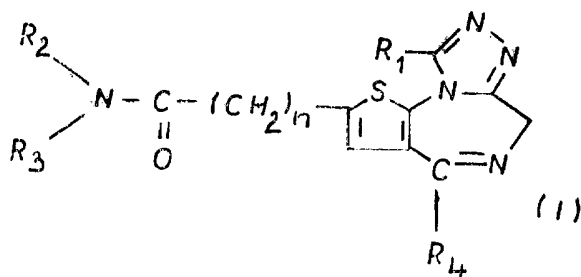
1

Způsob výroby nových amidů thieno-triazolo-1,4-diazepino-2-karboxylových kyselin obecného vzorce I, kde R<sub>1</sub> je vodík, methyl, chlormethyl, brommethyl, cyklopropyl, C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-alkoxyl nebo brom, R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub>, stejné nebo rozdílné, znamenají vodík, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-alkyl nebo C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-hydroxyalkyl, nebo R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> společně s dusíkem tvoří pěti- nebo šestičlenný kruh, přičemž tento šestičlenný kruh popřípadě obsahuje jako další heteroatom dusík nebo kyslík, přičemž tento druhý dusík je popřípadě substituován C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-alkylem, R<sub>4</sub> je fenyl nebo 2-chlorfenyl a n je číslo o hodnotě 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8, spočívající v reakci karboxylové kyseliny obecného vzorce II nebo jejího halogenidu či anhydridu, s aminem obecného vzorce III. Vyráběné sloučeniny lze používat k léčbě patologických stavů a chorob, na nichž se podílí faktor PAF.

2



Vynález popisuje nové amidy thieno-triazolo-1,4-diazepino-2-karboxylových kyselin obecného vzorce I



Ve shora uvedeném obecném vzorci R<sub>1</sub> znamená atom vodíku, methylovou skupinu, chlormethylovou skupinu nebo brommethylovou skupinu, cyklopropylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo atom bromu,

R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> jsou buď stejné, nebo rozdílné a znamenají vždy atom vodíku, přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo hydroxyalkylovou skupinu obsahující vždy 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> společně s dusíkovým atomem tvoří pěti- nebo šestičlenný kruh, přičemž tento šestičlenný kruh popřípadě obsahuje jako další heteroatom dusík nebo kyslík, a přičemž tento druhý atom dusíku je popřípadě substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

R<sub>4</sub> představuje fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou v poloze 2 chlorem a n je číslo o hodnotě 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8.

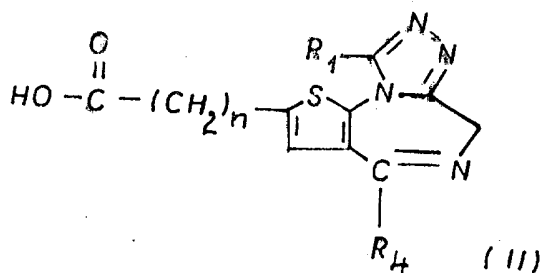
Výhodné jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém n má hodnotu 0, 1 nebo 2, zvláště výhodné pak jsou ty látky, v nichž n má hodnotu 2.

Výhodnými alkylovými skupinami jsou skupiny:

methylová,  
ethylová,  
propylová,  
isopropylová,  
butylová a  
terc.butylová.

Předmětem vynálezu je způsob výroby těchto nových sloučenin. Dále vynález popisuje farmaceutické prostředky obsahující shora zmíněné nové sloučeniny jako účinné látky.

Shora uvedené nové sloučeniny je možno připravit běžným způsobem z odpovídajících 2-karboxylových kyselin obecného vzorce II



ve kterém

R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub> mají shora uvedený význam, a to například:

a) reakcí s příslušným aminem v přítomnosti karbodimidu nebo karbonyldimidazolu, nebo

b) převedením volné kyseliny na halogenid nebo anhydrid kyseliny a následující reakcí s příslušným aminem.

Reakce volné kyseliny s aminem se tedy uskutečňuje v přítomnosti karbodimidu, například cyklohexylkarbodimidu, nebo karbonyldimidazolu, v inertním rozpouštědle, jako v dimethylformamidu, tetrahydrofuranu, dioxanu apod., při teplotě mezi 0 °C a teplotou varu reakční směsi.

Při reakci aminu s halogenidem nebo anhydridem kyseliny se postupuje tak, že se amin v inertním rozpouštědle, například v dimethylformamidu, tetrahydrofuranu, dioxanu nebo vhodném uhlovodíku, jako je benzen nebo toluen, nechá při teplotě pohybující se od teploty místnosti do teploty varu reakční směsi reagovat s halogenidem nebo anhydridem kyseliny, popřípadě v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu, jako uhlíčitá sodného, hydrogenuhlíčitá sodného nebo terciární organické báze, například pyridinu nebo triethylaminu.

Pokud je používán amin kapalný, je možno reakci uskutečnit rovněž v nadbytku aminu bez dalšího rozpouštědla.

Halogenid, popřípadě anhydrid kyseliny se z volné kyseliny získá obvyklým způsobem, například reakcí kyseliny s thionylhalogenidem, popřípadě reakcí soli kyseliny s alkalickým kovem s acetylchloridem nebo chloridem kyseliny chlormravenčí.

Shora popsáním postupem je možno získat například následující finální produkty:

morfolid 2-[4-(2-chlorfenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]ethan-1-karboxylové kyseliny

morfolid 2-{4-(2-chlorfenyl)-9-cyklopropyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-diazepin-2-yl}ethan-1-karboxylové kyseliny

morfolid {4-(2-chlorfenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl}karboxylové kyseliny

amid {4-(2-chlorfenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl}karboxylové kyseliny

diethylamin 2-{4-(2-chlorfenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-diazepin-2-yl}ethan-1-karboxylové kyseliny

morfolid 8-{4-(2-chlorfenyl)-9-cyklopropyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-diazepin-2-yl}-n-oktan-1-karboxylové kyseliny

N,N-di-(2-hydroxyethyl)amid 2-{4-(2-chlorfenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl}ethan-1-karboxylové kyseliny

methylamid 2-{4-(2-chlorfenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-diazepin-2-yl}ethan-1-karboxylové kyseliny

isopropylamid 2-{4-(2-chlorfenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-diazepin-2-yl}ethan-1-karboxylové kyseliny

dimethylamid 2-{4-(2-chlorfenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-diazepin-2-yl}ethan-1-karboxylové kyseliny

N<sup>1</sup>-methylpiperazid 2-{4-(2-chlorfenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl}ethan-1-karboxylové kyseliny

pyrrolidid 2-{4-(2-chlorfenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-diazepin-2-yl}ethan-1-karboxylové kyseliny

piperidi 2-{4-(2-chlorfenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-diazepin-2-yl}ethan-1-karboxylové kyseliny

diethylamid 2-{4-(2-chlorfenyl)-9-cyklopropyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl}ethan-1-karboxylové kyseliny

morfolid 2-{4-(2-chlorfenyl)-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl}ethan-1-karboxylové kyseliny

morfolid 2-{4-(2-chlorfenyl)-9-brom-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-diazepin-2-yl}ethan-1-karboxylové kyseliny

morfolid 2-{4-(2-chlorfenyl)-9-methoxy-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-diazepin-2-yl}ethan-1-karboxylové kyseliny

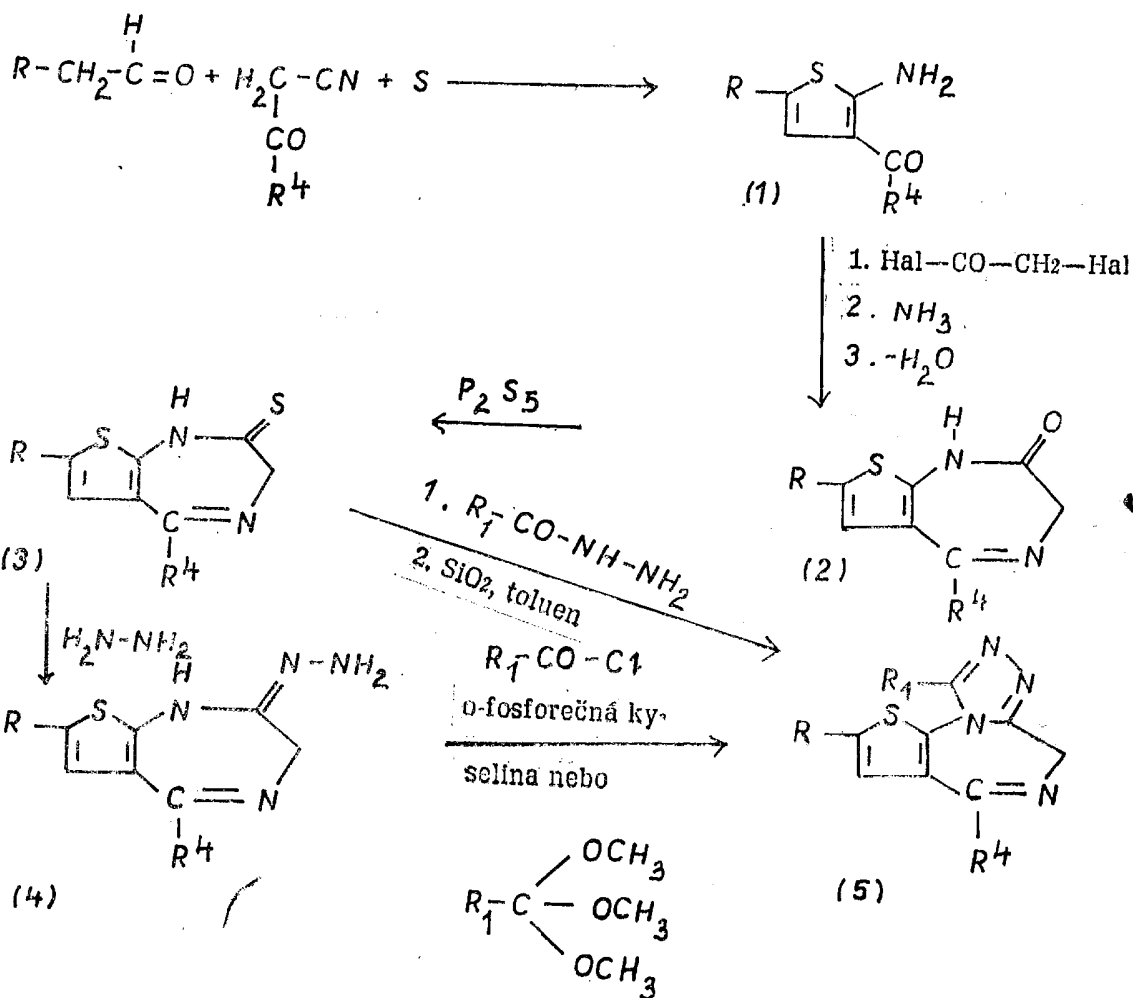
morfolid 2-{4-fenyl-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl}ethan-1-karboxylové kyseliny

diethylamid 2-{4-(2-chlorfenyl)-9-methoxy-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-diazepin-2-yl}ethan-1-karboxylové kyseliny

piperidi 2-{4-(2-chlorfenyl)-9-methoxy-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-diazepin-2-yl}ethan-1-karboxylové kyseliny

N<sup>1</sup>-methylpiperidid 2-{4-(2-chlorfenyl)-9-methoxy-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl}ethan-1-karboxylové kyseliny

Pokud jde o výchozí látky obecného vzorce II, jedná se z větší části o nové sloučeniny. Tyto látky se připravují za použití odpovídajících aldehydů jako výchozích látek, postupem podle následujícího reakčního schématu.



Ve vzorcích uvedených v tomto schématu představuje symbol R zbytek methylesteru či ethylesteru alkankarboxylové kyseliny nebo alkandikarboxylové kyseliny s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylovém řetězci.

Pokud se používá ester dikarboxylové kyseliny, odštěpí se jedna z karboxylových skupin ve stupni aminoketonu po zmýdelnění.

Pokud R<sub>1</sub> představuje atom vodíku, vychází se buď ze sloučeniny vzorce 3, která se reakcí s hydrazidem kyseliny mravenčí převede na sloučeninu vzorce 5, nebo že se na sloučeninu vzorce 4 působí esterem orthomravenčí kyseliny.

Znamená-li R<sub>1</sub> brom, připraví se nejprve odpovídající sloučenina s vodíkem ve významu symbolu R<sub>1</sub> a na ní se pak působí bromem v pyridinu.

Příslušná 1-methoxysloučenina se z výše uvedeného bromderivátu získá reakcí s methoxidem sodným.

Ty sloučeniny, v nichž n má hodnotu 0, se připravují ze sloučenin obsahujících v poloze 1 karboxylovou skupinu, jak jsou popsány v DOS č. 2 503 235; volná kyselina se pak podrobí další reakci, jak je popsáno výše.

Sloučeniny podle vynálezu působí jako antagonisty faktoru PAF (faktor aktivující destičky).

Jak je známo, jedná se u PAF o fosfolipid acetyl-glyceryl-ether-fosforyl-cholín (AGEPC), který je znám jako silný mediátor lipidů uvolňující se ze zvířecích a lidských proinflammatorických buněk. Takovými buňkami jsou převážně basofilní a neutrofilní granulocyty, makrofágy (z krve a tkání), jakož i trombocyty, které se podílejí na zánětlivých reakcích.

PAF při farmakologických pokusech vyvolává bronchokonstrikci, snižuje krevní tlak, iniciuje shlukování krevních destiček a vykazuje proinflammatorický účinek.

Tyto experimentálně prokazatelné účinky svědčí přímo nebo nepřímo o možných funkcích tohoto mediátoru v anafylaxii, pathofyziologii astma bronchiale a u zánětů obecně.

Antagonisty PAF jsou potřebné jednak proto, aby bylo možno objasnit další pathofyziologické funkce tohoto mediátoru u zvířat a lidí a jednak proto, aby bylo možno léčit pathologické stavy a onemocnění, na nichž se PAF podílí.

Jako příklady pro nasazení antagonistů PAF lze uvést zánětlivé procesy tracheo-bronchiálního systému (akutní a chronická bronchitida, astma bronchiale) a ledvin (glomerulonefritida), anafylaktické stavy, alergie a záněty sliznic a kůže (například psoríasa), jakož i šoky způsobené sepsí, endotoxiny nebo popáleninami.

Antagonistický účinek jednotlivých benzodiazepinů na PAF je známý [viz E. Korneckí a spol., Science **226**, 1454 až 1456 (1984)]. Tyto, jako trankvilizační činidla, popřípadě hypnotika osvědčené sloučeniny nacházející se na trhu jsou však v důsledku svého výrazného účinku na centrální nervový systém k nasazení jako antagonisty PAF v terapii v četných případech nevhodné.

Sloučeniny podle vynálezu naproti tomu na centrální nervový systém nepůsobí, zatímco jejich antagonistický účinek na PAF je v porovnání se známými benzodiazepiny až padesátinásobně vyšší.

V následující části jsou uvedeny výsledky farmakologických pokusů.

Antagonistická účinnost některých sloučenin obecného vzorce I na PAF byla zkoumána in vitro na inhibici shlukování krevních destiček a dále pak za použití antagonisace bronchokonstrikce vyvolané PAF u narkotizovaných morčat, za použití testu snižování krevního tlaku narkotizovaných krys a za použití testu s kožními pupeny u krys.

Kromě toho byly zjišťovány možné vedlejší účinky sloučenin podle vynálezu na centrální nervový systém. Stanovovány byly rovněž hodnoty LD<sub>50</sub> jako míra akutní toxicity.

#### 1. Test in vitro: inhibice shlukování krevních destiček

K stanovení antagonistického účinku sloučenin podle vynálezu proti PAF se používá test in vitro, při němž se zjišťuje vliv na shlukování lidských trombocytů vyvolané PAF.

K získání plasmy bohaté na trombocyty se za použití stříčky z plastické hmoty, v níž se nachází 3,8% roztok citronanu sodného, odebere krev z nezaškrcené žíly. Poměr mezi roztokem citronanu sodného a krví činí 1:9. Po opatrném promíchání se citrátová krev 20 minut odsřeďuje při 150 × g (1 200 otáček/min). Měření shlukování trombocytů se provádí postupem, který vypracovali Born a Cross [G. V. R. Born a M. J. Cross, J. Physiol. **168**, 178 (1963)], přičemž k plasmě bohaté na trombocyty se za neustálého míchání přidává PAF jako iniciátor shlukování.

Testovaná látka se přidává v objemu 10 μl vždy 2 až 3 minuty před iniciací shlukování. Jako rozpouštědlo slouží destilovaná voda, ethanol nebo/a dimethylsulfoxid. Při kontrolních pokusech se používají odpovídající objemy těchto rozpouštědel. Po zaregistro-

vání výchozí absorpce (2 až 3 minuty) se vyvolá pomocí PAF (5 × 10<sup>-8</sup> molu) shlukování.

K stanovení účinku testované látky se použije maxima první agregační vlny. Současně se zjišťuje maximální stupeň absorpce vyvolaný PAF (maximální agregace × 100 procent), a to v paralelním pokusu (kontrolní pokus v jednom z kanálů používaného dvoukanálového agregometru) prováděném vedle pokusu s účinnou látkou (druhý kanál), který se použije jako hodnota 100 %.

Stupeň agregace docílený pod vlivem testované látky se udává jako 100 %.

Každá z testovaných látek se k stanovení inhibičního účinku na shlukování trombocytů vyvolané PAF podrobuje zkušebním pokusům (vždy n = 4) v koncentracích od 10<sup>-5</sup> do 10<sup>-8</sup> M. Za použití tří koncentrací se sestrojí křivka závislosti účinku na koncentraci a zjistí se hodnota IK<sub>50</sub> (koncentrace, při níž dochází k 50% inhibici shlukování).

Hodnoty IK<sub>50</sub> pro jednotlivé sloučeniny obecného vzorce I jsou uvedeny v následující tabulce 1:

Tabulka 1

Inhibiční účinek na shlukování trombocytů

Sloučenina z příkladu č.	IK <sub>50</sub> (μmol)
1	0,17
2	0,33
3	0,71
4	8,3
5	0,72
6	1,3
7	0,85
8	0,87
9	0,47
10	0,2
12	0,35
13	1,54
14	2,2
15	0,38
16	1,33
17	0,9
18	0,8
19	8,2
20	5,3
21	2,9
22	0,54
23	0,75
24	1,4
26	8,1
Alprazolán*)	14

Legenda:

\*) 8-chlor-1-methyl-6-fenyl-4H-1,2,4-triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepin-komerční srovnávací preparát

Jako zvlášť účinné sloučeniny podle vynálezu je možno jmenovat:

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

a

morfolid 2-[4-(2-chlorfenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-diazepin-2-yl]ethan-1-karboxylové kyseliny

s hodnotami  $IK_{50}$  0,7, popřípadě 0,17.

## 2. Testy in vivo

### 2.1. Antagonisování bronchokonstrikce vyvolané PAF u narkotizovaných morčat

Spontánně dýchajícím samcům morčat o hmotnosti 300 až 450 g se jednu hodinu před intravenosní infusí PAF [30 ng/(kg × min)] orálně podá testovaná látka nebo nosné prostředí (kontrolní pokus). Pokusná zvířata se pak anestetizují intraperitoneální aplikací 2 mg/kg urethanu, načež se jim zavedou kanyly do vena jugularis, arteria carotis a průdušnice. Infuze PAF vyvolá u kontrolních zvířat silnou dlouhotrvající bronchokonstrikci, která se měří za použití objemů vzduchu při vdechu a výdechu, compliance a resistance, a rovněž snížení krevního tlaku. Zhruba po 7 až 10 minutách nastává smrt.

Aplikací shora popsaných antagonistů je možno zabránit nepříznivým účinkům na dýchání a krevní tlak, a odstranit nebezpečí smrti. Dávky potřebné k těmto účelům se pohybují mezi 0,5 a 5 mg/kg při orální aplikaci a mezi 0,5 a 1,0 mg/kg při aplikaci intravenosní.

### 2.2. Antagonisace poklesu krevního tlaku vyvolaného u narkotizovaných krys PAF

Normotonní samci krys (Wistar) o hmotnosti 200 až 250 g se anestetizují intraperitoneální aplikací 2 mg/kg urethanu. Zvířatům se do arteria carotis a vena jugularis zavedou kanyly. U kontrolních zvířat vyvolá intravenosní infuze PAF v dávce 30 ng/(kg × min) silný dlouhotrvající pokles krevního tlaku. Tento snížený krevní tlak je možno zvýšit intravenosními injekcemi (kumulativní aplikace) sloučenin podle vynálezu v dávkách od 0,01 do 0,5 mg/kg, přičemž dosažený účinek závisí na výši dávky.

Rovněž orálním nebo intravenosním podáním sloučenin podle vynálezu před infusí PAF je možno zabránit poklesu krevního tlaku v důsledku infuze PAF, přičemž i zde závisí dosažený účinek na aplikované dávce.

### 2.3. Antagonisace vzniku kožního pupenu vyvolávaného u krys PAF

[modifikováno podle postupu, který popsali P. P. Koelzer a K. H. Wehr, *Arzneim.-Forsch.* 8, 181 (1958)]

Intrakutánní injekce PAF vyvolá vznik kožního pupenu, což je projev zvýšení permeability cév způsobeného PAF.

Krysím samcům (Wistar) o tělesné hmotnosti  $250 \pm 20$  g se nakrátko ostříhá srst na břiše. Zvířatům se pak do osasní žíly injikuje 1 ml/kg 1 % roztoku trypanové modři. Symetricky k střední čáře (linea alba) se na třech místech v odstupu cca 1,5 cm intrakutánní injekcí aplikuje fyziologický roztok chloridu sodného nebo roztok PAF (12,5 až 25,0 ng/místo, v 0,1 ml). Zatímco na místě, kde byl injekčně aplikován roztok chloridu sodného, nedojde k žádné reakci, způsobí aplikace PAF kožní reakci (pupen), který se projeví modrým zbarvením o různé intenzitě (v závislosti na dávce PAF). Současnou intrakutánní aplikací shora popsaných sloučenin v dávkách od 0,5 do 5  $\mu$ g/místo (v 0,1 ml) nebo jejich předběžnou intravenosní aplikací v dávkách od 0,2 do 3 mg/kg je možno této kožní reakci, kterou vyvolává PAF, zabránit.

## 3. Účinky na centrální nervový systém

Je obecně známo, že látky shora uvedené strukturního typu působí na centrální nervový systém, což však není u sloučeniny antagonistující účinky PAF žádoucí. Proto byly sloučeniny podle vynálezu zkoumány co do svých hypnogenních a antikonvulsivních účinků, jakož i co do vlivu na motilitu (lokomoci). Možný hypnotický účinek byl zkoumán na morčatech o hmotnosti 400 až 450 g. Orálně podávané dávky testovaných sloučenin až do 200 mg/kg nemají na pokusná zvířata žádný hypnotický nebo sedativní účinek.

K zjišťování antikonvulsivního účinku je možno použít testu antagonisování účinků pentetrazolu na myších (tělesná hmotnost 20 až 25 g) [viz M. I. Gluckmann, *Current Therapeutic Research*, 7, 721, (1965)]. Popisované sloučeniny při orální aplikaci v dávkách do 100 mg/kg (1 hodinu před pentetrazolem) nemají při tomto testu žádný vliv na mortalitu způsobenou aplikací pentetrazolu v dávce 125 mg/kg (intraperitoneálně) (LD 100).

Účinek na noční motilitu (lokomoci) myší (hmotnost 20 až 25 g) je možno zkoumat v kleci opatřené fotobuňkou registrující světelný paprsek. Zjišťuje se počet přerušení tohoto světelného paprsku. Shora zmíněné sloučeniny v orálně podaných dávkách do 300 mg/kg nevykazují při tomto pokusu žádnou účinnost.

## 4. Akutní toxicita pro myši

Střední letální dávka (LD<sub>50</sub>) po orální aplikaci se v případě testovaných sloučenin pohybuje mezi 3 a 4 g/kg. Hodnoty LD<sub>50</sub> po intravenosní aplikaci se pohybují mezi 400 a 700 mg/kg.

Nové sloučeniny obecného vzorce I je možno teplokrevným živočichům podávat místně, orálně, parenterálně nebo inhalačně. Tyto sloučeniny přitom tvoří účinnou složku běžných lékových forem, například prostředků sestávajících v podstatě z inertního farmaceutického nosiče a účinného množství aktivní látky, jako jsou například:

tablety,  
dražé,  
kapsle,  
oplatky,  
prášky,  
roztoky,  
suspenze,  
inhalační aerosoly,  
masti,  
emulze,  
sirupy,  
čípky apod.

Účinná dávka sloučenin podle vynálezu se při orálním podání pohybuje mezi 1 a 50, s výhodou mezi 3 a 20 mg na jednu dávku, při intravenózní nebo intramuskulární aplikaci mezi 0,01 a 50, s výhodou mezi 0,1 a 10 mg na jednu dávku. K inhalacím se používají roztoky obsahující 0,01 až 1,0 %, s výhodou 0,1 a 0,5 % účinné látky.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

#### Příklad 1

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

K směsi 5,3 g (0,014 molu) 2-[4-(2-chlorfenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]ethan-1-karboxylové kyseliny, 1,8 g N-hydroxybenzotriazolu a 60 ml absolutního dimethylformamidu se za míchání při teplotě místnosti přidá 1,2 g (0,014 molu) morfolinu, přičemž vznikne čirý roztok, k němuž se při teplotě 0 až 5 °C přidá během 5 až 10 minut 3,5 g pevného dicyklohexylkarbodiimidu.

Reakční směs se ještě dalších 6 až 8 hodin udržuje na teplotě 0 až 10 °C, načež se vysrážená dicyklohexylmočovina odsaje, promyje se malým množstvím studeného dimethylformamidu a filtrát se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí v methylenchloridu, roztok se promyje 5% roztokem uhličitanu sodného a ledově chladnou vodou, organická fáze se odpaří a zbytek se krystaluje z ethylacetátu.

Ve výtěžku 5,2 g (83,2 % teorie) se získá bezbarvý krystalický produkt o teplotě tání 189 až 190 °C.

$^1\text{H}$  NMR (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

2,64 (2t,  $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ ),

2,71 (3s,  $\text{CH}_3$ ),  
3,17 (2t,  $\text{CH}_2$ ),  
3,33 až 3,81 (8m, morfolin),  
4,96 (2s,  $\text{CH}_2$ ),  
6,48 (1s, thiofen),  
7,28 až 7,60 (4m, aryl).

Tvary signálů v tomto i následujících NMR spektrech se označují následujícími obvyklými zkratkami:

s singlet  
d dublet  
t triplet  
q kvartet  
m multiplet  
š široký signál

Výchozí materiál, který je nový, se získá následujícím způsobem.

#### a) 2-amino-3-o-chlorbenzoyl-5-(2-diethoxykarbonylethyl)thiofen

K směsi 53,9 g (0,3 molu) o-chlorokyanacetofenonu, 9,6 g síry a 120 ml dimethylformamidu se za míchání při teplotě místnosti přidá 64,8 g (0,3 molu) diethoxykarbonylbutyraldehydu [D. T. Warner, J. Am. Chem. Soc. **70**, 3470 (1948); teplota varu 97 °C/10 Pa], přičemž teplota vystoupí na 45 až 50 °C.

Reakční směs se 2 až 3 hodiny míchá při teplotě 60 až 70 °C, pak se ochladí na teplotu místnosti a přidá se k ní 400 ml vody. Vzniklý thiofenový derivát se vytřepe třikrát vždy 200 ml methyl-terc.butylketonu. Organická fáze se po promytí vodou a vysušení odpaří a krystalický zbytek se překrystaluje ze směsi isopropanolu a vody (7 : 3).

Výtěžek produktu tajícího při 96 až 98 °C činí 90 g (74 % teorie).

#### b) 2-amino-o-chlorbenzoyl-5-(2-methoxykarbonylethyl)thiofen

63 g (0,15 molu) shora připravené sloučeniny se spolu se 120 ml ethanolu a 32,5 g hydroxidu draselného v 50 ml vody 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se odpaří ve vakuu, odparek se zředí 50 ml vody a okyselí se kyselinou chlorovodíkovou. Vyloučená mazlavá kyselina se několikrát vytřepe ethylacetátem, extrakty se vysuší a odpaří se. Zbytek se ve 300 ml toluenu a 30 ml dimethylformamidu 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se směs odpaří na objem cca 50 ml.

Ve výtěžku 20,5 g se získá žádaná monokarboxylová kyselina ve formě krystalů. Vyčištěná kyselina taje při 171 až 173 °C.

Surová kyselina se ve 400 ml absolutního methanolu a 0,4 ml koncentrované kyseliny sírové 18 hodin míchá při teplotě místnosti.

Po odpaření methanolu se odparek vylíje na led a vytřepe se methylenchloridem. Po novém odpaření a krystalizaci z isopropyletheru se získá 15 g žádaného esteru o teplotě tání 89 až 90 °C.

c) 2-bromacetyl-amino-3-o-chlorbenzoyl-5-(2-methoxykarbonylethyl)thiofen

27,8 g (0,09 molu) shora připraveného esteru se suspenduje v 700 ml toluenu a k suspenzi se přidá 10 g hydrogenuhličitanu sodného v 57 ml vody. Za míchání se k směsi při teplotě 40 až 50 °C pozvolna přidá 7,9 ml bromacetylbromidu, reakční směs se ještě 30 minut míchá, pak se promyje vodou, toluenová fáze se vysuší, odpaří se ve vakuu a zbytek se v isopropyletheru přivede ke krystalizaci.

Výtěžek produktu tajícího při 104 až 106 stupních Celsia činí 35 až 37 g.

d) 2-aminoacetyl-amino-3-o-chlorbenzoyl-5-(2-methoxykarbonylethyl)thiofen

35,8 g (0,08 molu) shora připraveného bromacetyl-derivátu se rozpustí v 700 ml ethylacetátu a do roztoku se za míchání při teplotě místnosti po dobu 2 až 3 hodin uvádí suchý amoniak. Reakční směs se nechá přes noc stát, pak se promyje ledově chladnou vodou a po vysušení se odpaří. Získá se 22 až 25 g olejovité aminosloučeniny.

e) 7-(2-methoxykarbonylethyl)-5-o-chlorfenylthieno-1,4-diazepinon

21,3 g (0,056 molu) shora připravené sloučeniny se rozpustí v 500 ml toluenu, přidá se 75 g silikagelu a směs se 2 hodiny vaří pod zpětným chladičem opatřeným odlučovačem vody. Oxid křemičitý se odsaje a diazepin se extrahuje horkým methanolem. Po odpaření methanolu se získá 12 až 15 g žádaného diazepinu o teplotě tání 160 až 162 °C.

f) 7-(2-methoxykarbonylethyl)-5-o-chlorfenylthieno-1,4-diazepin-2-thion

10 g (0,03 molu) shora připraveného diazepinonu se ve 100 ml dimethyletheru diethylenglykolu spolu s 6,8 g sírníku fosforečného a 5 g hydrogenuhličitanu sodného 3 hodiny míchá při teplotě 70 až 80 °C. Suspenze se vylíje na led, směs se 30 až 45 minut míchá, načež se vyloučené krystaly odsají. Po vysušení se získá 10 g žádaného thionu o teplotě tání 185 až 186 °C.

g) Methylester 2-[4-(2-chlorfenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]ethan-1-karboxylové kyseliny

6,1 g (0,016 molu) shora připraveného sírného derivátu se rozpustí ve 100 ml tetra-

hydrofuranu a po přidání 1 g hydrazin-hydrátu se směs 30 minut míchá při teplotě 45 až 50 °C. Po odpaření ve vakuu zbude 5 až 5,2 g olejovitého materiálu, který po krystalizaci z isopropyletheru poskytne krystalickou látku tající při 175 až 177 °C.

Tato hydrazinosloučenina poskytne záhřevem na 85 °C ve 35 ml orthoesteru kyseliny octové, následujícím odpařením a krystalizací ze směsi methylenchloridu a etheru 3 g triazolodiazepinu o teplotě tání 114 až 115 °C.

Tutéž sloučeninu lze rovněž připravit z thionu působením hydrazidu octové kyseliny.

Ze 6,1 g methylesteru se po zmýdelnění ve vodně alkoholickém louhu draselném získá 5,7 až 5,8 g volné karboxylové kyseliny o teplotě tání 196 až 198 °C.

Příklad 2

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

Postupem podle příkladu 1 se z 15 g 2-[4-(2-chlorfenyl-9-cyklopropyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]ethan-1-karboxylové kyseliny o teplotě tání 227 až 230 °C získá reakcí s dicyklohexylkarbodiimidem a morfolinem sloučenina uvedená v názvu.

Výtěžek produktu o teplotě tání 159 až 160 °C činí 15,0 g (86,5 % teorie).

<sup>1</sup>H NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

0,96 až 1,40 (4m, cyklopropyl-CH<sub>2</sub>-),  
1,93 až 2,28 (1m, cyklopropyl),  
2,64 (2t, CH<sub>2</sub>-CO-),  
3,15 (2t, CH<sub>2</sub>),  
3,31 až 3,77 (8m, morfolin),  
4,91 (2s, CH<sub>2</sub> - 7 - kruh),  
6,44 (1s, thiofen),  
7,22 až 7,60 (4m, aryl).

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem.

38 g (0,1 molu) 7-(2-methoxykarbonylethyl)-5-o-chlorfenylthieno-1,4-diazepin-2-thionu (viz příklad 1) o teplotě tání 185 až 186 °C se spolu s 11 g hydrazidu cyklopropankarboxylové kyseliny v 50 ml dioxanu 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po odpaření reakční směsi a trituraci zbytku s etherem se získá 30 g červeně zbarveného krystalického materiálu o teplotě tání 148 až 150 °C, který se v 1 litru toluenu v přítomnosti 140 g silikagelu 4 hodiny zahřívá pod zpětným chladičem opatřeným odlučovačem vody. Směs se ochladí, odsaje se a triazolosloučenina se extrahuje horkým methanolem.

Jako zbytek po odpaření extraktu se získá 24 g viskózního oleje, který se zmýdelní



jednohodinovým varem ve 250 ml 2N alkoholického louhu draselného. Po obvyklém zpracování se získá 15 až 18 g žádané karboxylové kyseliny, která se může přímo převádět na amid.

## Příklad 3

Morfolid {4-(2-chlorfenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-diazepin-2-yl}karboxylové kyseliny

36 g (0,1 molu) odpovídající karboxylové kyseliny (K. H. Weber a spol., DOS číslo 2 503 235, 29. 07. 76, str. 14) o teplotě tání 302 °C se analogickým postupem jako v příkladu 1 nechá reagovat s 10 g morfolinu v přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu v dimethylformamidu. Získá se 38 g (89 % teorie) produktu ve formě viskosního oleje.

<sup>1</sup>H NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

2,75 (3s, CH<sub>3</sub>),  
3,71 (8s, morfolin),  
4,97 (2s, CH<sub>2</sub> — 7 — kruh),  
6,83 (1s, thiofen),  
7,26 až 7,64 (4m, aryl).

Z 2-amino-3-(2-chlorbenzoyl)thiofen-5-karboxylové kyseliny [O. Hromatka, Monatsh. Chem. **164**, 973 (1973)] se přes odpovídající chlorid kyseliny získá morfolid o teplotě tání 206 až 208 °C, který lze postupem popsaným v příkladu 1 rovněž převést na sloučeninu uvedenou v názvu.

## Příklad 4

Amid {4-(2-chlorfenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl}karboxylové kyseliny

3,7 g (0,01 molu) odpovídajícího methyl-esteru karboxylové kyseliny (K. H. Weber a spol., DOS č. 2 503 235, 29. 07. 76, str. 14) o teplotě tání 230 až 232 °C se rozpustí ve 100 mililitrech methanolu a do roztoku se za míchání při teplotě místnosti až do nasycení uvádí amoniak. Reakční směs se ještě 2 dny míchá při teplotě 20 až 25 °C, pak se rozpouštědlo odpaří a odparek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu (9 : 1) jako elučního činidla.

Výtěžek produktu tajícího za rozkladu při 300 °C činí 3,5 g (98 % teorie).

<sup>1</sup>H NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

2,66 (3s, CH<sub>3</sub>),  
4,85 (2s, CH<sub>2</sub>),  
7,50 (1s, thiofen),  
7,52 (4H, aryl),  
7,65 a 8,25 (2s, NH<sub>2</sub>).

## Příklad 5

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

3,87 g (0,01 molu) odpovídající karboxylové kyseliny (viz příklad 1) se v 50 ml methylenchloridu 2 hodiny míchá při teplotě 30 až 35 °C s 1 ml čistého thionylchloridu. K směsi se pak za chlazení ledem přidá 8 mililitrů diethylaminu a v míchání se pokračuje ještě 30 minut. Soli se vymyjí vodou, methylenchloridová fáze se vysuší, částečně se odpaří a ke konečnému vyčištění se podrobí chromatografii na silikagelu za použití methylenchloridu se 4 % methanolu jako elučního činidla. Získá se 1,8 až 2,0 g produktu ve formě viskosního oleje.

<sup>1</sup>H NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

1,09 a 1,12 (2 × 3 t, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>),  
2,52 (2t, CH<sub>2</sub>—CO),  
2,72 (3s, CH<sub>3</sub>),  
3,03 až 3,56 (6m, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> a CH<sub>2</sub>),  
4,90 (2s, CH<sub>2</sub> — 7 — kruh),  
6,44 (1s, thiofen),  
7,25 až 7,55 (4m, aryl).

## Příklad 6

Morfolid {4-(2-chlorfenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-diazepin-2-yl}methankarboxylové kyseliny

Směs 20 g (0,054 molu) {4-(2-chlorfenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl}methankarboxylové kyseliny, 500 ml tetrahydrofuranu a 10 g 1,1'-karbonyldiimidazolu se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a k vzniklému čirému roztoku se přidá 0,06 molu (5,2 g) morfolinu. Reakční směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, pak se odpaří, zbytek se vyjme methylenchloridem, organická fáze se promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného, zfiltruje se přes sloupec silikagelu a odpaří se. Po překrytalování z ethylacetátu se získá 9,4 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 143 až 144 °C.

<sup>1</sup>H NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

2,74 (3s, CH<sub>3</sub>),  
3,36 až 3,82 (8m, morfolin),  
3,88 (2s, CH<sub>2</sub>—CO),  
4,97 (2s, CH<sub>2</sub>—7—kruh),  
6,51 (1s, thiofen),  
7,25 až 7,60 (4m, aryl).

Karboxylovou kyselinu je možno připravit následujícím způsobem.

Z diethylesteru kyseliny malónové a acetalu bromacetaldehydu se postupem zná-

mým z literatury připraví diethoxykarbonylpropionaldehyd (teplota varu 92 až 95 °C/1,3 Pa), který je možno analogickým postupem jako v příkladu 1 převést působením chlorkyanacetofenonu a síry na odpovídající 2-aminobenzylthiofen, jehož zmýdlením následující dekarboxylací a esterifikací se získá 2-amino-3-(o-chlorbenzoyl)-5-(methoxykarbonylmethyl)thiofen. Bromacetylace, aminace a cyklizace tohoto materiálu vede k vzniku odpovídajícího diazepinu o teplotě tání 180 až 182 °C. Thion získaný z tohoto produktu taje při 184 až 185 stupních Celsia.

Reakcí thionu s hydrazinem a následující reakcí s orthoesterem kyseliny mravenčí se získá methylester příslušné triazolothienokarboxylové kyseliny, který po zmýdlení vodně alkoholickým louhem draselným poskytne volnou karboxylovou kyselinu o teplotě tání 257 až 259 °C.

## Příklad 7

Morfoli 3-[4-(2-chlorfenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]propan-1-karboxylové kyseliny

Analogickým způsobem jako v příkladu 6 se 10 g (0,025 molu) 3-[4-(2-chlorfenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]propan-1-karboxylové kyseliny nechá v tetrahydrofuranu reagovat s morfolinem a 1,1'-karbonyldiimidazolem. Po chromatografickém zpracování se získá 10,5 g (89 % teorie) viskosního, téměř bezbarvého oleje.

<sup>1</sup>H NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

2,00 (2m, CH<sub>2</sub>),  
2,37 (2m, CH<sub>2</sub>CO),  
2,71 (3s, CH<sub>3</sub>),  
2,87 (2m, CH<sub>2</sub>),  
3,26 až 3,83 (8m, morfolin),  
4,94 (2s, CH<sub>2</sub>-7—kruh),  
6,41 (1s, thiofen),  
7,24 až 7,61 (4m, aryl).

Výchozí materiál se získá následujícím způsobem.

Z cyklohexanonu se postupem známým z literatury [L. Claisen, Ber. dtsch. chem. Ges. 40 (3907)] připraví enolether, který se podrobí ozonolyse [V. Schmid, P. Grafen, Liebig's Ann. Chem. 656, 97 (1962)]. Získá se methylester 5-formylvalerové kyseliny, který se shora popsaným postupem převede na ester 2-amino-benzoyl-thiofen-2-propankarboxylové kyseliny.

Z tohoto esteru získaný thiofendiazepinon taje při 152 až 153 °C. Další reakce se sirníkem fosforečným analogickým postupem jako v příkladu 1f) poskytne thion tající při 176 až 178 °C, jehož reakce s hydrazinem a pak s orthoesterem kyseliny octové postupem podle příkladu 1g) vede k odpovídající

címu esteru, jenž se alkoholickým louhem draselným zmýdlení na karboxylovou kyselinu o teplotě tání 257 až 259 °C.

## Příklad 8

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

Z 15 g (0,036 molu) 4-[4-(2-chlorfenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]butan-1-karboxylové kyseliny se analogickým postupem jako v příkladu 1 reakcí s morfolinem a dicyklohexylkarbodiimidem v dimethylformamidu jako rozpouštědla získá sloučenina uvedená v názvu, ve formě světle žlutého viskosního oleje.

Výtěžek produktu činí 13 g (75 % teorie).

<sup>1</sup>H NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

1,72 (4m, —CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—),  
2,87 (2m, CH<sub>2</sub>CO),  
2,71 (3s, CH<sub>3</sub>),  
2,83 (2m, CH<sub>2</sub>),  
3,30 až 3,77 (8m, morfolin),  
4,93 (2s, CH<sub>2</sub>-7—kruh),  
6,41 (1s, thiofen),  
7,21 až 7,58 (4m, aryl).

Výchozí karboxylová kyselina se získá analogickým postupem jako v příkladu 7 z obchodně dostupného cykloheptanonu přes odpovídající aldehyd o teplotě varu 115 až 120 °C/2 kPa a methylester thienotriazol-1,4-diazepin-2-butankarboxylové kyseliny o teplotě tání 119 až 121 °C, který se zmýdlení. Žádaná kyselina taje při 133 až 134 °C.

## Příklad 9

Morfolid 2-[brom-4-(2-chlorfenyl)-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]ethan-1-karboxylové kyseliny

4,4 g (0,001 molu) morfolidu 2-[4-(2-chlorfenyl)-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]ethan-1-karboxylové kyseliny o teplotě tání 188 až 189 °C (viz příklad 19) se rozpustí ve 44 ml chloroformu, přidají se 2 ml pyridinu a 0,7 ml bromu a směs se přes noc míchá při teplotě místnosti. Světlem hnědý reakční roztok se promyje roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodou, organická fáze se vysuší a rozpouštědlo se odpaří. Po přidání etheru se získá 3,1 g (60 % teorie) světle hnědošedých krystalů sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 181 až 182 °C.

<sup>1</sup>H NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

2,66 (2t, CH<sub>2</sub>CO),  
3,17 (2t, CH<sub>2</sub>),

3,31 až 3,75 (8m, morfolin),  
4,95 (2s, CH<sub>2</sub>),  
6,46 (1s, thiofen),  
7,30 až 7,55 (4m, aryl).

## Příklad 10

Morfolid 2-[4-(2-chlorfenyl)-9-methoxy-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-diazepin-2-yl]ethan-1-karboxylové kyseliny

2,6 g (0,5 mmolu) 9-bromderivátu z příkladu 9 se s roztokem 3,7 g hydroxidu draselného ve 400 ml methanolu 1 hodinu míchá při teplotě 50 až 60 °C. Po odpaření methanolu se k odparku přidá voda s ledem a směs se extrahuje methylenchloridem. Organická fáze se vysuší a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek poskytne po překrytlování z ethylacetátu 1,8 g (76 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 163 až 164 °C.

<sup>1</sup>H NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

2,62 (2t, CH<sub>2</sub>),  
3,11 (2t, CH<sub>2</sub>),  
3,32 až 3,77 (8m, morfolin),  
4,27 (3s, CH<sub>3</sub>),  
4,88 (2s, CH<sub>2</sub>),  
6,36 (1s, thiofen),  
7,36 (4s, aryl).

## Příklad 11

Morfolid 8-[4-(2-chlorfenyl)-9-cyklopropyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-diazepin-2-yl]-n-oktan-1-karboxylové kyseliny

4,63 g (0,01 molu) odpovídající karboxylové kyseliny se analogickým postupem jako v příkladu 1 převede za použití cyklohexylkarbodiimidu na amid.

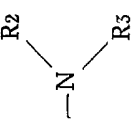

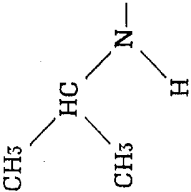
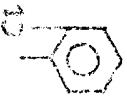
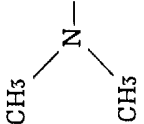
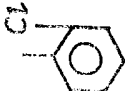

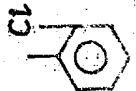
Získá se 4,4 g (84,6 % teorie) viskosního oleje.

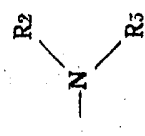
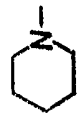
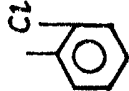

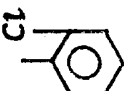

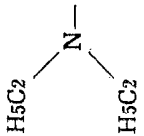
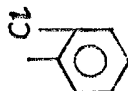
<sup>1</sup>H NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

1,12 až 1,4 (12m, /CH<sub>2</sub>/6),  
2,72 (3s, CH<sub>3</sub>),  
2,68 (2t, CH<sub>2</sub>-CO),  
3,15 (2t, CH<sub>2</sub>),  
3,31 až 3,78 (8m, morfolin),  
4,90 (2s, CH<sub>2</sub>),  
6,42 (1s, thiofen),  
7,25 až 7,60 (4m, aryl).

Výchozí sloučeninou pro přípravu karboxylové kyseliny je methylester 9-formylno-nankarboxylové kyseliny o teplotě varu 101 až 104 °C/7 Pa, který se připraví podle postupu, jenž popsali R. A. Volkmann a spol., J. Org. Chem. **48**, 1767 (1983).

Shora popsány metodami se připraví rovněž následující sloučeniny:

Příklad číslo	R1	R2	R3	R4	n	Teplota tání [°C]	<sup>1</sup> H NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):
12	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>		2	166 až 167	2,50 (2t, CH <sub>2</sub> -CO), 2,70 (3s, CH <sub>3</sub> ), 2,79 (3d, CH <sub>3</sub> N), 3,31 (2t, CH <sub>2</sub> ), 4,85 (2s, CH <sub>2</sub> ), 5,85 (1q, NH), 6,45 (1s, thiofen), 7,25 až 7,57 (4m, aryl)
13	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>		2	olej	1,11 (6d, /CH <sub>3</sub> /-isopropyl), 2,45 (2t, CH <sub>2</sub> CO), 2,68 (3s, CH <sub>3</sub> ), 3,12 (2t, CH <sub>2</sub> ), 4,08 (1m, CH-isopropyl), 4,91 (2s, CH <sub>2</sub> ), 5,48 (1d, NHCO), 6,45 (1s, thiofen), 7,22 až 7,57 (4m, aryl)
14	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>		2	157 až 158	2,63 (2t, CH <sub>2</sub> -CO), 2,71 (3s, CH <sub>3</sub> ), 2,97 (6s, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3,13 (2t, CH <sub>2</sub> ), 4,14 (2s, CH <sub>2</sub> ), 6,44 (1s, thiofen), 7,28 až 7,57 (4m, aryl)
15	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>		2	167 až 168	1,64 až 2,20 (4m, pyrazol), 2,57 (2t, CH <sub>2</sub> -CO), 2,70 (3s, CH <sub>3</sub> ), 3,14 (2t, CH <sub>2</sub> ), 3,24 až 3,57 (4m, pyrazol), 4,41 (2s, CH <sub>2</sub> ), 6,42 (1s, thiofen), 7,26 až 7,52 (4m, aryl)

Příklad číslo	R <sub>1</sub>		R <sub>4</sub>	n	Teplota tání (°C)	<sup>1</sup> H NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):
16	CH <sub>3</sub>			2	143 až 145	1,33 až 1,77 (6m, piperidin), 2,62 (2t, CH <sub>2</sub> -CO), 2,71 (3s, CH <sub>3</sub> ), 3,13 (2t, CH <sub>2</sub> ), 3,35 až 3,55 (4m, piperidin), 4,93 (2s, CH <sub>2</sub> ), 6,42 (1s, thiofen), 7,24 až 7,57 (4m, aryl)
17	CH <sub>3</sub>			2	olej	2,32 (3s, NCH <sub>3</sub> ), 2,39 (4t, piperazin), 2,65 (2t, CH <sub>2</sub> -CO), 2,73 (3s, CH <sub>3</sub> ), 3,16, 3,46 (4t, piperazin), 3,65 (2t, CH <sub>2</sub> ), 4,95 (2s, CH <sub>2</sub> ), 6,45 (1s, thiofen), 7,29 až 7,58 (4m, aryl)
18				2	olej	0,93 až 1,35 (10m, cyklopropyl, C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ), 1,93 až 2,26 (1m, CH-cyklopropyl), 2,62 (2t, CH <sub>2</sub> CO), 3,00 až 3,53 (6m, C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> a CH <sub>2</sub> ), 4,91 (2s, CH <sub>2</sub> ), 6,46 (1s, thiofen), 7,24 až 7,57 (4m, aryl)

Příklad číslo	R1	R2	R3	R4	n	Teplota tání (°C)	<sup>1</sup> H NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):
19	H				2	188 až 190	2,63 (2t, CH <sub>2</sub> -CO), 3,14 (2t, CH <sub>2</sub> ), 3,32 až 3,67 (8m, morfolin), 5,03 (2s, CH <sub>2</sub> ), 6,42 (1s, thiofen), 7,25 až 7,42 (4m, aryl), 8,46 (1s, triazol)
20	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>			1	202 až 204	2,70 (3s, CH <sub>3</sub> ), 3,75 (2s, CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> ), 4,90 (2s, CH <sub>2</sub> -7-kruh), 5,54 až 6,48 (2m, NH <sub>2</sub> ), 6,53 (1s, thiofen), 7,18 až 7,56 (4m, aryl)
21	CH <sub>3</sub>				2	olej	2,16 (2s, OH), 2,69 (3s, CH <sub>3</sub> ), 2,79 (2t, CH <sub>2</sub> CO), 3,15 (2t, CH <sub>2</sub> ), 3,53 až 3,77 (8m, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH), 4,90 (2s, CH <sub>2</sub> -7-kruh), 6,45 (1s, thiofen), 7,22 až 7,63 (4m, aryl)
22	CH <sub>3</sub>				2	180 až 181	2,170 (2t, CH <sub>2</sub> ), 2,76 (3s, CH <sub>3</sub> ), 3,22 (2t, CH <sub>2</sub> ), 3,36 až 3,80 (8m, morfolin), 4,85 (2s, CH <sub>2</sub> ), 6,73 (1s, thiofen), 7,24 až 7,72 (5m, aryl)

Příklad číslo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n	Teplota tání (°C)	<sup>1</sup> H NMR (deuteriochloroform, hodnota δ):
23	CH <sub>3</sub>		HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-		2	olej	3,50 (1s, OH), 2,54 (2t, CH <sub>2</sub> CO), 2,65 (3s, CH <sub>3</sub> ), 3,11 (2t, CH <sub>2</sub> ), 3,38 (2m, NCH <sub>2</sub> ), 3,65 (2t, OCH <sub>2</sub> ), 4,86 (2s, CH <sub>2</sub> ), 6,44 (1s, thiofen), 6,88 (1t, NH-CO), 7,25 až 7,55 (4m, aryl)
24	CH <sub>2</sub> Cl		-N-		2	163 až 165	2,64 (2t, CH <sub>2</sub> CO), 3,16 (2t, CH <sub>2</sub> ), 3,28 až 3,78 (8m, morfolin), 4,94 (4s, CH <sub>2</sub> Cl a CH <sub>2</sub> -7- -kruh), 6,41 (1s, thiofen), 7,17 až 7,53 (4m, aryl)
25	CH <sub>2</sub> Br		-N-		2	olej	2,58 (2t, CH <sub>2</sub> CO), 3,11 (2t, CH <sub>2</sub> ), 3,22 až 3,74 (8m, morfolin), (2s, CH <sub>2</sub> Br), 4,98 (2s, CH <sub>2</sub> -7-kruh, 1s, thiofen), 7,21 až 7,71 (4m, aryl)
26			-N-		2	olej	1,09 (3t, J = 7 Hz, CH <sub>3</sub> ), 1,95 (2m, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 2,63 (2t, J = 7 Hz, CH <sub>2</sub> CO), 3,15 (2t, J = 7 Hz, CH <sub>2</sub> -thiofen), 3,31 až 3,74 (8m, morfolin), 4,60 (2t, J = 6 Hz, O-CH <sub>2</sub> ), 4,90 (2s, CH <sub>2</sub> -7-kruh), 6,39 (1s, thiofen), 7,39 (4s, aryl)

V následující části jsou uvedeny příklady složení a přípravy farmaceutických prostředků obsahujících jako účinné látky sloučeniny obecného vzorce I. Pokud není výslovně uvedeno jinak, jedná se u uváděných dílů o díly hmotnostní.

## 1. Tablety

## Složení:

účinná látka obecného vzorce I	0,020 dílu
kyselina stearová	0,010 dílu
dextrosa	1,890 dílu

---

c e l k e m 1,920 dílu

## Příprava:

Shora uvedené látky se o sobě známým způsobem smísí a ze směsi se vylisují tablety, z nichž každá má hmotnost 1,92 g a obsahuje 20 mg účinné látky.

## 2. Mast

## Složení:

morfolid 2-[4-(2-chlorfenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]ethan-1-karboxylové kyseliny	50 mg
mastový základ (Neribas Salbe) do	10 g

## Příprava:

Účinná látka se rozetře s 0,5 g mastového základu a zbylý mastový základ se po dávkách 1,0 g postupně přidává a s mastí důkladně promíchává. Získá se 0,5% mast. Distribuce účinné látky v základu se kontroluje opticky pod mikroskopem.

## 3. Krém

## Složení:

morfolid 2-[4-(2-chlorfenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]ethan-1-karboxylové kyseliny	50 mg
krémový základ (Neribas Salbe) do	10 g

## Příprava:

Účinná látka se rozetře s 0,5 g krémového základu a zbylý krémový základ se postupně přidává po dávkách 1,0 g a za použití třerky přidává po dávkách 1,0 g a za použití stěrky se s krémem důkladně promíchává. Získá se 0,5% krém. Distribuce účinné látky v základu se kontroluje opticky pod mikroskopem.

## 4. Roztok k plnění ampulí

## Složení:

a)

morfolid 2-[4-(2-chlorfenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]ethan-1-karboxylové kyseliny	1,0 mg
chlorid sodný	45,0 mg
voda pro injekce do	5,0 ml

b)

morfolid 2-[4-(2-chlorfenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]ethan-1-karboxylové kyseliny	5,0 mg
chlorid sodný	45,0 mg
voda pro injekce do	5,0 ml

c)

morfolid 2-[4-(2-chlorfenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]ethan-1-karboxylové kyseliny	1,0 mg
chlorid sodný	9,0 mg
voda pro injekce do	1,0 ml

## Příprava:

Účinná látka se při vlastním pH rozpustí ve vodě a k roztoku se jako přísada k úpravě isotonicity přidá chlorid sodný. Výsledný roztok se apyrogenně zfiltruje, filtrem se za aseptických podmínek naplní ampule, které se pak sterilizují a zataví. Ampule obsahují 1 mg, 5 mg a 1 mg účinné látky.

## 5. Čípky

## Složení (pro 1 čípek):

	díly
morfolid 2-[4-(2-chlorfenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]ethan-1-karboxylové kyseliny	1,0
kakaové máslo (teplota tání 36 až 37 °C)	1 200,0
karnaubský vosk	5,0

## Příprava:

Kakaové máslo se roztaví s karnaubským voskem, při teplotě 45 °C se přidá účinná látka a směs se míchá až do úplného dispergování účinné látky. Směs se pak odlé-



vá do forem odpovídající velikosti a hotové čípký se vhodně zabalí.

### 6. Inhalační roztoky

Složení:

a)

morfolid 2-[4-(2-chlorfenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]ethan-1-karboxylové kyseliny	500 mg
sodná sůl ethylendiamin-tetraoctové kyseliny	50 mg
benzalkoniumchlorid	25 mg
chlorid sodný	880 mg
destilovaná voda	do 100 ml

Příprava:

Do 96 % celkového množství vody se postupně přidává sodná sůl ethylendiamintetraoctové kyseliny, benzalkoniumchlorid,

chlorid sodný a účinná látka, které se rozpustí na čirý roztok, k němuž se pak přidá zbývající voda. Roztokem se plní kapací lahvičky o objemu 20 ml. Jedna dávka (2 kapek, 1 ml) obsahuje 5 mg účinné látky.

b)

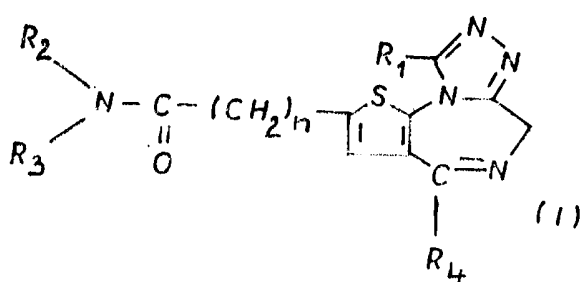
morfolid 2-[4-(2-chlorfenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]ethan-1-karboxylové kyseliny	500 mg
chlorid sodný	820 mg
destilovaná voda	do 100 ml

Příprava:

V 96 % celkového množství vody se postupně rozpustí účinná látka a chlorid sodný, přidá se zbývající voda a roztokem se plní jednodávkové zásobníky o objemu 4 mililitry. Roztok obsahuje 20 mg účinné látky.

### PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových amidů thieno-triazolo-1,4-diazepino-2-karboxylových kyselin obecného vzorce I



ve kterém

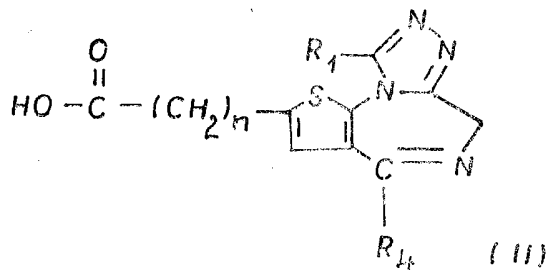
R<sub>1</sub> znamená atom vodíku, methylovou skupinu, chlormethylovou skupinu nebo brommethylovou skupinu, cyklopropylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo atom bromu,

R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> jsou buď stejné, nebo rozdílné a znamenají vždy atom vodíku, přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo hydroxyalkylovou skupinu obsahující vždy 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> společně s dusíkovým atomem tvoří pěti- nebo šestičlenný kruh, přičemž tento šestičlenný kruh popřípadě obsahuje jako další heteroatom dusík nebo kyslík a přičemž tento druhý atom dusíku je popřípadě substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

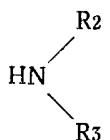
R<sub>4</sub> představuje fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou v poloze 2 chlorem a n je číslo o hodnotě 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8,

vyznačující se tím, že se odpovídající 2-karboxylová kyselina obecného vzorce II



ve kterém

R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> a n mají shora uvedený význam, nebo její halogenid či anhydrid, nechá reagovat s aminem obecného vzorce III



(III)

ve kterém

R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> mají shora uvedený význam.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém

R<sub>1</sub> znamená atom vodíku, methylovou skupinu, cyklopropylovou skupinu, methoxy skupinu nebo atom bromu,

R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> jsou buď stejné, nebo rozdílné a znamenají vždy atom vodíku, přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo hydroxyalkylovou skupinu obsahující vždy 1 až 3 atomy uhlíku, nebo

R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> společně s dusíkovým atomem tvoří pěti- nebo šestičlenný kruh, přičemž tento šestičlenný kruh popřípadě obsahuje

jako další heteroatom dusík nebo kyslík, a přičemž tento druhý atom dusíku je popřípadě substituován methylovou skupinou,

R<sub>4</sub> představuje fenylovou skupinu nebo *o*-chlorfenylovou skupinu a

*n* je číslo o hodnotě 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8.