

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 792185 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 792185
(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D
(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 12.07.1979
(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 12.07.1979
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.01.1981
(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority
13.07.1978 DE P_2830782.6

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **C.H. Boehringer Sohn**, D-6507 Ingelheim am Rhein, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Weber, Karl-Hainz**, BRD, SAKSA, (DE)
2 • **Langbein, Adolf**, BRD, SAKSA, (DE)
3 • **Schneider, Claus**, BRD, SAKSA, (DE)
4 • **Sirrenberg, Walther**, BRD, SAKSA, (DE)
5 • **Lehr, Erich**, Germany, SAKSA, (DE)
6 • **Böke, Karin**, BRD, SAKSA, (DE)
7 • **Kuhn, Franz Josef**, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

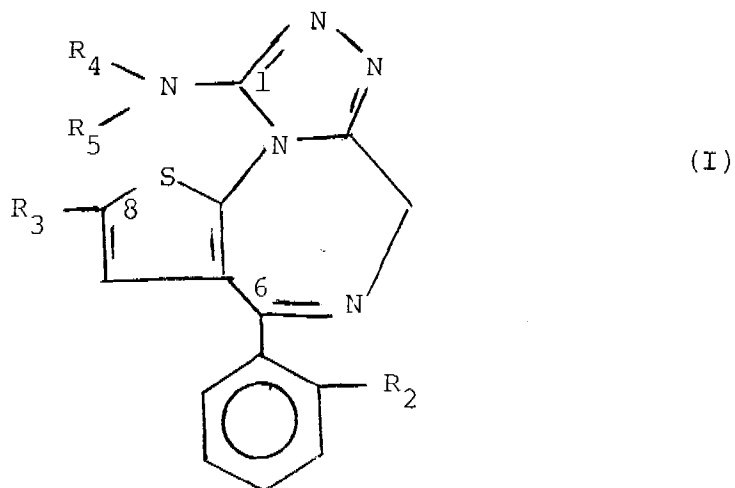
Uudet substituoidut 4H-s-triazolo/3, 4c/thieno-2,3e/-1,4- diazepiinit, niiden valmistusmenetelmät ja farmafarmaseuttiset seokset.

Nya substituerade 4H-s-triazolo/3, 4c/thieno/2,3e/-1,4- diazepiner, förfarande för deras framställning ocfarmaceutiska blandningar.

C.H. Boehringer Sohn
D-6507 Ingelheim am Rhein
Saksa-BRD

Uudet substituoidut 4H-s-triazolo/3,4c/tieno/2,3e/-1,4-diatsepiinit, niiden valmistusmenetelmät ja farmaseuttiset seokset. Nya substituerade 4H-s-triazolo/3,4c/thieno/2,3e/-1,4-diazepiner, förfarande för deras framställning och farmaceutiska blandningar.

Keksinnön kohteena ovat yleiskaavan I mukaiset yhdisteet



jossa

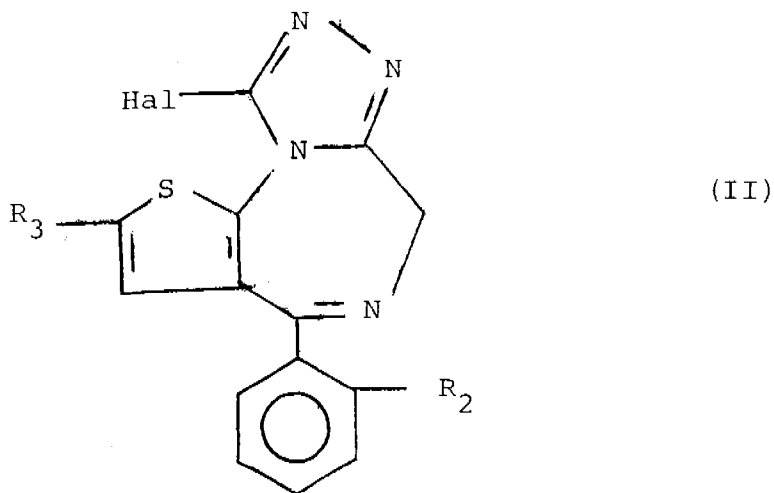
R₂ on vety, fluori, kloori tai bromi,
R₃ on kloori tai bromi tai 1-3-hiiliatominen alkyyliryhmä ja
R₄ ja R₅, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat vety,
1-4-hiiliatominen alkyyliryhmä tai 2-3-hiiliatominen hydroksialkyyliryhmä tai molemmat ryhmät muodostavat yhdessä 4- tai 5-jäsenen

alkyyliketjun, joka mahdollisesti voi olla substi-
tuoitu kerran tai kahdesti metyyllillä ja jolloin 6-jäseninen rengas
voi lisäksi sisältää happiatomin.

Keksinnön kohteena ovat edelleen yleiskaavan I mukaisten uusien
yhdisteiden valmistusmenetelmät sekä niiden käyttö tehoaineena
lääkeaineissa.

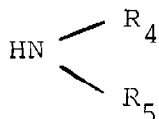
Yleiskaavan I mukaiset uudet yhdisteet voidaan saada

a) Saattamalla yleiskaavan II mukainen yhdiste



jossa

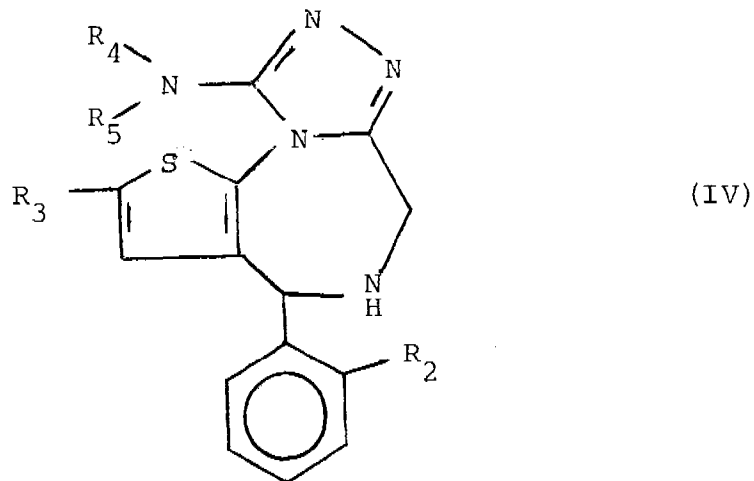
R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan yleiskaavan
III mukaisen amiinin kanssa



jossa

R_4 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

b) Dehydraamalla yleiskaavan IV mukainen yhdiste



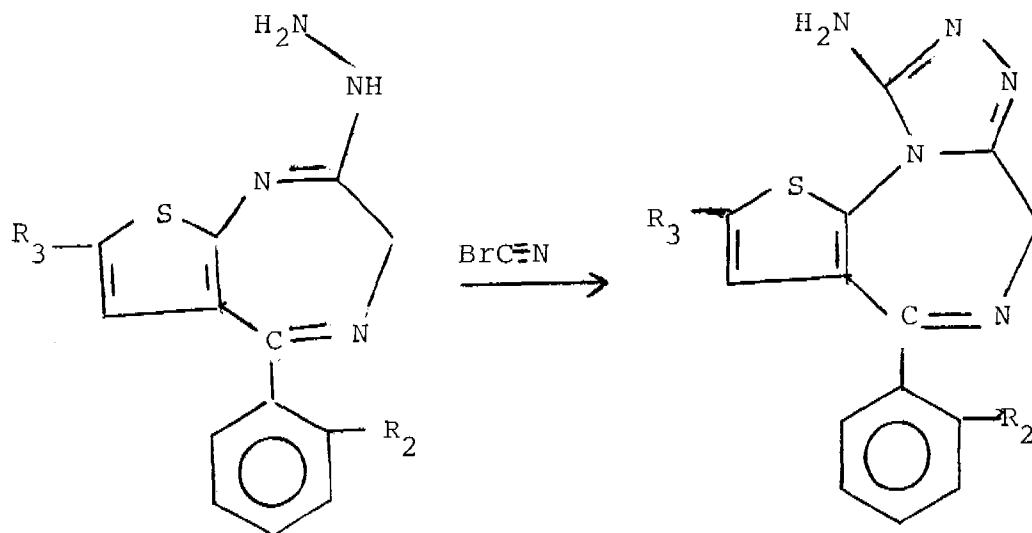
jossa

R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä, sinänsä tunnetulla tavalla.

Yleiskaavan II mukaisten yhdisteiden reaktio kaavan III mukaisen amiinin kanssa tapahtuu joko ilman liuotinta tai liuottimissa, kuten bentseenissä, tolueenissa, dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, kloorihiilivedyissä, kuten hiilitetrakloridissa tai metyleenikloridissa, parhaiten kulloinkin käytetyn liuottimen kiehumislämpötilassa. Reaktio alempien amiinien (dimetyyliamiini, dietyyliamiini jne.) kanssa suoritetaan parhaiten autoklaavissa. Reaktioaika riippuu käytetystä lähtöaineesta ja voi olla muutamasta minuutista useaan tuntiin.

Yleiskaavan IV mukaisten yhdisteiden dehydraus suoritetaan käyttämällä sopivaa dehydrausainetta, esimerkiksi halogeenia tai myös kromin tai mangaanin hapetusasteeltaan korkeampia yhdisteitä, esimerkiksi kromaattia, bikromaattia tai permanganaattia. Halogeenin kanssa suoritettujen reaktion sopivia liuottimia ovat mm. kloorihiilivedyt, kuten kloroformi tai metyleenikloridi. Hapettaminen kromin tai mangaanin mainituilla yhdisteillä tapahtuu liuottimissa, kuten asetonissa, tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa, mahdollisesti lisäämällä faasinsiirtokatalyyttejä. Hapettimen laadusta riippuen reaktiolämpötila on yleensä 0°C ja käytetyn liuottimen kiehumislämpötilan välissä.

1-amino-yhdisteet (R_4 ja R_5 = vety) saadaan saattamalla 2-hydratsino-
tieno/2,3e/1,4-diatsepiinit reagoimaan bromisyyanin kanssa seuraavan
kaavio mukaisesti:



Vert.: K.T. Potts ja C. Hirsch, J. Org. Chem. 33, 143 (1968).

Liuottimiksi sopivat alkoholit, bentseenit, toluenit ja halogenoidut vedyt.

Nämä yhdisteet voidaan haluttaessa alkyloida tavalliseen tapaan. Alkylointiaineina käytetään parhaiten alkyylihalogenidia, dialkyylisulfaattia tai toluenisulfonihapon esterii; tällöin käytetään liuotinta, kuten tetrahydrofuraania, dimetyyliformamidia tai alempia alkoholeja, mutta alkylointi voidaan kuitenkin suorittaa myös ilman liuotinta. Hydroksialkyyliryhmää liitettäessä on suositeltavaa suorittaa reaktio alkyleenioksidin kanssa.

Mainituilla menetelmillä voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavat lopputuotteet

8-bromi-6-(o-kloorifenyyl)-1-amino-4H-s-triaitsolo/3,4c/tieno-
/2,3e/1,4-diatsepiini,

8-bromi-6-(o-kloorifenyyl)-1-metyyliamino-4H-s-triaitsolo/3,4c/tieno-
/2,3e/1,4-diatsepiini,

8-bromi-6-(o-kloorifenylyli)-1-etyyliamino-4H-s-triatsolo/3,4c/tieno-
/2,3e/1,4-diatsepiini,

8-bromi-6-(o-kloorifenylyli)-1-dimetyyliamino-4H-s-traistsolo/3,4c/-
tieno/2,3e/1,4-diatsepiini,

8-bromi-6-(o-kloorifenylyli)-1-dietyyliamino-4H-s-triatsolo/3,4c/-
tieno/2,3e/1,4-diatsepiini,

8-bromi-6-(o-kloorifenylyli)-1-(N-metyyli-N-etyyliamino)-4H-s-
triatsolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diatsepiini,

8-bromi-6-(o-kloorifenylyli)-1-n-propyyliamino-4H-s-triatsolo/3,4c/-
tieno/2,3e/1,4-diatsepiini,

8-bromi-6-(o-kloorifenylyli)-1-di-isopropyliamino-4H-s-triatsolo-
/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diatsepiini,

8-bromi-6-(o-kloorifenylyli)-1-di-n-butyliamino-4H-s-triatsolo-
/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diatsepiini

8-bromi-6-(o-kloorifenylyli)-1-N-metyyli-N-(β -hydroksietyyli)-amino-
4H-s-triatsolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diatsepiini,

8-bromi-6-(o-kloorifenylyli)-1-di-(β -hydroksietyyli)-amino-4H-s-
triatsolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diatsepiini,

8-etyyli-6-(o-kloorifenylyli)-1-dimetyyliamino-4H-s-triatsolo/3,4c/-
tieno/2,3e/1,4-diatsepiini,

8-kloori-6-(o-kloorifenylyli)-1-dimetyyliamino-4H-s-triatsolo/3,4c/-
tieno/2,3e/1,4-diatsepiini,

8-bromi-6-fenylyli-1-dimetyyliamino-4H-s-triatsolo/3,4c/tieno/2,3e/-
1,4-diatsepiini,

8-bromi-6-(o-bromifenylyli)-1-dimetyyliamino-4H-s-triatsolo/3,4c/-
tieno/2,3e/1,4-diatsepiini,

8-bromi-6-(o-kloorifenylyli)-1-piperidino-4H-s-triatsolo/3,4c/tieno/-
2,3e/1,4-diatsepiini,

8-bromi-6-(o-kloorifenylyli)-1-(2',4'-dimetyylipiperidino)-4H-s-triatsolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diatsepiini,

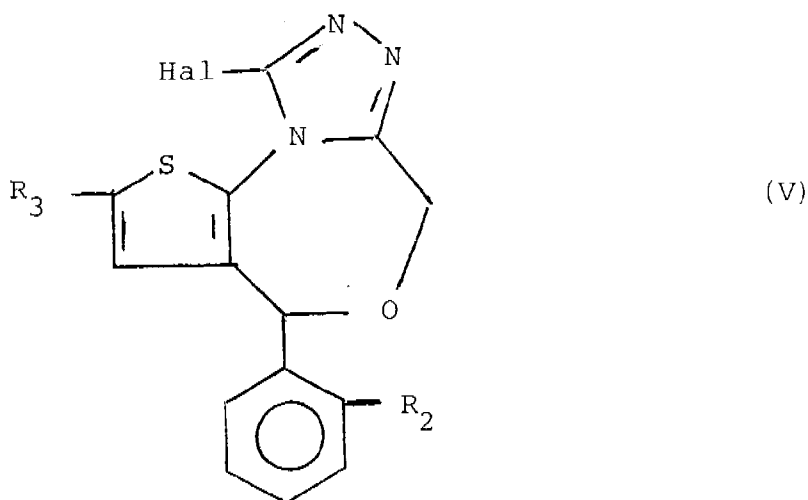
8-bromi-6-(o-kloorifenylyli)-1-morfolino-4H-s-triatsolo/3,4c/tieno-
/2,3e/1,4-diatsepiini,

8-bromi-6-(o-kloorifenylyli)-1-(2'-metyylimorfolino)-4H-s-triatsolo-
/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diatsepiini,

8-bromi-6-(o-kloorifenylyli)-1-(4'-metyylipiperidino)-4H-s-triatsolo-
/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diatsepiini,

8-bromi-6-(o-kloorifenylyli)-1-pyrrolidino-4H-s-triatsolo/3,4c/tieno-
/2,3e/1,4-diatsepiini.

Yleiskaavan II mukaiset lähtöyhdisteet tunnetaan kirjallisuudesta.
Yleiskaavan IV mukaiset lähtöyhdisteet saadaan saattamalla kaavan
V mukaiset yhdisteet



jossa

R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä ja
Hal on halogeeniatomi, reagoimaan yleiskaavan III mukaisen amiinin
kanssa kohdassa a) annetuissa olosuhteissa ja sen jälkeen vaihtamalla
renkaan happiatomi typpiin, kuten on esimerkiksi kuvattu saksalaisessa
patenttihakemuksessa P 25 31 678.

Yleiskaavan I mukaisilla lopputuotteilla on arvokkaita terapeuttisia
ominaisuuksia. Erilaisissa farmakologisissa testausmenetelmissä
niillä on laimentavia, anksiolyyttisiä ja jännitystä laukaisevia

ominaisuuksia. Koulutuskokeissa osoittautui myös, että uusilla yhdisteillä on selvä neuroleptinen vaikutus. Tämä vaikutus havaittiin signalisoidun aktiivisen rankaisun välttämiskäyttäytymisen avulla (discriminated active avoidance) modifioidussa Dobrin, P.D. ja Rhyne-testissä, Arch Int. Pharmacodyn. 178, 351-356 (1969).

Tällöin osoittautui erityisesti, että uudet aineet alensivat ainoastaan oikea-aikaista välttämistä. Sen sijaan ne eivät vaikuttaneet lainkaan välittömään shokkiin kohdistuvaan reaktioon. Sellaista selektiivistä vaikutusta pidetään kaupallisissa neuroleptikoissa, kuten esimerkiksi klorpromatsiinissa voimakkaana osoituksena neuroleptisista vaikutusominaisuuksista. (Cook, L., Spinwall, J., Proceedings of the sixth international congress of pharmacology. Vol. 3- Central Nervous system and behavioral pharmacology. Oxford: Pergamon 1976 b). Edelleen on huomionarvoista, että oheisessa tapauksessa tämä valinta on erityisen voimakasta ja selvästi suurempi kuin kaupallisten tuotteiden.

Uudet yhdisteet sopivat sen vuoksi erityisen hyvin sykломotoristen kiihtymys- ja tuskatilojen torjuntaan, joita tiloja esiintyy esimerkiksi skitsofreniassa. Tämä rauhoittava ja rentouttava vaikutus ei kuitenkaan häiritse valveillaoloastetta (Vigilanz).

Erytyisen tehokkaiksi ovat osoittautuneet sellaiset yleiskaavan I mukaiset lopputuotteet, joissa R_2 on kloori, R_3 on bromi ja R_4 ja R_5 merkitsevät alempia alkyyliryhmiä tai β -hydroksietyyliryhmää.

Keksinnön mukaisten aineiden yksittäisannos on 0,05 - 50 mg, parhaiten 0,1 - 25 mg (oraalisesti) ja 5 - 150 mg päiväannoksena.

Keksinnön mukaisesti saatuja yhdisteitä voidaan käyttää yksinään tai yhdistelmänä muiden keksinnön mukaisten tehoaineiden kanssa, mahdollisesti myös yhdistelmänä muiden farmakologisesti aktiivisten tehoaineiden, kuten spasmolyyttien tai β -reseptoreita salpaavien aineiden kanssa. Sopivia käyttömuotoja ovat esimerkiksi tabletit, kapselit, puikot, liuokset, mehut, emulsiot tai dispergoitavat jauheet. Vastaavia tabletteja voidaan valmistaa esimerkiksi sekoittamalla tehoaine tai tehoaineet tunnettujen apuaineiden kanssa, joita ovat esimerkiksi inertit laimentimet, kuten kalsiumkarbonaatti, kalsiumfosfaatti tai maitosokeri, tehostusaineet, kuten maissitärkkelys tai algiinihappo, sideaineet, kuten tärkkelys tai gelatiini, voiteluai-

neet, kuten magnesiumstearaatti tai talkki, ja/tai aineet, joilla saadaan aikaan kesto vaikutus, kuten karboksipolymetyyleeni, karboksimeetyyliselluloosa, selluloosa-asetaatitfalaatti tai polyvinyyliasettaatti. Tabletit voivat koostua myös useammasta kerroksesta.

Vastaavasti voidaan lääkerakeita valmistaa päällystämällä tablettien kanssa analogisesti valmistetut ytimet lääkerakeiden päällystyksessä tavallisesti käytetyillä aineilla, esimerkiksi kollidonilla tai sellakalla, arabikumilla, talkilla, titaanidioksidilla tai sokerilla. Kestovaikutuksen aikaansaamiseksi tai yhteensopimattomuuden välttämiseksi ydin voi myös muodostua useammasta kerroksesta. Samoin voi lääkerakeen kuori muodostua useammasta kerroksesta kesto vaikutuksen aikaansaamiseksi, jolloin voidaan käyttää edellä tablettien yhteydessä mainittuja apuaineita.

Keksinnön mukaisen tehoaineen tai tehoaineyhdistelmän mehut voivat lisäksi sisältää makeutinta, kuten sakariinia, syk lamaattia, glyseriiniä tai sokeria sekä makua parantavaa ainetta, esimerkiksi aromiaineita, kuten vanilliinia tai appelsiiniuutetta. Ne voivat sitä paitsi sisältää suspendoinnin apuaineita tai sakeuttimia, kuten natriumkarboksimeetyyliselluloosaa, kostutusaineita, esimerkiksi rasva-alkoholien kondensaatiotuotteita etyleenioksidin kanssa tai suoja-aineita, kuten p-hydroksibentsoaattia.

Injektioliuokset valmistetaan tavalliseen tapaan esimerkiksi lisäämällä päällystysaineita, kuten p-hydroksibentsoaattia, tai stabilointiaineita, kuten etyleenidiamiinitetraetikkahapon alkalisuoloja. Liuokset täytetään injektiopulloihin tai ampulleihin.

Yhtä tai useampaa tehoainetta tai tehoaineyhdistelmää sisältävät kapselit voidaan valmistaa esimerkiksi siten, että tehoaine sekoitetaan inerttien kantoaineiden, kuten maitosokerin tai sorbiitin kanssa ja kapseloidaan gelatiinikapseleihin.

Sopivia puikkoja voidaan valmistaa esimerkiksi sekoittamalla niihin tarkoitettujen kantoaineiden, kuten neutraalirasvojen tai polyetyleeniglykolin tai niiden johdosten kanssa.

Esimerkki 1

1-dimetyyliamino-8-bromi-6-(o-kloorifenyyli)-4H-s-triatsolo/3,4c/-
tieno/2,3e/1,4-diatsepiini

0,01 moolia = 4,5 g 1,8-dibromi-6-(o-kloorifenyyli)-4H-s-triatsolo-
/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diatsepiinia ja 50 ml dimetyyliamiinia kuumen-
netaan 150 ml:ssa dioksaania 1 tunti 100°C:ssa autoklaavissa. Liuotin
tislataan pois, jäännös jaetaan veden ja metyleenikloridin kesken,
metyleenikloridifaasi erotetaan, pestään vedellä ja kuivataan magne-
siumsulfaatilla. Jäännös laitetaan SiO₂-pylvääseen ja yhdiste eluoi-
daan metyleenikloridi/metanolilla 98:2. Liuottimen tislauksen jälkeen
saadaan otsikkoyhdisteen etikkahappoesteriä 2,2 g = 52 % teoreetti-
sista, sp. 166 - 168°C.

Esimerkki 2

1-dimetyyliamino-8-bromi-6-(o-kloorifenyyli)-4H-s-triatsolo/3,4c/-
tieno/2,3e/1,4-diatsepiini

4,2 g = 0,01 moolia 1-dimetyyliamino-8-bromi-6-(o-kloorifenyyli)-4H-
s-triatsolo/3,4c/tieno/2,3e/5,6-dihydro-1,4-diatsepiinia liuotetaan
50 ml:aan metyleenikloridia, lisätään 0,2 g trietyyli-N-bentsyyli-
ammoniumkloridia ja sen jälkeen lisätään 0 - 5°C:ssa liuos, jossa
on 2 g kaliumpermanganaattia 20 ml:ssa asetonia. 15 minuutin kuluttua
lisätään Na-bisulfiittiliuosta ja reaktioseos tehdään happameksi
laimealla rikkihapolla. Otsikkoyhdiste saadaan orgaanisesta faasista.
Saanto on 3,1 g = 73 % teoreettisesta, sp. 165 - 167°C.

5,6-dihydroyhdiste saatiin seuraavasti:

a) 53 millimoolia = 20 g 7-bromi-5-(o-kloorifenyyli)-tieno/2,3e/4,1-
oksatsepin-2-onia (valmistettu belgialaisen patenttijulkaisun
844 170 mukaisesti) 600 ml:ssa metyleenikloridia, 12 g formyylihyd-
ratsidia ja 80 ml pyridiiniä sekoitetaan 45 minuuttia huoneen lämpö-
tilassa. Tämän jälkeen lisätään tipottain 10 g POCl₃ 50 ml:ssa mety-
leenikloridia enintään 35°C:ssa ja sekoitetaan 5 tuntia refluksoiden.
Jäähdyttämisen jälkeen orgaaninen faasi ravistellaan 200 ml:n kanssa
2 n suolahappoa ja pestään vedellä. Kuivaamisen jälkeen orgaaninen
faasi haihdutetaan ja jäännös otetaan kuumaan etyyliasetattiin.

Jäähdytettäessä saadaan 15 g = 73 % teoreettisesta 8-bromi-6-(o-kloorifenyyli)-4H-s-triatsolo/3,4c/tieno/2,3e/4,1-oksatsepiinia, sp. 176 - 178°C.

b) 5,4 ml bromia lisätään tähän yhdisteeseen (28 g) seoksessa, jossa on 280 ml metyleenikloridia ja 8,9 ml pyridiiniä. Keitetään 3 tuntia refluksoiden, jäähdyttämisen jälkeen ravistellaan veden kanssa, orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla, haihdutetaan ja jäännös ajetaan SiO₂:n läpi. Metanolista saadaan 19,2 g = 57 % teoreettisesta 1,8-dibromi-6-(o-kloorifenyyli)-4H-s-triatsolo/3,4c/tieno/2,3e/4,1-oksatsepiinia, sp. 138°C.

c) 9,2 g = 0,02 moolia dibromiyhdistettä, 300 ml dioksaania ja 100 ml dimetyyliamiinia kuumennetaan 1 tunti 100°C:ssa autoklaavissa. Liuotin tislataan pois, minkä jälkeen jäännös otetaan metyleenikloridiin, pestään vedellä, kuivataan orgaaninen faasi magnesiumsulfaatilla, jolloin saadaan 1-dimetyyliamino-8-bromi-6-(o-kloorifenyyli)-4H-s-triatsolo/3,4c/tieno/2,3e/4,1-oksatsepiini jäljelle jääneenä öljynä (7,0 g = 82 % teoreettisesta).

d) 8,5 g = 0,02 moolia kohdan c) mukaisesti saatua oksatsepiinia ja 50 ml väkevää bromivetyhappoa sekoitetaan 1 tunti huoneen lämpötilassa. Laimennetaan 200 ml:lla vettä, tehdään ammoniakilla alkaliseksi ja ravistellaan 100 ml:n kanssa metyleenikloridia. Metyleenikloridiliuosta sekoitetaan 1 tunti 4 ml:n kanssa tionyylikloridia. Ylimääräinen tionyylikloridi hajotetaan varovasti vedellä ja laimealla ammoniakilla, orgaaninen faasi erotetaan, jolloin höyrystämisen ja eetterin lisäämisen jälkeen saadaan 4,8 g = 92 % teoreettisesta 3-dimetyyliamino-4-/3-(o-kloorifenyyli-bromimetyyli)-5-bromi-tienyyli(2)/-5-kloorimetyyli-1,2-4-tiratsolia, sulamispiste 203°C.

e) 5,3 g = 0,01 moolia triatsolia ja 100 ml ammoniakilla kyllästettyä metanolia kuumennetaan autoklaavissa 30 minuuttia 60°C:ssa. Haihdutetaan ja jatkokäsitellään vastaavasti. Saanto on 2,8 g = 66 % teoreettisesta 1-dimetyyliamino-8-bromi-6-(o-kloorifenyyli)-4H-s-triatsolo/3,4c/tieno/2,3e/5,6-dihydro-1,4-diatsepiini, sp. 155 - 157°C.

Esimerkki 3

1-amino-8-bromi-6-(o-kloorifenylyli)-4H-s-triatsolo/3,4c/tieno/2,3e/-
1,4-diatsepiini


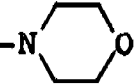
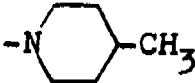
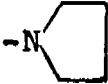
0,013 moolia = 5 g 2-hydratsino-5-(o-kloorifenylyli)-7-bromi-tieno-
/2,3e/1,4-diatsepiinia, 100 ml etanolia, 1,4 g bromisyania ja 1,4 g
natriumkarbonaattia kuumennetaan 30 minuuttia 60°C:ssa. Haihdutetaan,
jäännös otetaan metyleenikloridiin ja kromatografoidaan SiO₂:n läpi.
Saanto on 1,5 g = 29 % teoreettisesta, sp. 251 - 252°C (etanolista).

Esimerkki 4

1-dimetyyliamino-8-bromi-6-(o-kloorifenylyli)-4H-s-triatsolo/3,4c/-
tieno/2,3e/1,4-diatsepiini

395 mg 1-amino-8-bromi-6-(o-kloorifenylyli)-4H-s-triatsolo/3,4c/-
tieno/2,3e/1,4-diatsepiinia, 5 ml 85-prosenttista muurahaishappoa
ja 2 ml 30-prosenttista formaliiniliuosta kuumennetaan 15 tuntia
refluksoiden. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos ravistellaan
metyleenikloridin kanssa. Orgaaninen faasi haihdutetaan ja jäännös
kromatografoidaan piihappogeelipylväässä. Eluaateista saadaan 250 mg
otsikkoyhdistettä, sp. 164 - 166°C (= 60 % teoreettisesta).

Analogisesti esimerkkien 1 - 4 kanssa valmistettiin seuraavat loppu-
tuotteet:

| Esim. n:o | $\begin{array}{c} R_4 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_5 \end{array}$ | R_2 | R_3 | Sp. °C |
|--------------|---|-------|------------------------|-----------|
| 5 | $-\text{HN}-\text{CH}_3$ | Cl | Br | 166 - 168 |
| 6 | $-\text{HN}-\text{C}_2\text{H}_5$ | Cl | Br | 224 - 226 |
| 7 | $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ | Cl | Br | 143 - 145 |
| 8 |  | Cl | Br | 224 - 226 |
| 9 |  | Cl | Br | 205 - 207 |
| 10 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$ | Cl | Br | 175 - 176 |
| 11 |  | Cl | Br | 180 |
| 12 |  | Cl | Br | 209 - 210 |
| 13 | $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | Cl | C_2H_5 | 130 - 132 |
| 14 | $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | Cl | Cl | 154 - 155 |
| 15 | $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | H | Br | 216 - 217 |
| 16 | $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | Br | Br | 171 |
| 17 | $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ | Cl | Br | 148 - 150 |

Formulointiesimerkita) Lääkerakeet

1 lääkerakeen ydin sisältää:

| | |
|-----------------------------|---------------|
| Keksinnön mukainen tehoaine | 1,0 mg |
| Maitosokeri | 28,5 mg |
| Maissitärkkelys | 19,0 mg |
| Gelatiini | 1,0 mg |
| Magnesiumstearaatti | <u>0,5 mg</u> |
| | 50,0 mg |

Valmistus:

Tehoaineen seos maitosokerin ja maissitärkkelyksen kanssa granuloidaan yhdessä 10-prosenttisen vesipitoisen gelatiiniliuoksen kanssa seulan läpi, jonka reiän leveys on 1 mm, kuivataan 40°C:ssa ja seuloetaan vielä kerran seulan läpi. Näin saatu granulaatti sekoitetaan magnesiumstearaatin kanssa ja puristetaan. Näin saadut ytimet päällystetään tavalliseen tapaan kuorella, joka valmistetaan sokerin, titaanidioksidin, talkin ja arabikumin vesisuspension avulla. Valmiit rakeet kiilloitetaan mehiläisvahalla.

Lääkerakeen loppupaino: 100 mg.

b) Tabletit

| | |
|-----------------------------|---------------|
| Keksinnön mukainen tehoaine | 0,5 mg |
| Maitosokeri | 50,0 mg |
| Maissitärkkelys | 43,5 mg |
| Liukoinen tärkkelys | 5,0 mg |
| Magnesiumstearaatti | <u>1,0 mg</u> |
| | 100,0 mg |

Valmistus:

Tehoaine ja magnesiumstearaatti granuloidaan liukoisen tärkkelyksen vesiliuoksen kanssa, granulaatti kuivataan ja sekoitetaan voimakkaasti maitosokerin ja maissitärkkelyksen kanssa. Sen jälkeen liuos puristetaan 100 mg painoisiksi tableteiksi, jotka sisältävät 0,5 mg tehoainetta.

c) Lääkepuikot

1 puikko sisältää:

| | |
|-----------------------------|------------|
| Keksinnön mukainen tehoaine | 5,0 mg |
| Puikkomassa | 1.695,0 mg |

Valmistus:

Hienojakoinen yhdiste sekoitetaan uppohomogenisaattorin avulla sulatettuun ja 40°C:een jäädytettyyn puikkomassaan. Massa valetaan 35°C:ssa hieman jäädytettyihin muotteihin.

d) Ampullit (Injektioliuokset)

Koostumus:

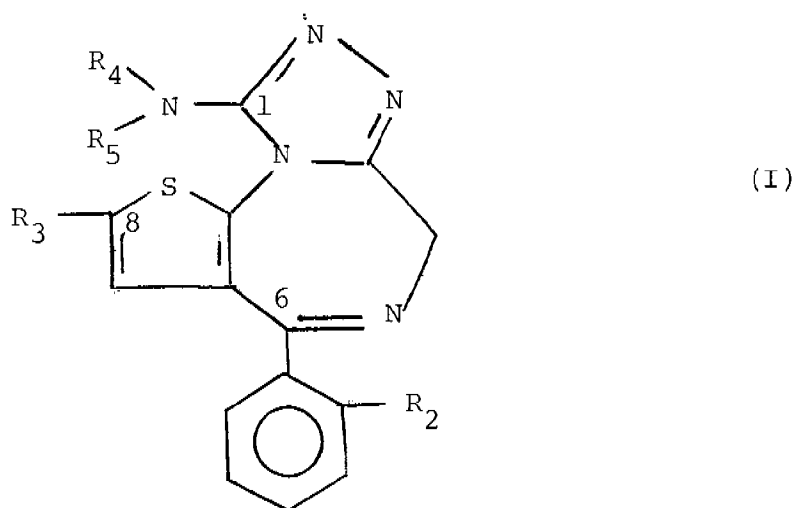
| | |
|--|-------------------|
| Keksinnön mukainen tehoaine | 0,5 paino-osaa |
| Natriumpyrosulfiitti | 1,0 paino-osaa |
| Etyleenidiamiinitetraetikkahapon dinatriumsuola | 0,5 paino-osaa |
| Natriumkloridi | 8,5 paino-osaa |
| Kahdesti tislattu vesi ad | 1000,0 paino-osaa |

Valmistus:

Tehoaine ja apuaineet liuotetaan riittävään vesimäärään ja viedään haluttuun konsentraatioon tarvittavalla vesimäärällä. Liuos suodataan ja täytetään 1 ml ampulleihin aseptisissä olosuhteissa. Lopuksi ampullit steriloidaan ja suljetaan. Jokainen ampulli sisältää 0,5 mg tehoainetta.

Patenttivaatimukset

1. Yleiskaavan (I) mukaiset uudet substituoidut 4H-s-triatsolo/3,4c/-tieno/2,3e/1,4-diatsepiinit



jossa

R_2 on vety, fluori, kloori tai bromi,

R_3 on kloori tai bromi tai 1-3-hiiliatominen alkyyliryhmä ja

R_4 ja R_5 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat vety, 1-4-hiiliatominen alkyyliryhmä tai 2-3-hiiliatominen hydroksialkyyliryhmä tai molemmat ryhmät muodostavat yhdessä 3- tai 4-jäsenen alkyyliketjun, joka mahdollisesti voi olla substituoitu kerran tai kahdesti metyyllillä ja jolloin 6-rengas voi mahdollisesti sisältää happiatomin vielä yhtenä heteroatomina.

2. Yleiskaavan (I) mukaiset uudet substituoidut 4H-s-triatsolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diatsepiinit, jossa kaavassa

R_2 on klooriatomi,

R_3 on bromiatomi ja

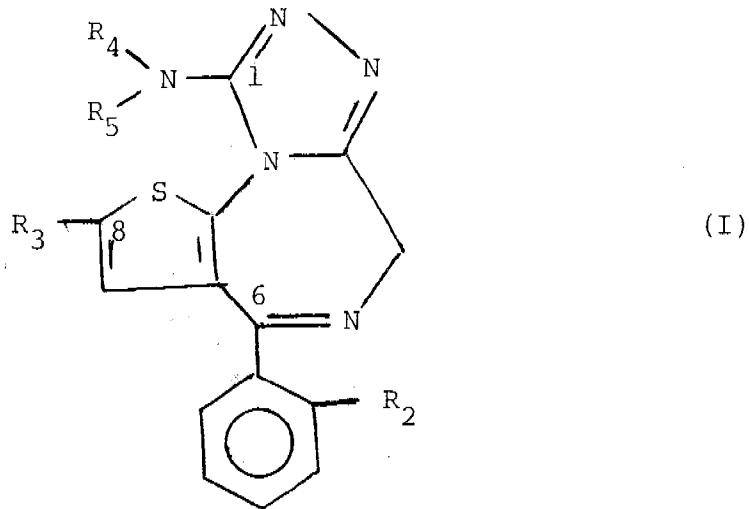
R_4 ja R_5 merkitsevät 1-3-hiiliatomisia alkyyliryhmiä tai β -hydroksietyyli-

3. 1-dimetyyliamino-8-bromi-6-(o-kloorifenyyli)-4H-s-triatsolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diatsepiini.

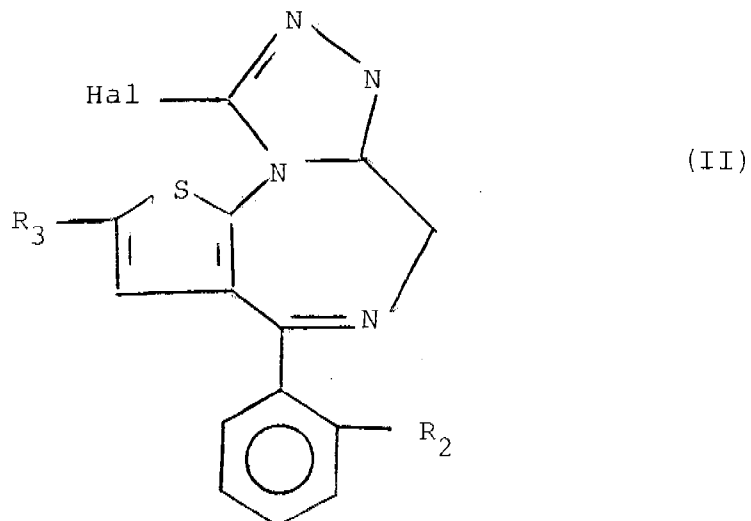
4. 1-dietyyliamino-8-bromi-6-(o-kloorifenyyli)-4H-s-triatsolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diatsepiini.

5. 1-/N-metyyli-N-(β -hydroksietyyli)-amino/-8-bromi-6-(o-kloorifenyyli)-4H-s-triatsolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diatsepiini.

6. Menetelmä valmistaa yleiskaavan (I) mukaisia uusia substituoituja 4H-s-triatsolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diatsepiineja



R_2 on vety, fluori, kloori tai bromi,
 R_3 on kloori tai bromi tai 1-3-hiiliatominen alkyyliryhmä ja
 R_4 ja R_5 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat vety,
 1-4-hiiliatominen alkyyliryhmä tai 2-3-hiiliatominen hydroksialkyyliryhmä tai molemmat ryhmät muodostavat yhdessä 4- tai 5-jäsenisen alkyyliketjun, joka mahdollisesti voi olla substituoitu kerran tai kahdesti metyyllillä ja jolloin 6-rengas mahdollisesti voi sisältää happiatomin muuna heteroatomina, t u n n e t t u s i i t ä , e t t ä
 a) yleiskaavan (II) mukainen yhdiste



jossa

R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä ja

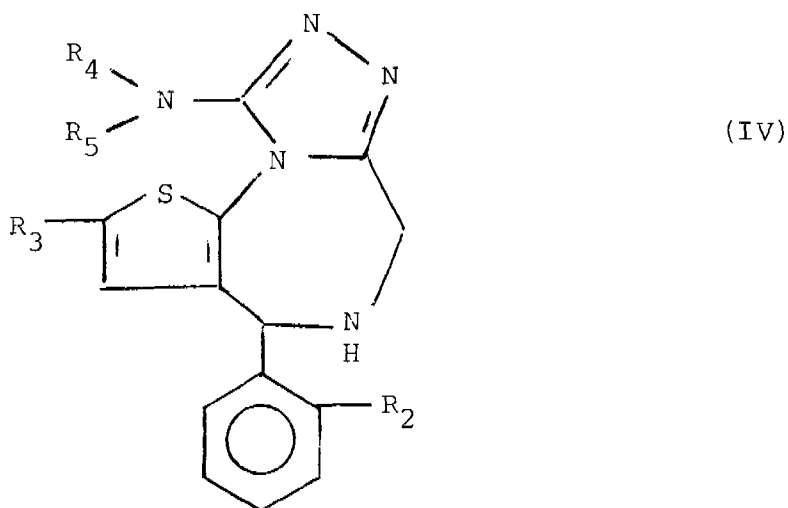
Hal on halogeeniatomi, saatetaan reagoimaan yleiskaavan (III) mukais-
ten amiinien kanssa



jossa

R_4 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai että

b) yleiskaavan (IV) mukaiset yhdisteet



jossa

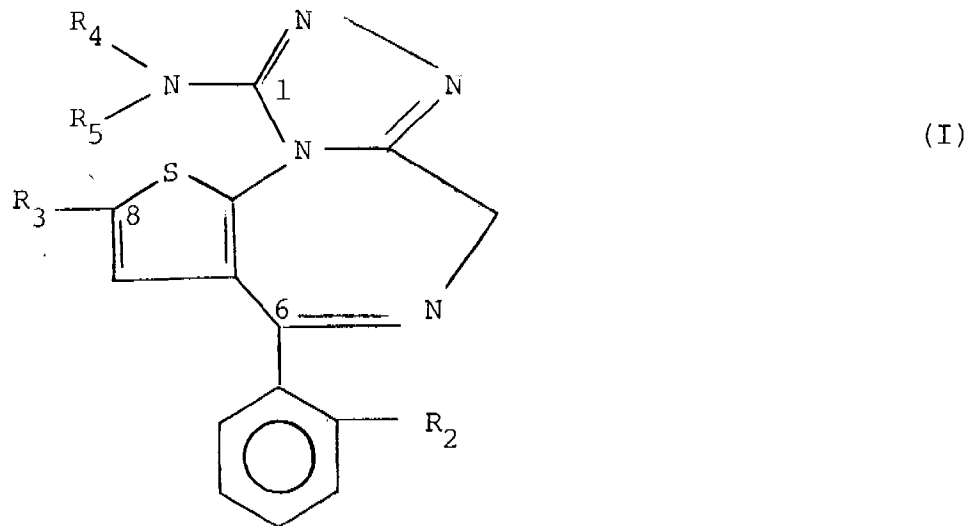
R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä, dehydrataan sinänsä
tunnetulla tavalla.

7. Farmaseuttiset preparaattit, t u n n e t t u siitä, että ne sisäl-
tävät tehoaineena yleiskaavan (I) mukaisia yhdisteitä yhdistelmänä
tavanomaisten apu- ja/tai kantoaineiden kanssa.

8. Psykomotoristen kiihtymys- ja tuskatilojen ja skitsofreenisen
hahmopiirin sairauksien hoitomenetelmä patenttivaatimuksen 7 mukaisten
preparaattien avulla.

Patentkrav

1. Nya substituerade 4H-s-triazolo/3,4c/-tieno/2,3e/1,4-diazepiner enligt den allmänna formeln (I)



där

R_2 avser väte, fluor, klor eller brom,

R_3 avser klor eller brom eller alkylgruppen med 1-3 kolatomer och

R_4 och R_5 , vilka kan vara likadana eller olika, avser väte, alkylgruppen med 1-4 kolatomer eller hydroxialkylgruppen med 2-3 kolatomer eller de båda grupperna tillsammans bildar en alkylked med 3 eller 4 leder, som möjligt kan vara substituerad en eller två gånger medels metyl och varvid 6-ringen möjligt kan innehålla syreatomen ännu som en heteroatom.

2. Nya substituerade 4H-s-triazolo-/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diazepiner enligt den allmänna formeln (I), i vilken formel

R_2 avser kloratomen,

R_3 avser bromatomen och

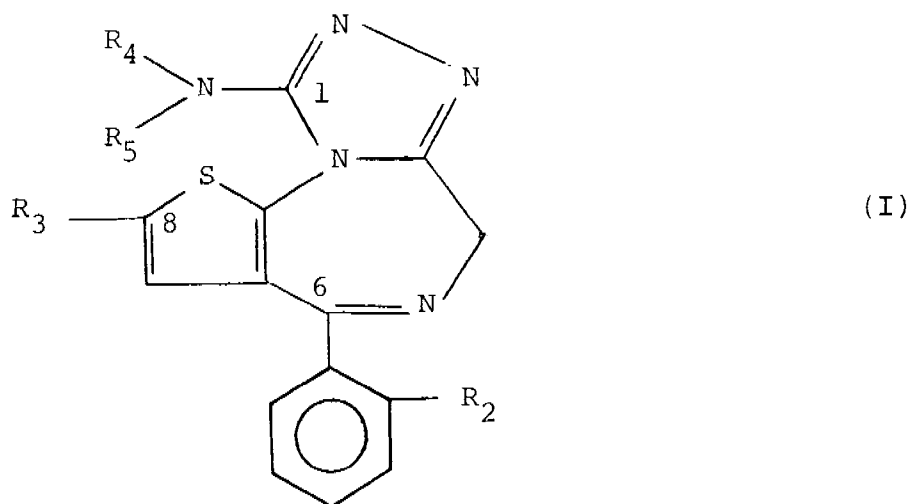
R_4 och R_5 avser alkylgrupper med 1-3 kolatomer eller β -hydroxietylgruppen.

3. 1-dimetylamino-8-brom-6-(o-klorfenyl)-4H-s-triazolo-/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diazepin.

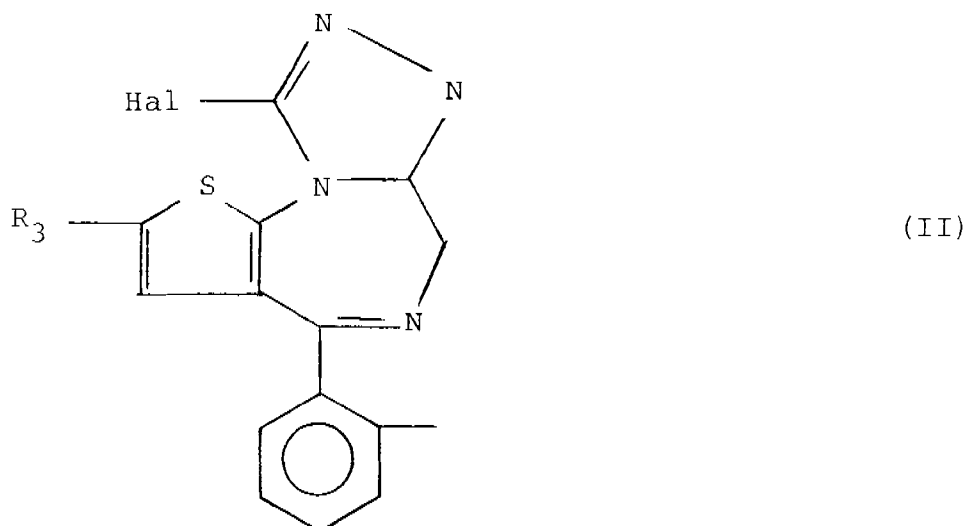
4. 1-dietylamino-8-brom-6-(o-klorfenyl)-4H-s-triazolo/3,4c/-tieno/2,3e/1,4-diazepin.

5. 1-/N-metyl-N-(β -hydroxietyl)-amino/-8-brom-6-(o-klorfenyl)-4H-s-triazolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diazepin.

6. Förfarande för framställning av nya substituerade 4H-2-triazolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diazepiner enligt den allmänna formeln (I)



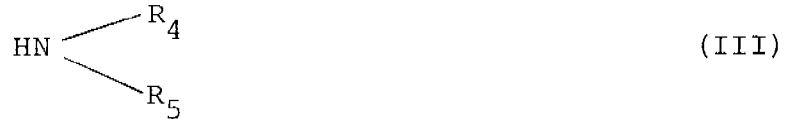
R_2 avser väte, fluor, klor eller brom,
 R_3 avser klor eller brom eller alkylgruppen med 1-3 kolatomer och
 R_4 och R_5 , vilka kan vara likadana eller olika, avser väte, alkylgruppen med 1-4 kolatomer eller hydroxialkylgruppen eller de båda grupperna tillsammans bildar en alkylked med 4 eller 5 leder, som möjligt kan vara substituerad en eller två gånger medels metyl och varvid 6-ringen möjligt kan innehålla syreatomen som en annan heteroatom, k ä n n e t e c k n a t därav, att
 a) föreningen enligt den allmänna formeln (II)



där

R_2 och R_3 avser detsamma som förut och

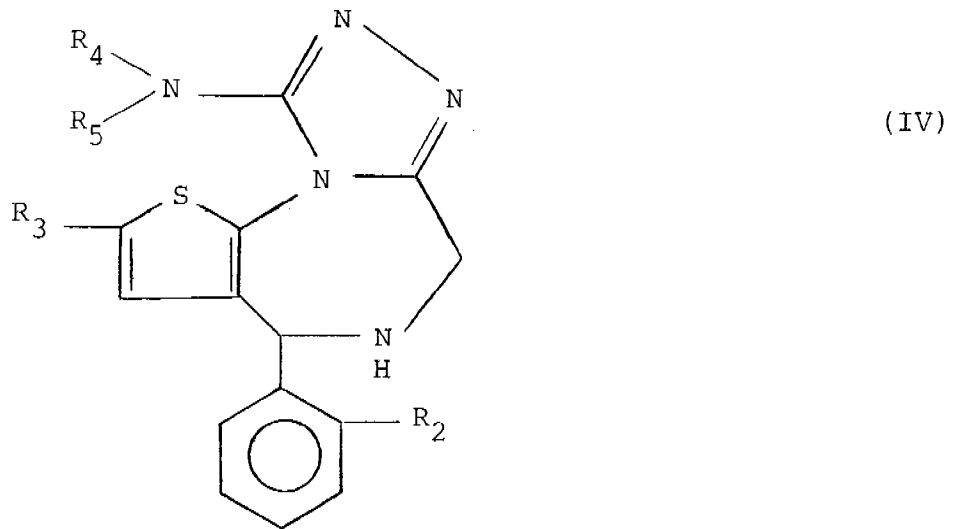
Hal avser halogenatomen, bringas att reagera med aminer enligt den allmänna formeln (III)



där

R_4 och R_5 avser detsamma som förut, eller att

b) föreningar enligt den allmänna formeln (IV)



där

R_2 , R_3 , R_4 och R_5 avser detsamma som förut, dehydreras medels i och för sig känt sätt.

7. Farmaceutiska preparater, k ä n n e t e c k n a d e därav, att de innehåller som effektsämne föreningar enligt den allmänna formeln (I) som kombinationen med sedovanliga hjälp- och/eller bärämnen.

8. Skötselförfarande för psykomotoriska uppretnings- och smärtatillstånden medels preparater enligt patentkravet 7.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland P 59099 , P 58129 (CO7D 495 /14)

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA P 3709999 , P 3751426 (CO7d 57/02)

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Liisa Linn

Allekirjoitus