

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 566/90

(22) Anmeldetag: 9. 3.1990

(42) Beginn der Patentdauer: 15.10.1991

(45) Ausgabetag: 11. 5.1992

(51) Int.Cl.⁵ : **C07D 495/22**
A61K 31/55,
/(C07D 495/22, 221:00, 233:00,
243:00, 249:00)

(30) Priorität:

31. 3.1989 GB 8907257 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

EP-A1 254245 EP-A1 316456

(73) Patentinhaber:

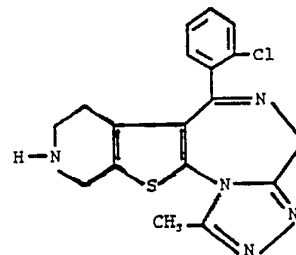
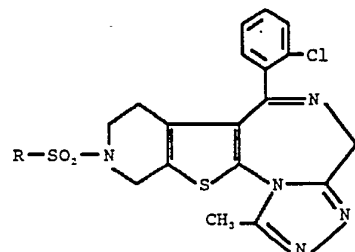
SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET
D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)
F-75016 PARIS (FR).

(72) Erfinder:

ESANU ANDRE
PARIS (FR).
BRAQUET PIERRE
GARCHES (FR).
MARTIN CHRISTIANE
LE PLESSIS ROBINSON (FR).
LAURENT JEAN-PIERRE
PARIS (FR).

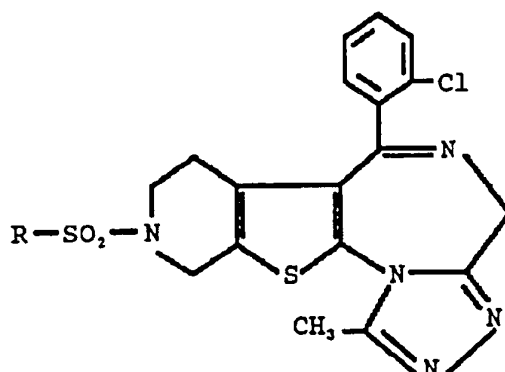
(54) SULFONYLDERIVATE DER THIENO-TRIAZOLO-DIAZEPINE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND SIE ENTHALTENDE THERAPEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN

(57) Thienotriazoldiazepinderivate I, worin R verschiedene Substituenten darstellt, ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen, bestehend in der Reaktion der Thienotriazoldiazepinverbindung der Formel II, auf RSO_2Cl und sie enthaltende therapeutische Zusammensetzungen.



Die vorliegende Erfindung betrifft neue Sulfonylderivate des Thieno-triazolo-diazepins, die als anti-PAF und anti-ischemische Mittel von Bedeutung sind.

Die Erfindung betrifft im speziellen Thieno-triazolo-diazepinderivate der Formel I:

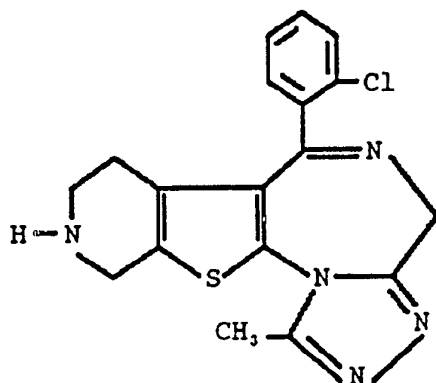


I

wobei R für:

- eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen;
- eine Phenylgruppe, die unsubstituiert oder durch ein Halogenatom, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Carboxygruppe oder eine Alkylsulfonylgruppe oder eine Alkylthiogruppe oder eine Trifluoromethylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Phenoxygruppe substituiert sein kann oder
- eine Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Chinolyl, Naphthylgruppe steht und therapeutisch annehmbare Salze dieser Verbindungen.

Diese Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung der genannten Verbindungen, das darin besteht, die Thieno-triazolo-diazepin-Verbindung der Formel II:



II

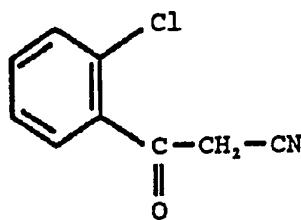
mit RSO_2Cl in Gegenwart eines milden basischen Reagens in einem polaren Lösungsmittel bei einer Temperatur zwischen vorzugsweise 10° und 30°C reagieren zu lassen.

Als Stand der Technik auf dem Gebiete der Erfindung kann das US-Patent 4 621 083 (oder E. P. 176 927) genannt werden, das Thieno-triazolo-diazepine mit PAF-antagonistischer Wirkung offenbart.

Diese Erfindung betrifft schließlich therapeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten.

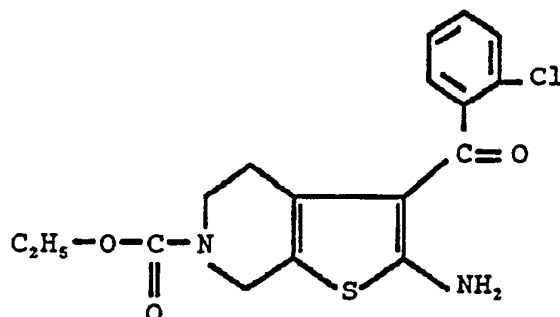
Diese neuen Verbindungen weisen eine PAF-antagonistische Wirkung auf, die zwischen zehn- und tausendmal größer ist als die der Diazepine, die in dem oben erwähnten Patent geoffenbart sind und besitzen auch eine größere Wirksamkeit.

Die Herstellung des Ausgangsmaterials wird in den folgenden, mit I bis X bezeichneten, Herstellungsbeispielen beschrieben.

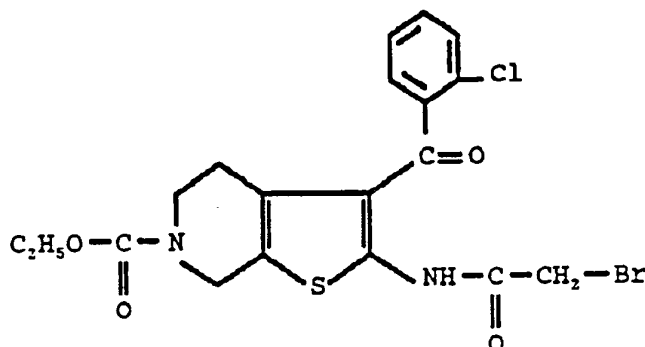
I - (2-chloro)Benzoylmethylcyanid

In einen passenden Reaktor, der unter Stickstoffzirkulation bei -70 °C steht, wurden 7 l wasserfreien THFs und 115,9 g (1,36 Mol) zuvor getrockneter Cyanessigsäure eingebracht. Dann wurden tropfenweise 1715 ml (2,74 Mol) einer 1,6 M-Lösung Butyllithium in Hexan zugefügt, während die Temperatur von -70 °C auf 0 °C ansteigen gelassen wurde. Die Reaktionsmischung wurde dann für 1 h gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung wieder auf -70 °C gekühlt und eine Lösung von 120 g (0,685 Mol) des chloro-2-Benzoylchlorids in 1 l wasserfreiem THF wurde tropfenweise zugefügt.

Nach Umrühren für eine Stunde immer bei -70 °C wurde die Temperatur von -70 °C für eine Stunde auf 0 °C ansteigen gelassen. Dann wurden tropfenweise 3 l einer 1 N HCl-Lösung zugegeben und nach Umrühren für einige Minuten wurde die Reaktionsmischung mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde mit einer 10 %-igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung gewaschen und dann mit einer gesättigten Natriumchloridlösung, getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel abgedampft und ergab 135 g Rückstand. Die Kristallisation wurde durch Zugabe von Diisopropyläther bewirkt und das Produkt wurde abgefiltert, mit Hexan gewaschen und ergab 97,2 g (Ausbeute 79 %) der obigen Verbindung.

II - 2-Amino-3-(2-chlorobenzoyl)-6-(äthoxycarbonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-pyridin[3,4-b]thiophen

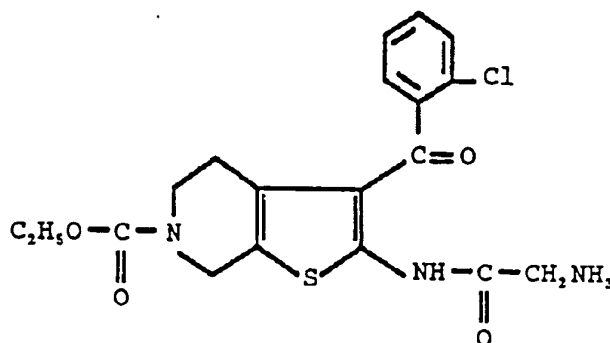
In einen 2 l Erlenmeier-Kolben, der mit einem Kühler ausgestattet war, wurden 85,5 g (0,501 Mol) N-carbethoxy-4-piperidon, 90 g (0,501 Mol) von (I), 19,3 g (0,600 Mol) Schwefelblüte und 44,4 g (0,501 Mol) Morpholin in 550 ml Methanol zugegeben. Die Mischung wurde für eine Stunde am Rückfluß gehalten. Nach Abdampfen von 250 ml des Lösungsmittels fällt die gewünschte Verbindung aus, wurde abgefiltert, mit Äthanol, dann mit Diäthyläther gewaschen und auf 155,4 g (85 %) der obigen Verbindung getrocknet.

III - 2-(Bromacetamido)-3-(2-chlorobenzoyl)-6-(äthoxycarbonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-pyridin[3,4-b]thiophen

In einen 5 l Reaktor, der mit passenden Vorrichtungen und einem Trenntrichter ausgerüstet war, wurden 2,5 l Chloroform und 146 g (0,400 Mol) von (II) eingebracht.

Dann wurden 87,7 g (0,43 Mol) von Bromoacetyl bromid, die im Trenntrichter enthalten waren, tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für eine Stunde gerührt, dann mit 300 ml Eiswasser gewaschen und die organische Phase wurde mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und gefiltert. Das Chloroform wurde abgedampft und der Rückstand mit Äthanol behandelt. Der erhaltene Niederschlag wurde abgefiltert, mit Äthanol, dann mit Diäthyläther gewaschen und auf 184,5 g (Ausbeute 95 %) der obigen Verbindung getrocknet.

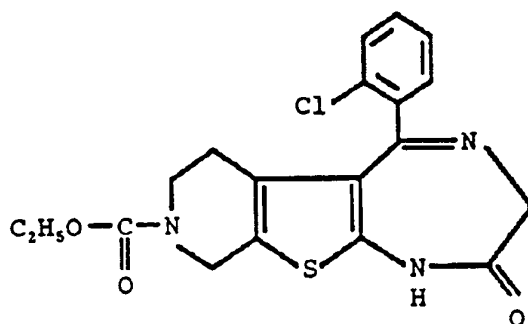
IV - 2-(Aminoacetamido)-3(2-chlorobenzoyl)-6-(äthoxycarbonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-pyrido-[3,4-b]-thiophen



In einen 5 l Reaktor, der mit einem Gasinjektor ausgerüstet war, wurden 174,8 g (0,36 Mol) von (III) und 3 l THF eingebracht. Die Suspension wurde auf 0 °C gekühlt und dann wurde zuvor über Kaliumhydroxid getrocknetes gasförmiges Ammoniak eingebracht. Die Einbringung wurde in 8 h durchgeführt (60 g Ammoniak wurden absorbiert). Die Mischung wurde über Nacht bei 0 °C gerührt, dann wurden 2 l THF unter reduziertem Druck abgedampft und 750 ml Äthylacetat wurden zugefügt. Nach dem Dekantieren wurde die organische Phase einmal mit 300 ml einer 10 %-igen Natriumchloridlösung und dreimal mit 300 ml Wasser gewaschen und dann mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Filtrieren wurde das Lösungsmittel mit einem Rotavapor teilweise abgedampft. Der Niederschlag wurde über Nacht in einem Kühlschrank stehen gelassen.

Nach dem Filtrieren wurde der Niederschlag mit Diäthyläther gewaschen und getrocknet und ergab 119 g der obigen Verbindung. Die verbliebene organische Phase wurde konzentriert und mit einer Mischung von 1,5 l Diäthyläther/THF (3/1 im Volumen) behandelt und ergab 14,6 g der obigen Verbindung (insgesamte Ausbeute 88 %).

V - 5-(2-Chlorophenyl)-8-ethoxycarbonyl)-6,7,8,9-tetrahydro-3H-pyrido[4',3':4,5]thienof[3,2-f]-1,4-diazepin-2-on



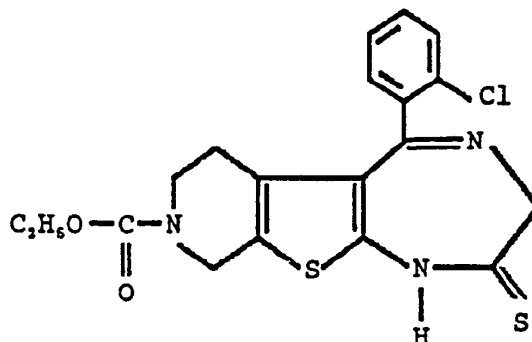
In einen 2 l Reaktor, der mit Rühr-, Kühl- und Heizvorrichtungen versehen war, wurden unter Stickstoffzirkulation 126,6 g (0,3 Mol) (IV) und 800 ml Pyridin gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 18 h am Rückfluß gehalten.

Nach dem überprüft worden war, daß alles Ausgangsmaterial reagiert hatte, wurde das Pyridin teilweise in einem Rotavapor unter reduziertem Druck abgedampft.

Das erhaltene (dunkelbraune) Öl wurde in 1 l Äthanol gelöst. Nach Kühlen auf einem Eisbad wurde ein Niederschlag erhalten, der abgefiltert, mit Äthanol und Diisopropyloxid gewaschen wurde und 101,3 g (83,6 %) der

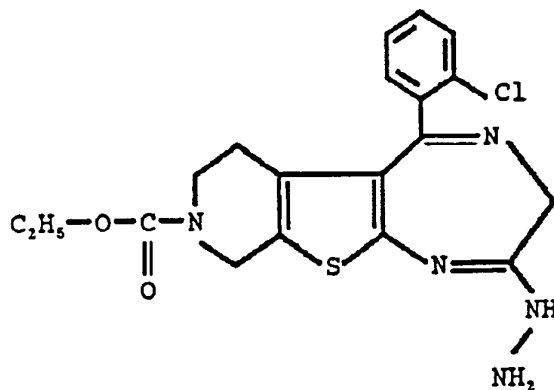
obigen Verbindung ergab.

VI - 5-(2-Chlorophenyl)-8-(ethoxycarbonyl)-6,7,8,9-tetrahydro-3H-pyrido[4',3':4,5]-thieno[3,2-f]-1,4-diazepin-2-thion



In einen 3 l Reaktor, der mit passenden Vorrichtungen ausgerüstet war, wurden 93 g (0,230 Mol) von (V) und 1,75 l Pyridin gegeben. Nach Auflösung wurden 56,3 g (0,25 Mol) Phosphorpentasulfid zugefügt und die Reaktionsmischung wurde für 3 h bei 80° - 85 °C gerührt. Dann wurde das Pyridin abgedampft und der erhaltene Rückstand mit eisigem Wasser behandelt. Die Mischung wurde mit Methylenchlorid extrahiert, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, abgefiltert, verdampft und mit Diäthyläther behandelt. Das erhaltene Produkt wurde abgefiltert und mit 700 ml Acetonitril behandelt. Die Suspension wurde auf 60 °C für 30 min erwärmt und dann abkühlen gelassen. Nach Filtration und Waschen mit Acetonitril und anschließend mit Diäthyläther wurde der Rückstand getrocknet und man erhielt 80,2 g (83 %) der obigen Verbindung.

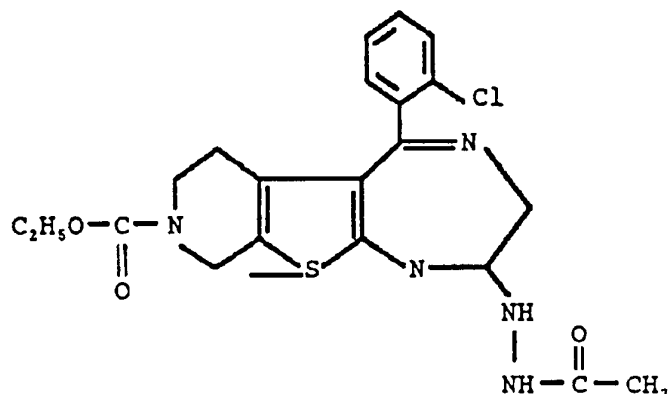
VII - 5-(2-Chlorophenyl)-8-(ethoxycarbonyl)-2-hydrazino-6,7,8,9-tetrahydro-3H-pyrido[4',3':4,5]-thieno[3,2-f]-1,4-diazepin



In einen 2 l Reaktor mit den notwendigen Vorrichtungen und einem Trenntrichter wurden 73,5 g (0,175 Mol) von (VI) und 1 l Methanol geleert. Dann wurden 26,4 ml (0,525 Mol) von Hydrazinhydrat aus dem Trenntrichter bei Raumtemperatur zugegeben und die Mischung wurde immer bei Raumtemperatur 2 h gerührt.

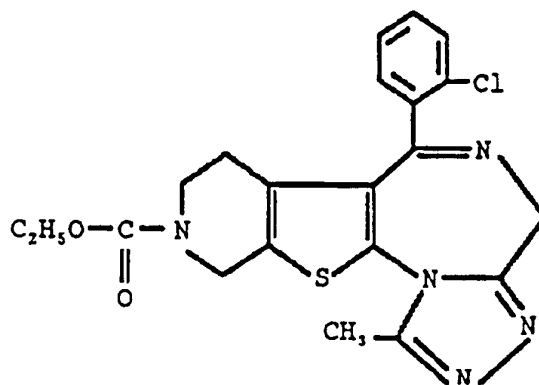
Dann wurde 1/7 des Methanols bei 30 °C abgedampft und der Rückstand wurde über Nacht in einem Kühlschrank auskristallisieren gelassen. Nach Filtrieren, Waschen mit Diäthyläther und Trocknen wurden 65,1 g der obigen Verbindung (Ausbeute 89 %) erhalten.

VIII - 5-(2-Chlorophenyl)-8-(ethoxycarbonyl)-2-acetamidoamino-6,7,8,9-tetrahydro-3H-pyrido[4',3':4,4]-thieno[3,2-f]-1,4-diazepin

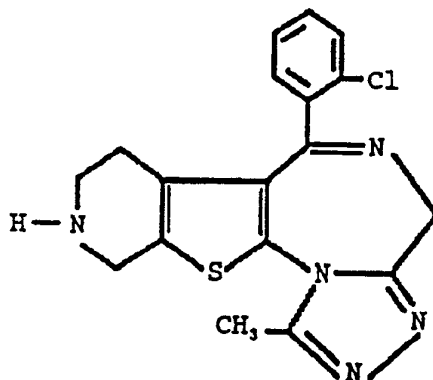


In einen 2 l Reaktor mit Kühlmitteln wurden unter Stickstoffzirkulation 58,5 g (0,140 Mol) von (VII) und 1 l Tetrahydrofuran geleert. Dann wurden 11 g (0,140 Mol) Acetylchlorid und 150 ml Tetrahydrofuran zugefügt. Die Zugabe wurde während 30 min bei 0 °C zugeführt. Die Lösung wurde nach Rühren für 45 min rot. Das Tetrahydrofuran wurde abgedampft und der erhaltene Rückstand mit Eiswasser behandelt. Dann wurden 17,5 g Natriumbicarbonat zugefügt und die Mischung wurde mit 1 l Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde einmal mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren wurde das Lösungsmittel abgedampft und der erhaltene Rückstand mit Diäthyläther behandelt, filtriert und getrocknet und ergab 54,1 g (84 %) der obigen Verbindung.

IX - 6-(2-Chlorophenyl)-9-(ethoxycarbonyl)-7,8,9,10-tetrahydro-1-methyl-4H-pyrido[4',3':4,5]-thieno[3,2-f]-1,2,4-triazol[4,3-a]-1,4-diazepin



In einen 2 l Reaktor mit den passenden Vorrichtungen und unter Stickstoffzirkulation wurden 750 ml Essigsäure und 46,9 g (0,102 Mol) (VIII) geleert. Die (rote) Lösung wurde langsam über 1 h auf Rückflußtemperaturen erwärmt und der Rückfluß wurde für 15 min aufrecht erhalten. Die (gelbe) Lösung wurde dann in einem Rotavapor bei Badtemperaturen nicht über 35 °C konzentriert und die Essigsäure wurde mit 700 ml Toluol abextrahiert. Der Rückstand wurde mit Diäthyläther behandelt, filtriert mit Diäthyläther gewaschen und auf 42,8 g (95 %) der obigen Verbindung getrocknet.

X - 6-(2-Chlorophenyl)-7,8,9,10-tetrahydro-1-methyl-4H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f]1,2,4-triazol[4,3-a]1,4-diazepin

In einen 1 l Reaktor mit den passenden Vorrichtungen wurden 500 ml einer Mischung von Bromwasserstoffsäure/Essigsäure (30 % Bromwasserstoffsäure im Volumen) geleert. Dann wurden 35,8 g (0,081 Mol) (IX) schrittweise bei 5 °C zugegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 5 Tage gerührt (CCM-Analyse zeigte Spuren des Ausgangsmaterials). Dann wurden 250 ml Essigsäure abgedampft und die Verbindung niedergeschlagen. 250 ml Diäthyläther wurden zugegeben, die Mischung wurde für 30 min gerührt. Der Niederschlag wurde abgefiltert, mit Diäthyläther gewaschen und in eine 1 l Flasche geleert, der 500 ml Eiswasser zugegeben wurden. Der pH-Wert wurde durch Zugabe einer 40 %-igen wässrigen Natriumhydroxidlösung auf 9,5 adjustiert. Die Temperatur der Reaktionsmasse wurde unter 20 °C gehalten. Nach Extrahieren mit Dichloromethan wurde die organische Phase mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, gefiltert und das Dichloromethan wurde teilweise abgedampft. Dann wurden unter Rühren 120 ml Äthylacetat zugegeben. Nach erfolgtem Niederschlag wurden 160 ml Diäthyläther zugefügt und die Mischung wurde über Nacht in einem Kühlschrank auskristallisieren gelassen. Nach Filtration und Waschen mit Diäthyläther wurden 28,1 g der obigen Verbindung (Ausbeute 93,6 %) erhalten.

Die Erfindung wird an Hand der Beschreibung und den folgenden Beispielen näher erläutert. Die Kenndaten der erhaltenen Verbindungen sind nach dem Beispiel 20 angegeben.

Beispiel 1

(6-(2-Chlorophenyl)-9-hexadecylsulphonyl-7,8,9,10-tetrahydro-1-methyl-4H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f]-1,2,4-triazol[4,3-a]-1,4-diazepin

R = CH₃ - (CH₂)₁₅ -

In einen 4 l Reaktor wurden 25 g (67,6 mM) des 6-(2-Chlorophenyl)-7,8,9,10-tetrahydro-1-methyl-4H-pyrido[4',3':4,5]-thieno[3,2-f]-1,2,4-triazol[4,3-a]-1,4-diazepins, 11,21 g (81 mM) K₂CO₃, 23,36 g (81 mM) Hexadecylsulphonylchlorid und 2 l einer 10/1 (Volumen) Aceton/H₂O Mischung eingebracht.

Die Reaktionsmischung wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem überprüft wurde, daß das gesamte Ausgangsmaterial reagiert hatte, wurde das Lösungsmittel in einem Rotary-Evaporator bei einer Temperatur nicht über 30 °C abgedampft.

Die erhaltene niedergeschlagene Verbindung wurde filtriert, zweimal mit Wasser gewaschen, unter reduziertem Druck getrocknet und dann in Methylendichlorid gelöst und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über MgSO₄ wurde die Lösung nochmals gefiltert, in einem Rotary-Evaporator bei Temperaturen nicht über 30 °C zur Trockene gedampft, dann in 0,5 l Pentan aufgenommen und über Nacht gerührt. Die Verbindung wurde durch Filtration abgetrennt, mit Pentan gewaschen und unter reduziertem Druck getrocknet.

Ausbeute 38 g (85 %) eines orangen Pulvers, das bei 80 °C (Tottoli) schmilzt, in Wasser bei Raumtemperatur unlöslich, aber in DMSO löslich ist. Elementaranalyse, Infrarot- und NMR-Analyse zeigen gute Übereinstimmung mit der Formel C₃₄H₄₈ClN₅O₂S₂ (Molekulargewicht 658,37) und der obigen Struktur.

Die folgenden Beispiele wurden wie in Beispiel 1 beschrieben, durchgeführt, wobei jedoch jeweils mit dem passenden Chlorosulfonylderivat begonnen wurde.

Beispiel 2

6-(2-Chlorophenyl)-9-phenylsulfonyl-7,8,9,10-tetrahydro-1-methyl-4H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f]1,2,4-triazol[4,3-a]-1,4-diazepin

R = Phenyl-

Beispiel 3

6-(2-Chlorophenyl)-9-(2,4,6-trichloro)phenylsulfonyl-7,8,9,10-tetrahydro-1-methyl-4H-pyrido[4',3':4,5]-thieno[3,2-f]1,2,4-triazol[4,3-a]-1,4-diazepin

R = (2,4,6-Trichloro)phenyl-

5

Beispiel 4

6-(2-Chlorophenyl)-9-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl-7,8,9,10-tetrahydro-1-methyl-4H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f]1,2,4-triazol[4,3-a]1,4-diazepine

R = (4-Trifluoromethyl)phenyl-

10

Beispiel 5

6-(2-Chlorophenyl)-9-(4,5,6-trimethoxy)phenylsulfonyl-7,8,9,10-tetrahydro-1-methyl-4H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f]1,2,4-triazol[4,3-a]-1,4-diazepin

R = (4, 5, 6-Trimethoxy)phenyl-

15

Beispiel 6

6-(2-Chlorophenyl)-9-(4-tert.butyl)phenylsulfonyl-7,8,9,10-tetrahydro-1-methyl-4H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f]1,2,4-triazolo[4,3-a]-1,4-diazepin

R = (4-tert.butyl)phenyl-

20

Beispiel 7

6-(2-Chlorophenyl)-9-(3,4-dimethoxy)phenylsulfonyl-7,8,9,10-tetrahydro-1-methyl-4H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f]1,2,4-triazol[4,3-a]-1,4-diazepin

R = (3,4-Dimethoxy)phenyl-

25

Beispiel 8

6-(2-Chlorophenyl)-9-(2,4,6-trimethyl)phenylsulfonyl-7,8,9,10-tetrahydro-1-methyl-4H-pyrido[4',3':4,5]-thieno[3,2-f]1,2,4-triazol[4,3-a]-1,4-diazepin

R = (2,4,6-Trimethyl)phenyl-

30

Beispiel 9

6-(2-Chlorophenyl)-9-(4-methoxy)phenylsulfonyl-7,8,9,10-tetrahydro-1-methyl-4H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f]1,2,4-triazol[4,3-a]-1,4-diazepin

R = (4-Methoxy)phenyl-

35

Beispiel 10

6-(2-Chlorophenyl)-9-[4-(4'-nitrophenoxy)]phenylsulfonyl-7,8,9,10-tetrahydro-1-methyl-4H-pyrido[4',3':4,5]-thieno[3,2-f]1,2,4-triazol[4,3-a]-1,4-diazepin

R = [4-(4'-Nitrophenoxy)]-

40

Beispiel 11

6-(2-Chlorophenyl)-9- α -thienylphenylsulfonyl-7,8,9,10-tetrahydro-1-methyl-4H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f]1,2,4-triazol[4,3-a]-1,4-diazepin

R = α -Thienyl-

45

Beispiel 12

6-(2-Chlorophenyl)-9- α -furylphenylsulphonyl-7,8,9,10-tetrahydro-1-methyl-4H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f]1,2,4-triazol[4,3-a]-1,4-diazepin

R = α -Furyl-

50

Beispiel 13

6-(2-Chlorophenyl)-9-(α -pyrrolyl)sulfonyl-7,8,9,10-tetrahydro-1-methyl-4H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f]1,2,4-triazol[4,3-a]-1,4-diazepin

R = α -Pyrrolyl-

55

Beispiel 14

6-(2-Chlorophenyl)-9-(8-Chinolyl)sulfonyl-7,8,9,10-tetrahydro-1-methyl-4H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f]-1,2,4-triazol[4,3-a]-1,4-diazepin

R = (8-Chinolyl)-

Beispiel 15

6-(2-Chlorophenyl)-9-(2-naphtyl)sulfonyl-7,8,9,10-tetrahydro-1-methyl-4-H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f]1,2,4-triazol[4,3-a]-1,4-diazepin

R = (2-Naphtyl)-

Beispiel 16

6-(2-Chlorophenyl)-9-(4-carboxy)phenylsulphonyl-7,8,9,10-tetrahydro-1-methyl-4H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f]1,2,4-triazol[4,3-a]-1,4-diazepin

R = (4-Carboxy)phenyl-

Beispiel 17

6-(2-Chlorophenyl)-9-[4(4'-(carboxy)phenyloxy)phenyl]sulfonyl-7,8,9,10-tetrahydro-1-methyl-4H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f]1,2,4-triazol[4,3-a]-1,4-diazepin

R = 4-(4'Carboxy)phenyloxy)phenyl-

Beispiel 18

6-(2-Chlorophenyl)-9-[5-methylthio-2,4-dimethoxy]phenylsulfonyl-7,8,9,10-tetrahydro-1-methyl-4H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f]1,2,4-triazol[4,3-a]-1,4-diazepin

R = (5-(Methylthio)2,4-(dimethoxy)phenyl-

Beispiel 19

6-(2-Chlorophenyl)-9[5-mesyl-2,4-dimethoxy]phenyl-sulfonyl-7,8,9,10-tetrahydro-1-methyl-4H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f]1,2,4-triazol[4,3-a]-1,4-diazepin

R = (5-mesyl-2,4-dimethoxy)phenyl-

Beispiel 20

6-(2-Chlorophenyl)-9-isopropylsulfonyl-7,8,9,10-tetrahydro-1-methyl-4H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f]1,2,4-triazol[4,3-a]-1,4-diazepin

R = Isopropyl-

Beispiel	R	Fp °C	Farbe des Pulvers	Ausbeute (%)
1	hexadecyl	80	orange	85
2	phenyl	137	beige	79
3	2,4,6-(trichloro)phenyl	179	gelb	84
4	4-(trifluoromethyl)phenyl	201	weiß	81
5	4,5,6-(trimethoxy)phenyl	191	weiß	76
6	4-(terbutyl)phenyl	259	weiß	82
7	3,4-(dimethoxy)phenyl	173	weiß	78.5
8	2,4,6-(trimethyl)phenyl	238-242	weiß	80.7
9	4-(methoxy)phenyl	268	blaßbeige	81.5
10	4-[4'-(nitrophenoxy)phenyl]	233-237	weiß	86
11	α-thienyl	158-164	blaßbeige	84.4
12	α-furyl	189-191	weiß	77
13	α-pyrrolyl	144-148	weiß	81.6

(Fortsetzung)

Beispiel	R	Fp °C	Farbe des Pulvers	Ausbeute
14	8-quinolyl	295-300	blaßbeige	78
15	2-naphtyl	247	cremig-weiß	83
16	4-(carboxy)phenyl	311-315	cremig-weiß	75
17	4-[4'-(carboxy)phenoxy]phenyl	303-305	blaßgelb	82.6
18	[5-methylthio 2,4-dimethoxy]phenyl	200-205	klares gelb	79
19	[5-mesy 2,4-dimethoxy]phenyl	250-255	gelb	80
20	isopropyl	153-155	cremig-weiß	77

Beispiel 1¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ:

0.87 (t, 3H), 1.25 (m, 24 H), 1.7-2.1 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.91 (q, 2H), 3.1-3.3 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 1H), 3.9-4.3 (m, 1H), 4.5-4.7 (m, 2H), 5.3-5.6 (m, 1H), 7.09-7.40 (m, 4H)

Beispiel 2:¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ:

1.6-2.1 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.8-3.1 (m, 1H), 3.3-3.6 (m, 1H), 4.15-4.20 (m, 1H), 5.4-5.6 (m, 1H), 7.3 (s, 5H)

Beispiel 3¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ:

1.6-2.1 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.7-3.0 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 1H), 4.3-4.6 (m, 1H), 5.4-5.6 (m, 1H), 6.95 (s, 2H)

Beispiel 4¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ:

1.7-2.1 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.7-3.0 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 1H), 3.9-4.2 (m, 2H), 4.3-4.6 (m, 1H), 5.4-5.6 (m, 1H), 7.35 (s, 4H)

Beispiel 5¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ:

1.6-2.0 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.0-4.2 (m, 2H), 4.4-4.6 (m, 1H), 5.4-5.6 (m, 1H)

Beispiel 6¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ:

1.33 (s, 9H), 1.8-2.1 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.8-3.0 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 1H), 4.0-4.2 (m, 2H), 4.4-4.6 (m, 1H), 5.4-5.6 (m, 1H), 7.36 (s, 4H), 7.61 (q, 4H)

Beispiel 7¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ:

1.6-2.0 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.7-2.9 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.0-4.2 (m, 2H), 4.4-4.6 (m, 1H), 5.4-5.6 (m, 1H), 6.9-7.4 (m, 7H)

Beispiel 8¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ:

1.6-2.0 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.56 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 3.2-3.4 (m, 2H), 4.15-4.30 (m, 1H), 4.42 (s, 2H),
5.4-5.6 (m, 1H), 6.95 (s, 2H), 7.3 (s, 4H)

Beispiel 9¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ:

1.6-2.1 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.7-3.0 (m, 1H), 3.3-3.6 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.9-4.1 (m, 2H), 4.3-4.6 (m, 1H),
5.4-5.6 (m, 1H), 6.98 (d, 2H), 7.35 (s, 4H), 7.70 (d, 2H)

Beispiel 10¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ:

1.7-2.1 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.7-2.9 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 1H), 3.9-4.2 (m, 2H), 4.4-4.7 (m, 1H), 5.4-5.6 (m, 1H),
7.08-7.27 (m, 4H), 7.37 (s, 4H), 7.80 (d, 2H), 8.25 (d, 2H)

Beispiel 11¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ:

1.6-2.1 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.8-3.1 (m, 1H), 3.2-3.4 (m, 1H), 4.0-4.2 (m, 2H), 4.4-4.6 (m, 1H), 5.4-5.6 (m, 1H),
7.10-7.19 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.5-7.7 (m, 2H)

Beispiel 12¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ:

1.6-2.1 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.9-3.2 (m, 1H), 3.3-3.6 (m, 1H), 4.4-4.7 (m, 1H), 5.4-5.7 (m, 1H), 7-7.10 (m, 1H),
7.36 (s, 1H)

Beispiel 13¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ:

1.7-2.1 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.7-2.9 (m, 1H), 3.3-3.6 (m, 1H), 4.0-4.2 (m, 2H), 4.4-4.7 (m, 1H), 5.5-5.6 (m, 1H),
7.10-7.20 (m, 1H)

Beispiel 14¹H-NMR (CF₃COOD/TMS) δ:

2.1-2.5 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 5.20 (d, 2H), 6.01 (d, 1H), 7.7-8.1 (m, 4H),
8.2-8.4 (m, 2H), 8.7-8.8 (m, 2H), 9.3-9.5 (m, 2H)

Beispiel 15¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ:

1.5-2.2 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.8-3.1 (m, 1H), 3.4-3.7 (m, 1H), 4.0 (d, 1H), 4.43 (q, 2H), 5.53 (d, 1H),
7.21-7.28 (m, 4H), 7.5-8.0 (m, 6H), 8.34 (s, 1H)

Beispiel 16¹H-NMR (DMSO/TMS) δ:

1.2-1.4 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.8-3.7 (m, 2H), 4.1 (d, 1H), 4.5 (q, 2H), 5.2 (d, 1H), 7.4 (s, 4H),
7.8 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 13.54 (m, 1H)

Beispiel 17¹H-NMR (DMSO/TMS) δ:

1.2-1.6 (m. 1H), 1.9-2.2 (m. 1H), 2.58 (s. 3H), 2.8-3.7 (m. 2H), 4.1-4.3 (m. 2H), 4.5-4.7 (m. 1H), 5.3-5.4 (m. 1H),
 7.15-7.27 (m. 4H), 7.45 (s. 4H), 7.76 (d. 2H), 8.0 (d. 2H), 12.97 (s. 1H)

Beispiel 18¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ:

1.67-1.94 (m. 2H), 2.40 (s. 3H), 2.68 (s. 3H), 3.10-3.70 (m. 2H), 3.85 (s. 3H), 3.98 (s. 3H), 3.9-4.4 (m. 2H),
 4.7-4.9 (m. 1H), 5.5-5.6 (m. 1H), 6.44 (s. 1H), 7.17-7.38 (m. 4H), 7.67 (s. 1H)

Beispiel 19¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ:

1.65-1.94 (m. 2H), 2.67 (s. 3H), 3.17 (s. 3H), 3.15-3.70 (m. 2H), 3.93 (s. 3H), 4.09 (s. 3H), 3.9-4.4 (m. 2H),
 4.75-4.90 (m. 1H), 5.52-5.65 (m. 1H), 6.54 (s. 1H), 7.25-7.34 (m. 4H), 8.43 (s. 1H)

Beispiel 20¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ:

1.33 (d. 6H), 1.87-2.10 (m. 2H), 2.7 (s. 3H), 3.17 (q. 1H), 3.1-3.6 (m. 2H), 4.2 (d. 1H), 4.58 (d. 2H), 5.61 (d. 1H),
 7.26-7.37 (m. 4H)

Giftigkeit

Keine der erfindungsgemäßen Verbindungen ist per os in Dosierungen von 1 g/kg Maus giftig.

Keine der Verbindungen war IP bei Dosierungen von 1 g/kg Maus giftig, mit der Ausnahme der Beispiele 1, 5 und 10, für die die LD 50-Werte zwischen 0,5 und 1 g/kg liegen.

Wenn man berücksichtigt, daß diese Verbindungen in Dosierungen von etwa 10⁻⁷ M wirksam sind, sind diese Giftigkeitswerte ohne jeden Nachteil.

Pharmakologie

Verschiedene pharmakologische Bestimmungen wurden mit diesen Verbindungen durchgeführt; sie werden im folgenden summarisch erläutert:

1) Verhinderung der PAF-induzierten Plättchenaggregation

Diese Versuche wurden gemäß dem Verfahren von R. KINLOUGH, RATHBONE, J. P. CAZENAVE, M. PACKHAM and F. MUSTARD, Lab. Invest. 48, 98, 1980 durchgeführt. Bei diesem Test werden Neuseeland-Kaninchen verwendet (männliche Neuseeland-Kaninchen mit einem durchschnittlichen Gewicht von 5 kg).

Die Bestimmungen wurden auf einem chrono-log Coultronics Aggregometer bei 57 °C, gekuppelt mit einem graphischen Aufzeichnungsgerät durchgeführt; die Resultate dieser Bestimmungen (in molekularer Konzentration) sind in Tabelle 1, Mittelspalte, angegeben.

2) Verhinderung des Bindens an Benzodiazepinrezeptoren

Die Bedeutung der vorstehenden Versuche hängt von den Resultaten dieser Versuche ab. Da eine Verbindung der Erfindung eine benzodiazepinartige Struktur aufweist, ist es wichtig zu überprüfen, ob die spezifische Benzodiazepinaktivität bei den Dosierungen, bei denen die Plättchenaggregation verhindert wurde, auftritt oder nicht.

Aus diesem Grund wurde der Versuch gemäß dem Verfahren von MOHLER H. und RICHARD J. G. Agonist und antagonist benzodiazepine receptor interaction in vitro, Nature, vol. 294, 763-765, 1981 durchgeführt.

Diese Versuche wurden an Rattenhirnen durchgeführt, die 1 h 30 bei 4 °C unter Verwendung von H³-RO-15-1788 und H³-RO-5-4864 (NEN) als Markierungen und RO-15-4788 und RO-5-4864 als Referenzantagonisten inkubiert worden sind.

Die Resultate in molekularer Konzentration sind in Tabelle I, rechte Spalte angegeben.

3) Globale Ischemia bei Gerbillen

Für diesen Test wurden männliche Gerbillen mit Brietal in einer Dosierung von 35 mg/kg IP anästhesiert, dann wurden beide Carotiden für 10 min abgeklemmt, dann wurde die Klemmung beendet. Behandelte Tiere erhielten jeweils 10 ml/kg der Verbindung eines der Beispiele.

Eine Woche später wurden die Tiere getötet und beide Hippocampen entnommen, gewogen und bei -80 °C gefroren.

Nach Zerreiben mit 1 ml TRIS-HCl-Puffer pH 7,4 für 30 sek wurden Aliquote von jeweils 50 µl dieses Präparates in jeweils 1 ml TRIS-HCl-Puffer, enthaltend ³H-PK 11195 bei 2 nM (90 Ci/mMol, NENE, Germany) für 1 h bei 25 °C inkubiert. Für jedes Präparat wurden drei Bestimmungen durchgeführt. Die Dichte der Omega 3-Stellen (markiert mit den spezifischen ³H-PK 11195 Markierungen) sind in f-Mols des PK 11195/mg des frischen Gewebes ausgedrückt und in Prozentsatz des Schutzes, verglichen mit der Kontrollgruppe, konvertiert.

Experimentergebnisse sind in Tabelle 2 angegeben.

Verabreichung - Dosierung

In der Human-Therapie können die erfindungsgemäßen Verbindungen oral verabreicht werden. Bevorzugte Formen schließen Tabletten, Gelatinekapseln u. ähnl. ein. Übliche Dosierung liegt zwischen 50 und 50 mg pro Tag, je nach dem Fall. Einheitsdosen können zwischen 10 und 100 mg enthalten, wobei die bevorzugte Einheitsdosis 50 mg beträgt, verbunden mit passenden Trägern und Mitteln. Wenn die Verabreichung durch Injizieren erfolgt, liegen Einheitsdosen zwischen 1 und 20 mg, wobei die bevorzugte Dosis 5 mg beträgt.

Tabelle I

	Beispiele	IC ₅₀	BDZ-Rezeptoren
	1	9,63 10 ⁻⁸	4,22 10 ⁻⁶
	2	2,25 10 ⁻⁷	1,05 10 ⁻⁶
	3	3,71 10 ⁻⁸	6,33 10 ⁻⁷
	4	9,82 10 ⁻⁸	4,56 10 ⁻⁶
	5	1,87 10 ⁻⁷	2,28 10 ⁻⁶
	6	1,17 10 ⁻⁷	8,72 10 ⁻⁵
	7	1,19 10 ⁻⁷	3,33 10 ⁻⁶
	8	2,51 10 ⁻⁸	7,48 10 ⁻⁶
	9	1,22 10 ⁻⁷	9,30 10 ⁻⁶
	10	1,41 10 ⁻⁹	8,75 10 ⁻⁶
	11	1,44 10 ⁻⁷	4,27 10 ⁻⁵
	12	1,10 10 ⁻⁷	4,44 10 ⁻⁶
	13	2,15 10 ⁻⁷	1,11 10 ⁻⁶
	14	6,5 10 ⁻⁸	8,65 10 ⁻⁵
	15	4,31 10 ⁻⁷	2,15 10 ⁻⁶
	16	2,01 10 ⁻⁸	3,05 10 ⁻⁷
	17	4,72 10 ⁻⁷	8,25 10 ⁻⁶
	18	2,22 10 ⁻⁸	7,63 10 ⁻⁷
	19	3,75 10 ⁻⁷	5,64 10 ⁻⁵
	20	5,17 10 ⁻⁷	4,28 10 ⁻⁵

Tabelle II

	Beispiele	Globaler Schutz in %
	1	52,1 ***
	2	38,3 **
	3	33,3 **
	4	38,7 *

Tabelle II (Fortsetzung)

	Beispiele	Globaler Schutz in %
5	5	28,1 *
	6	13,8 NS
	7	26,6 *
10	8	30,5 **
	9	9,4 NS
	10	19,3 *
	11	32,7 **
	12	21,4 *
15	13	29,3 **
	14	17,4 NS
	15	34,8 **
	16	23,9 *
20	17	7,8 NS
	18	10,0 NS
	19	8,4 NS
	20	47,5 ***

25 Erläuterung der Abkürzungen und Symbole:

NS	nicht signifikantes Resultat
*	signifikantes " - "
**	sehr signifikantes " - "
30 ***	hoch signifikantes " - "

PATENTANSPRÜCHE

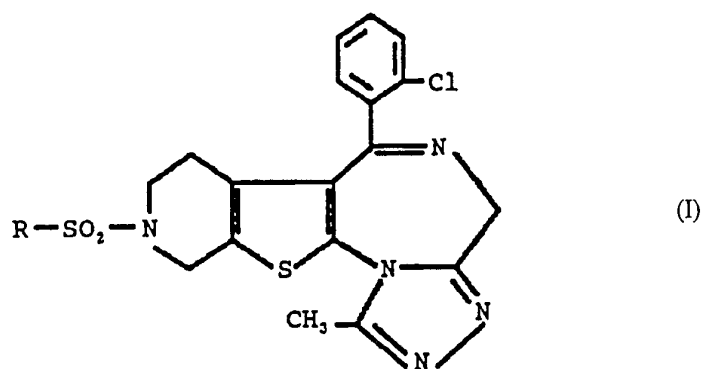
35

1. Thienotriazoldiazepinderivate der Formel

40

45

50

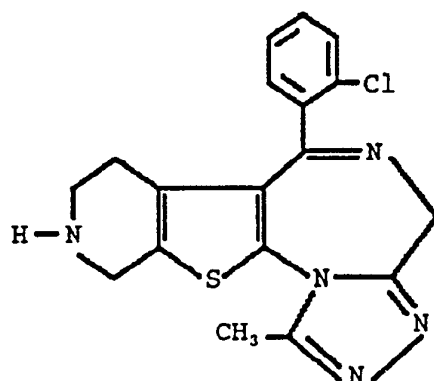


55 worin R für:

- eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen;

- eine Phenylgruppe, die unsubstituiert ist oder durch ein Halogenatom, eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Carboxygruppe oder eine Alkylsulfonylgruppe oder eine Alkylthiogruppe oder eine Trifluoromethylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Phenoxygruppe substituiert sein kann, oder
- eine Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Chinolyl, Naphtylgruppe steht und therapeutisch annehmbare Salze dieser Verbindungen.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Thienotriazoldiazepinverbindung der Formel



(II)

mit RSO_2Cl , in Gegenwart eines milden basischen Reagens, in einem polaren Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen vorzugsweise 10° und 30°C reagieren läßt.

3. Therapeutisch wirksame Zusammensetzung, die als aktiven Wirkstoff zumindest eine der Verbindungen gemäß Anspruch 1 zusammen mit passenden Trägern für die gewählte Verabreichungsform enthält.

4. Therapeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur oralen Verabreichung, die zwischen 10 und 100 mg der aktiven Substanz pro Verabreichungseinheit enthält.

5. Therapeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verabreichung durch Injizieren, die zwischen 1 und 20 mg der aktiven Substanz pro Verabreichungseinheit enthält.