



F1000095037B

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT****95037****C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 11 12 1995**

(51) Kv.1k.6 - Int.cl.6

C 07D 495/22

// (C 07D 495/22, 221:00, 333:00, 243:00, 249:00)

SUOMI-FINLAND**(FI)****Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patentihakemus - Patentansökning	901606
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	30.03.90
(24) Alkupäivä - Löpdag	30.03.90
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	01.10.90
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.08.95
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
31.03.89 GB 8907257 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Societe de Conseils de Recherches et d'Applications Scientifiques (S.C.R.A.S.),
51/53, rue du Docteur Blanche, 75016 Paris, France, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Esanu, André, 5, avenue d'Erlanger, 75016 Paris, France, (FR)
2. Braquet, Pierre, 8, rue des Suisses, 92380 Garches, France, (FR)
3. Martin, Christiane, 174, rue d'Aulnay, 92350 Le Plessis Robinson, France, (FR)
4. Laurent, Jean-Pierre, 159, rue Blomet, 75015 Paris, France, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: Leitzinger Oy

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

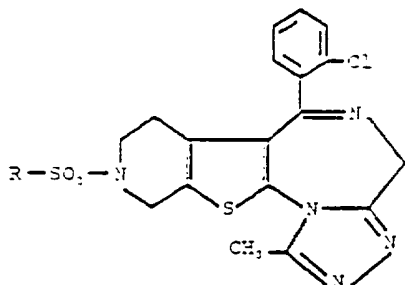
**Tieno-triatso-lo-diatsepiinien sulfonyylijohtosten valmistusmenetelmä
Förfarande för framställning av sulfonylderivat av tieno-triazolo-diazepiner**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 873180 (C 07D 495/14)

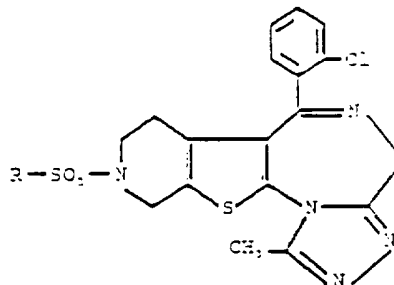
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa tieno-triatso-lo-diatsepiini-johdoksia, joilla on kaava



jossa R on alkyliryhmä, fenyliryhmä, joka voi olla substituoitu, furyyli-, tienyyli-, pyrrolyyli-, kinolyyli- tai naftyyliiryhmä.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av ett tieno-triazolo-diazepinderivat med formeln

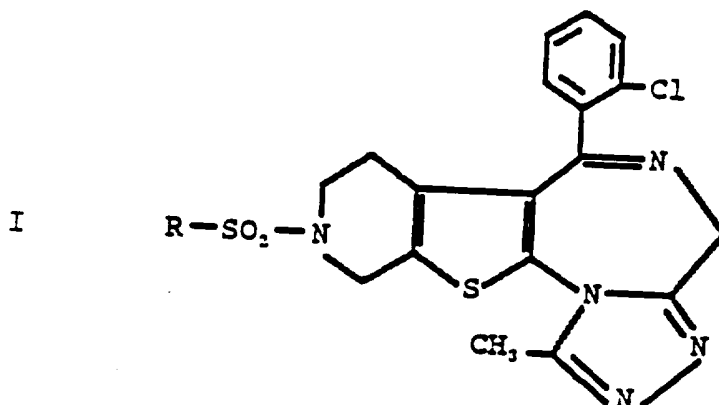


där R är en alkylgrupp, en fenylgrupp, som kan vara substituerad eller en furyl-, tienyl-, pyrrolyl-, kinolyl-, naftylgrupp.

Tieno-triatsolo-diatsepiinien sulfonyylijohtosten valmistusmenetelmä. - Förfarande för framställning av sulfonylderivat av tieno-trizolo-diazepiner.

Esillä olevan keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa uusia tieno-triatsolo-diatsepiinin sulfonyylijohtoksia, jotka ovat erityisen mielenkiintoisia anti-PAF- ja anti-iskeemisina aineina.

Tarkemmin sanoen keksinnön kohteena on kaavan I mukaisten tieno-triatsolo-diatsepiinijohtosten valmistaminen:



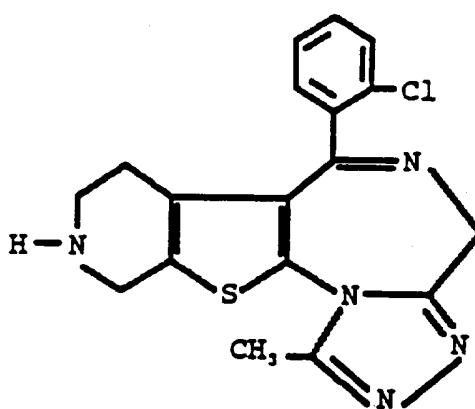
jossa R on:

- suoraketjuinen tai haaraketjuinen alkyyliryhmä, jossa on 1 - 20 hiiliatomia;
- fenyyliiryhmä, joka on substituoitumaton tai substituoitu halogeeniatomilla, suoraketjuisella tai haaraketjuisella 1-8-hiiliatomisella alkyyliryhmällä, 1-5-hiiliatomisella alkoksiryhmällä, karboksiryhmällä tai alkyylisulfonyliryhmällä tai alkyylitioriryhmällä, tai trifluorimetyyliryhmällä tai valinnaisesti substituoitulla fenoksiryhmällä tai

- furyyli-, tienyyli-, pyrrolyyli-, kinolyyli-, naftyyli-ryhmä ja niiden terapeuttisesti hyväksyttävät suolat.

Tarkemmin sanoen tämän keksinnön kohteena on näiden yhdisteiden valmistusmenetelmä, jossa kaavan II mukainen tieno-triatsolodiatsepiiniyhdiste:

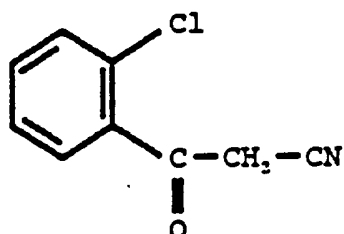
II



saatetaan reagoimaan RSO_2Cl :n kanssa lievän emäksisen aineen läsnäollessa polaarissa liuottimessa, lämpötilavälillä mieluummin $10 - 30^\circ\text{C}$.

Tämän keksinnön alan tekniikan tasoa havainnollistaa US-patentti 4 621 083 (tai E.P. 176 927), jossa on esitetty PAF-antagonistisen aktiivisuuden omaavia tieno-triatsolodiatsepiineja. Näiden uusien yhdisteiden PAF-antagonistinen aktiivisuus on kuitenkin kymmenen - tuhat kertaa suurempi kuin edellä mainitussa patentissa esitetyillä diatsepiineilla, ja ne ovat myös näitä tehokkaampia.

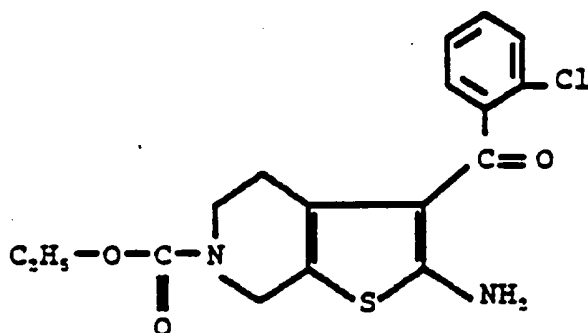
Lähtöaineen valmistus on kuvattu seuraavissa valmistusesi-merkeissä I - X.

I- (2-kloori)bentsoyylimetyylylsyanidi

Sopivaan reaktoriin, joka oli laitettu typpikierron alle -70°C:een, kaadettiin 7 litraa vedetöntä tetrahydrofuraania ja 115,9 g (1,36 moolia) ennalta kuivattua syanoetikkahappoa. Sen jälkeen lisättiin tipottain 1715 ml (2,74 moolia) butyyylilitiumin 1,6 M liuosta heksaanissa antaen lämpötilan nousta -70°C:sta 0°C:een. Sen jälkeen reaktioseosta sekoitettiin yksi tunti. Tämän jälkeen reaktioseos jäähdytettiin vielä kerran -70°C:een ja lisättiin tipottain liuos, joka sisälsi 120 g (0,685 moolia) kloori-2-bentsoylikloridia 1 litrassa vedetöntä tetrahydrofuraania.

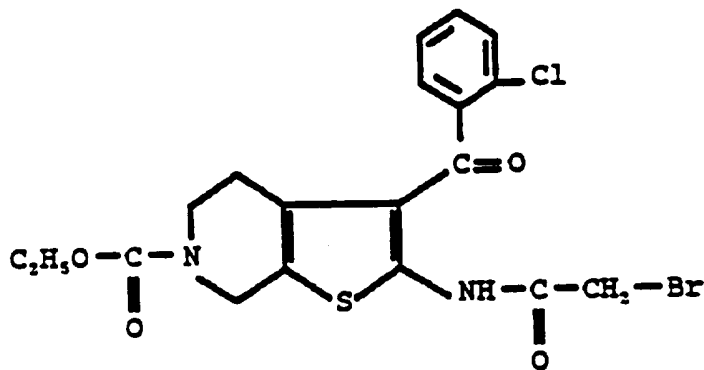
Sekoitettiin yksi tunti koko ajan -70°C:ssa, minkä jälkeen lämpötilan annettiin nousta tunnin aikana -70°C:sta 0°C:een. Tämän jälkeen lisättiin annoksittain 3 l 1N suolahappoliuosta ja muutaman minuutin sekoittamisen jälkeen uutettiin reagoanut seos kloroformilla. Orgaaninen faasi pestiin natriumbikarbonaatin 10-prosenttisella vesiliuoksella, sen jälkeen kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin, suodatettiin ja liuotin haihdutettiin, jolloin jäännöstä saatiin 135 g. Tämä kiteytettiin lisäämällä di-isopropyylieetteriä. Tuote erotettiin suodattamalla ja pestiin heksaanilla, jolloin saatiin 97,2 g otsikkoyhdistettä (saanto 79 %).

II - 2-amino-3-(2-klooribentsovyli)-6-(etoksikarbonyyli)-
4,5,6,7-tetrahydro-pyrido[3,4-b]tiofeeni



Kahden litran Erlenmeyer-pulloon, joka oli varustettu jäähdyttimellä, kaadettiin 85,5 g (0,501 moolia) N-karbetoksi-4-piperidonia, 90 g (0,501 moolia) yhdistettä (I), 19,3 g (0,600 moolia) rikkikukkaa ja 44,4 g (0,501 moolia) morfoliinia 550 ml:ssa metanolia. Seosta refluksoititiin yksi tunti. Liuotinta haihdutettiin 250 ml, minkä jälkeen saostunut haluttu yhdiste erotettiin suodattamalla, pestiin etanolilla ja sen jälkeen dietyylieetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 155,4 g (85 %) otsikkoyhdistettä.

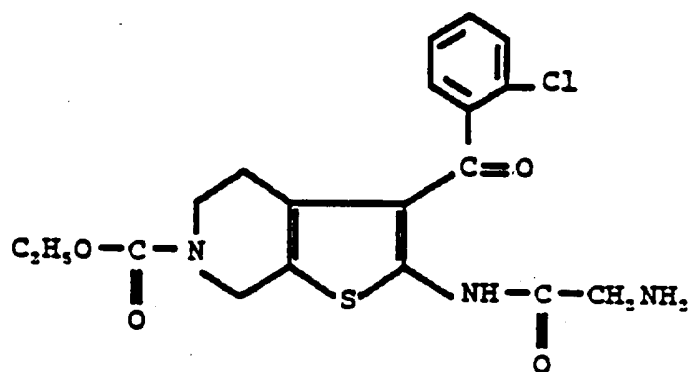
III - 2-Bromiasetamido)-3-(2-klooribentsovyli)-6-(etoksikar-
bonyyli)-4,5,6,7-tetrahydro-pyrido[3,4-b]tiofeeni



Viiden litran reaktoriin, joka oli varustettu sopivilla laitteilla ja erotussuppilolla, kaadettiin 2,5 l kloroformia ja 146 g (0,400 moolia) yhdistettä (II).

Sen jälkeen lisättiin tipottain erotussuppilon kautta 87,7 g (0,43 moolia) bromiasetyyliibromidia. Reaktioseosta sekoitettiin yksi tunti huoneen lämpötilassa, pestiin 300 ml:lla jäävettä ja orgaaninen faasi kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja suodatettiin. Kloroformi haihdutettiin pois ja jäännös käsiteltiin etanolilla. Saatu sakka erotettiin suodattamalla, pestiin etanolilla ja sen jälkeen dietyylieetterillä ja kuivatettiin, jolloin saatiin 184,6 g (95 %) otsikkoyhdistettä.

IV - 2-(aminoasetamido)-3-(2-kloorikarbonyyli)-6-(etoksikarbonyyli)-4,5,6,7-tetrahydro-pyrido[3,4-b]tiofeeni

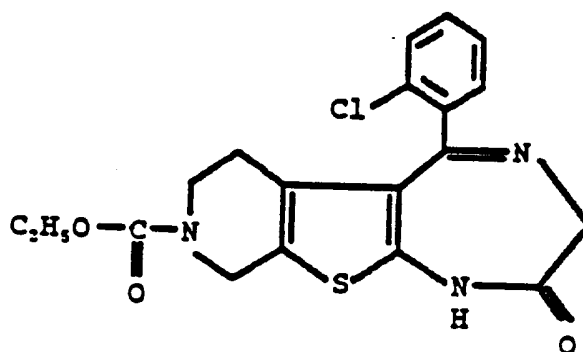


174,8 g (0,36 moolia) yhdistettä (III) ja 3 litraa tetrahydrofuraania kaadettiin 5 litran reaktoriin, joka oli varustettu kaasun injektorilla. Suspensio jäähdytettiin 0°C:een ja sen jälkeen lisättiin kaasumaista ammoniakkia, joka oli jo kuivattu kaliumhydroksidilla. Lisäys suoritettiin 8 tunnin aikana (ammoniakkia absorboitui 60 g). Seosta sekoitettiin yön yli 6

moniakkia absorboitui 60 g). Seosta sekoitettiin yön yli 0°C:ssa, minkä jälkeen alipaineessa haihdutettiin pois 2 l tetrahydrofuraania ja lisättiin 750 ml etyyliasetaattia. Dekannoinin jälkeen orgaaninen faasi pestiin kerran 300 ml:lla 10-prosenttista natriumkloridiliuosta, kolme kertaa 300 ml:lla vettä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Suodattamisen jälkeen liuotin haihdutettiin osittain pois pyöröhaihduttimessa. Sakan annettiin seistä yön yli jääkaapissa.

Suodattamisen jälkeen sakka pestiin dietyylieetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 119 g otsikkoyhdistettä. Jäljelle jäänyt orgaaninen faasi väkevöitiin ja käsiteltiin seoksella, joka sisälsi 1,5 l dietyylieetteriä ja tetrahydrofuraania (3/1 tilavuudesta), jolloin saatiin 14,6 g otsikkoyhdistettä (koko-naissaanto 88 %).

V - 5-(2-kloorifenyyli)-8-(etoksikarbonyyli)-6,7,8,9-tetrahydro-3H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-1,4-diatsepin-2-oni

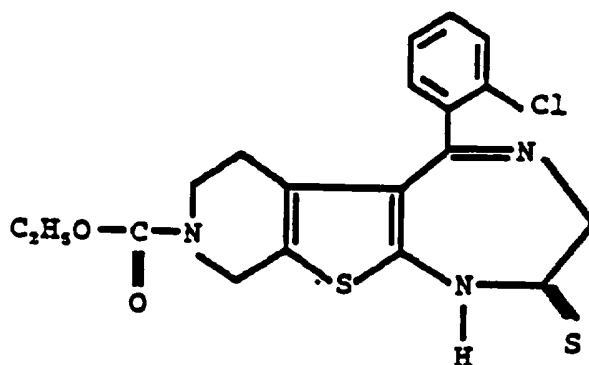


126,6 g (0,3 moolia) yhdistettä (IV) ja 800 ml pyridiiniä kaadettiin kahden litran reaktoriin, joka oli varustettu sekoitus-, jäähdytys- ja lämmityslaitteilla ja joka oli typpikierron alla. Reaktioseosta refluksoitiin 18 tuntia.

Sen jälkeen, kun oli tarkistettu, että kaikki lähtöaine oli reagoanut, pyridiini haihdutettiin osittain pyöröhaihduttimessa alipaineessa.

Saatu (tummanruskea) öljy liuotettiin 1 litraan etanolia. Jäähautteella jäähdyttämisen jälkeen saatiin sakka, joka erotettiin suodattamalla, pestiin etanolilla ja di-isopropyylioksidilla, jolloin saatiin 101,3 g (83,6 %) otsikkoyhdistettä.

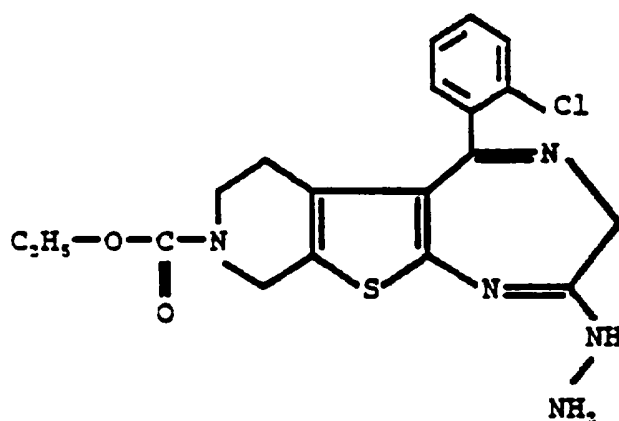
VI - 5-(2-kloorifenyyli)-8-(etoksikarbonyyli)-6,7,8,9-tetrahydro-3H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-1,4-diatsepiini-2-tioni



93 g (0,230 moolia) yhdistettä (V) ja 1,75 l pyridiiniä kaadettiin 3 litran reaktoriin, joka oli varustettu sopivilla laitteilla. Liukenemisen tapahduttua lisättiin 56,3 g (0,25 moolia) fosforipentarikkiä ja sen jälkeen reaktioseosta sekoitettiin 3 tuntia 80 - 85°C:ssa. Tämän jälkeen pyridiini haihdutettiin ja saatu jäännös käsiteltiin jäävedellä. Sen jälkeen seos uutettiin etyleenikloridilla, kuivattiin vedetömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin, haihdutettiin ja käsiteltiin dietyylieetterillä. Saatu tuote erotettiin tämän jälkeen suodattamalla ja käsiteltiin 700 ml:lla asetonitriiliä. Suspensiota kuumennettiin 60°C:ssa 30 minuuttia ja an-

nettiin sen jälkeen jäähtyä. Suodatettiin, pestiin asetonitriilillä ja sen jälkeen dietyylieetterillä, minkä jälkeen jäännös kuivattiin, jolloin saatiin 80,2 g (83 %) otsikkoyhdistettä.

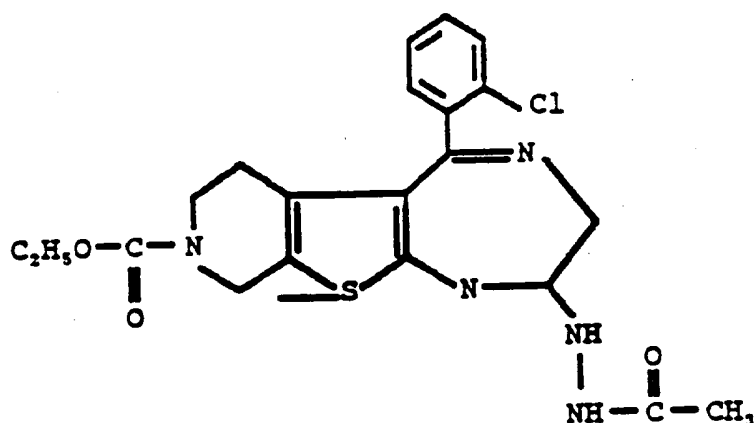
VII 5-(2-kloorifenyyl)-8-(etoksikarbonyyli)-2-hydratsino-6,7,8,9-tetrahydro-3H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-1,4-diatsepiini



73,5 g (0,175 moolia) yhdistettä (VI) ja 1 l metanolia kaadettiin kahden litran reaktoriin, joka oli varustettu sopivilla laitteilla ja erotussuppilolla. Sen jälkeen lisättiin huoneen lämpötilassa 26,4 ml (0,525 moolia) hydratsiinihydraattia erotussupilon kautta ja seosta sekoitettiin kaksi tuntia koko ajan huoneen lämpötilassa.

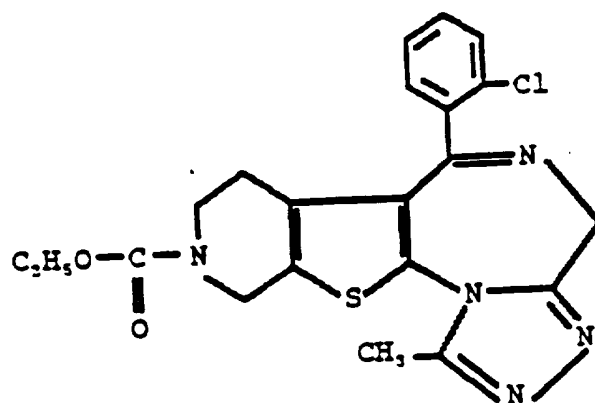
Tämän jälkeen metanolista haihdutettiin pois 1/7 30°C:ssa ja jäännöksen annettiin kiteytyä yön yli jääkaapissa. Suodatettiin, pestiin dietyylieetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 65,1 g otsikkoyhdistettä (saanto 89 %).

VIII - 5-(2-kloorifenyyli)-8-(etoksikarbonyyli)-2-asetamido-
amino-6,7,8,9-tetrahydro-3H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-
f]-1,4-diatsepiini



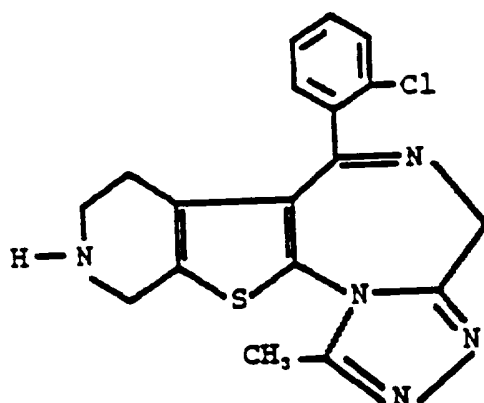
Kahden litran reaktoriin, joka oli varustettu jäähdytyslaitteilla ja joka oli typpikierron alla, kaadettiin 58,5 g (0,140 moolia) yhdistettä (VII) ja 1 l tetrahydrofuraania. Sen jälkeen lisättiin 11 g (0,140 moolia) asetyylikloridia ja 150 ml tetrahydrofuraania. Lisääminen suoritettiin 30 minuutin aikana 0°C:ssa. Liuos muuttui punaiseksi, kun oli sekoitettu 45 minuuttia. Tämän jälkeen tetrahydrofuraani haihdutettiin pois ja saatu jäännös käsiteltiin jäävedellä. Tämän jälkeen lisättiin 17,5 g natriumbikarbonaattia ja seos uutettiin 1 litralla metyleenikloridia. Orgaaninen faasi pestiin kerran vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Suodattamisen jälkeen liuotin haihdutettiin ja saatu jäännös käsiteltiin dietyylieetterillä, suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 54,1 g (84 %) otsikkoyhdistettä.

IX - 6-(2-kloorifenyyli)-9-(etoksikarbonyyli)-7,8,9,10-tetrahydro-1-metyyli-4H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-1,2,4-triatsolo[4,3-a]-1,4-diatsepiini



750 ml etikkahappoa ja 46,9 g (0,102 moolia) yhdistettä (VIII) kaadettiin kahden litran reaktoriin, joka oli varustettu sopivilla laitteilla ja joka oli typpikierron alla. (Punainen) liuos lämmitettiin hitaasti tunnin aikana refluksointilämpötilaan ja refluksointia jatkettiin 15 minuuttia. Sen jälkeen (keltainen) liuos väkevöitiin pyöröhaihduttimessa alle 35°C haudelämpötilassa ja etikkahappo uutettiin 700 ml:lla tolueenia. Jäännös käsiteltiin tämän jälkeen dietyylieetterillä, suodatettiin, pestiin dietyylieetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 42,8 g (95 %) otsikkoyhdistettä.

X - 6-(2-kloorifenyyli)-7,8,9,10-tetrahydro-1-metyyli-4H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-1,2,4-triatso[4,3-a]-1,4-diatsepiini



Yhden litran reaktoriin, joka oli varustettu sopivilla laitteilla, kaadettiin 500 ml bromivetyhapon ja etikkahapon (30 % bromivetyhappoa tilavuudesta laskettuna) seosta. Tämän jälkeen lisättiin annoksittain 5°C:ssa 35,8 g (0,081 moolia) yhdistettä (IX) ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa viisi päivää (CCM-analyysi osoitti lähtöainetta olevan hivenmääriä). Tämän jälkeen haihdutettiin pois 250 ml etikkahappoa, jolloin yhdiste saostui. Seuraavaksi lisättiin 250 ml dietyylieetteriä ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia. Sakka erotettiin suodattamalla, pestiin dietyylieetterillä ja kaadettiin yhden litran kolviin, johon lisättiin 500 ml jäävettä. pH säädettiin arvoon 9,5 lisäämällä 40-prosenttista natriumhydroksidin vesiliuosta. Reaktiomassan lämpötila pidettiin alle 20°C. Dikloorimetaanin jälkeen orgaaninen faasi kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja dikloorimetaani haihdutettiin osittain pois. Tämän jälkeen lisättiin 120 ml etyyliasetaattia samalla sekoittaen. Saostumisen jälkeen lisättiin 160 ml di-

etyylieetteriä ja seoksen annettiin kiteytyä yön aikana jääkaapissa. Suodattamisen ja dietyylieetteripesun jälkeen saatiin 28,1 g otsikkoyhdistettä (saanto 93,6 %).

Keksintö on helpompi ymmärtää seuraavien esimerkkien avulla.

ESIMERKKI 1

6-(2-kloorifenyyl)-9-heksadekyylisulfonyyli-7,8,9,10-tetrahydro-1-metyyli-4H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-1,2,4-triatsolo[4,3-a]-1,4-diatsepiini

R = CH₃ - (CH₂)₁₅ -

4 litran reaktoriin kaadettiin 25 g (67,6 millimoolia) 6-(2-kloorifenyyl)-7,8,9,10-tetrahydro-1-metyyli-4H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-1,2,4-triatsolo[4,3-a]-1,4-diatsepiinia, 11,21 g (81 millimoolia) kaliumkarbonaattia, 23,36 g (81 millimoolia) heksadekyylisulfonyylikloridia ja 2 litraa asetonin ja veden 10/1 (tilavuudesta)-seosta.

Reaktioseosta sekoitettiin 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen, kun oli tarkistettu, että kaikki lähtöaine oli reagoinut, liuotin haihdutettiin pyöröhaihduttimessa alle 30°C lämpötilassa.

Saatu yhdiste saostettiin ja suodatettiin, pestiin kaksi kertaa vedellä, kuivattiin alipaineessa ja liuotettiin sen jälkeen metyleenidikloridiin ja pestiin vedellä. Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuos suodatettiin vielä kerran, haihdutettiin kuiviin pyöröhaihduttimessa alle 30°C lämpötilassa, otettiin 0,5 litraan pentaania ja sekoitettiin yön yli. Yhdisteet erotettiin suodattamalla, pestiin pentaanilla ja kuivattiin alipaineessa.

Saanto 38 g (85 %) oranssinväristä jauhetta, sp. 80°C

(Tottoli), liukenematon veteen huoneen lämpötilassa, mutta liukenee dimetyylisulfoksidiin. Alkuaineanalyysi ja IR- ja NMR-analyysit vastasivat hyvin kaavaa $C_{34}H_{48}ClN_5O_2S_2$ (molekyyli-paino 658,37) ja edellä annettua rakennetta.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla lähtemällä kuitenkin sopivasta kloorisulfonyylijohdoksesta.

ESIMERKKI 2

6-(2-kloorifenyyli)-9-fenyylisulfonyyli-7,8,9,10-tetrahydro-1-metyyli-4H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-1,2,4-triatsolo[4,3-a]-1,4-diatsepiini

R = fenyyli-

ESIMERKKI 3

6-(2-kloorifenyyli)-9-(2,4,6-trikkloori)fenyylisulfonyyli-7,8,9,10-tetrahydro-1-metyyli-4H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-1,2,4-triatsolo[4,3-a]-1,4-diatsepiini

R = (2,4,6-trikloori)fenyyli-

ESIMERKKI 4

6-(2-kloorifenyyli)-9-(trifluorimetyyli)fenyylisulfonyyli-7,8,9,10-tetrahydro-1-metyyli-4H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-1,2,4-triatsolo[4,3-a]-1,4-diatsepiini

R = (4-trifluorimetyyli)fenyyli-

ESIMERKKI 5

6-(2-kloorifenyyli)-9-(4,5,6-trimetoksi)fenyylisulfonyyli-7,8,9,10-tetrahydro-1-metyyli-4H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-1,2,4-triatsolo[4,3-a]-1,4-diatsepiini

R = (4,5,6-trimetoksi)fenyyli-

ESIMERKKI 6

6-(2-kloorifenyyli)-9-(4-tert.butyyli)fenyylisulfonyyli-
7,8,9,10-tetra-hydro-1-metyyli-4H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-
f]-1,2,4-triatsolo[4,3-a]-1,4-diatsepiini
R = (4-tert.butyyli)fenyyli-

ESIMERKKI 7

6-(2-kloorifenyyli)-9-(3,4-dimetoksi)fenyylisulfonyyli-
7,8,9,10-tetra-hydro-1-metyyli-4H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-
f]-1,2,4-triatsolo[4,3-a]-1,4-diatsepiini
R = (3,4-dimetoksi)fenyyli-

ESIMERKKI 8

6-(2-kloorifenyyli)-9-(2,4,6-trimetyyli)fenyylisulfonyyli-
7,8,9,10-tetra-hydro-1-metyyli-4H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-
f]-1,2,4-triatsolo[4,3-a]-1,4-diatsepiini
R = (2,4,6-trimetyyli)fenyyli-

ESIMERKKI 9

6-(2-kloorifenyyli)-9-(4-metoksi)fenyylisulfonyyli-7,8,9,10-
tetra-hydro-1-metyyli-4H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-1,2,4-
triatsolo[4,3-a]-1,4-diatsepiini
R = (4-metoksi)fenyyli-

ESIMERKKI 10

6-(2-kloorifenyyli)-9-[4-(4'-nitrofenoksi)]fenyylisulfonyyli-
7,8,9,10-tetra-hydro-1-metyyli-4H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-
f]-1,2,4-triatsolo[4,3-a]-1,4-diatsepiini

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

ESIMERKKI 11

6-(2-kloorifenyyli)-9- α -tienyylifenyylisulfonyyli-7,8,9,10-tetra-hydro-1-metyyli-4H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-1,2,4-triatsolo[4,3-a]-1,4-diatsepiini

R = α -tienyyli-

ESIMERKKI 12

6-(2-kloorifenyyli)-9- α -furyylifenyylisulfonyyli-7,8,9,10-tetra-hydro-1-metyyli-4H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-1,2,4-triatsolo[4,3-a]-1,4-diatsepiini

R = α -furyyli-

ESIMERKKI 13

6-(2-kloorifenyyli)-9-(α -pyrrolyyli)sulfonyyli-7,8,9,10-tetra-hydro-1-metyyli-4H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-1,2,4-triatsolo[4,3-a]-1,4-diatsepiini

R = α -pyrrolyyli-

ESIMERKKI 14

6-(2-kloorifenyyli)-9-(8-kinolyyli)sulfonyyli-7,8,9,10-tetra-hydro-1-metyyli-4H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-1,2,4-triatsolo[4,3-a]-1,4-diatsepiini

R = (8-kinolyyli)-

ESIMERKKI 15

6-(2-kloorifenyyli)-9-(2-naftyyli)sulfonyyli-7,8,9,10-tetra-hydro-1-metyyli-4H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-1,2,4-triatsolo[4,3-a]-1,4-diatsepiini

R = (2-naftyyli)

ESIMERKKI 16

6-(2-kloorifenylyli)-9-(4-karboksi)fenyylisulfonyyli-7,8,9,10-tetra-hydro-1-metyyli-4H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-1,2,4-triatsolo[4,3-a]-1,4-diatsepiini

R = (4-karboksi)fenyyli-

ESIMERKKI 17

6-(2-kloorifenylyli)-9-[4-(4'-(karboksi)fenyylioksi)fenyyli]-sulfonyyli-7,8,9,10-tetra-hydro-1-metyyli-4H-pyrido[4',3':4,5]-tieno[3,2-f]-1,2,4-triatsolo[4,3-a]-1,4-diatsepiini

R = 4-(4'-karboksi)fenyylioksi)fenyyli-

ESIMERKKI 18

6-(2-kloorifenylyli)-9-[5-metyylitio-2,4-dimetoksi]fenyylisulfonyyli-7,8,9,10-tetrahydro-1-metyyli-4H-pyrido[4',3':4,5]-tieno[3,2-f]-1,2,4-triatsolo[4,3-a]-1,4-diatsepiini

R = (5-(metyylitio)-2,4-(dimetoksi)fenyyli-

ESIMERKKI 19

6-(2-kloorifenylyli)-9-[5-mesylyli-2,4-dimetoksi]fenyylisulfonyyli-7,8,9,10-tetrahydro-1-metyyli-4H-pyrido[4',3':4,5]-tieno[3,2-f]-1,2,4-triatsolo[4,3-a]-1,4-diatsepiini

R = (5-mesylyli-2,4-dimetoksi)fenyyli-

ESIMERKKI 20

6-(2-kloorifenylyli)-9-isopropyylisulfonyyli-7,8,9,10-tetrahydro-1-metyyli-4H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-1,2,4-triatsolo[4,3-a]-1,4-diatsepiini

R = isopropyyli-

TOKSISUUS

Mikään näistä tämän keksinnön yhdisteistä ei ollut toksinen per os hiirillä annoksella 1 g/kg.

Mikään yhdisteistä ei ollut toksinen annettaessa i.p. annoksella 1 g/kg hiirille, lukuunottamatta esimerkkien 1, 5 ja 10 yhdisteitä, joilla LD 50 oli välillä 0,5 ja 1 g/kg.

Kun otetaan huomioon se, että nämä yhdisteet ovat aktiivisia noin 10^{-7} M annoksilla, näistä toksisuusarvoista ei ole mitään haittaa.

FARMAKOLOGIA

Näillä yhdisteillä on suoritettu erilaisia farmakologisia määrittäyksiä; näistä yhteenveto on esitetty seuraavassa:

1) PAF:n indusoiman verihiutaleiden kasautumisen inhibitio

Tämä koe suoritettiin menetelmällä: R. KINLOUGH, RATHBONE, J.P. CAZENAVE, M. PACKHAM ja F. MUSTARD, Lab. Invest. 48, 98, 1980. Tässä testissä käytettiin Uuden Seelannin kaniineja (Uuden Seelannin kaniineja, joiden keskimääräinen paino 5 kg).

Määrittäykset tehdään käyttämällä chrono-log Coultronics-kasautumismittaria, joka on kytketty graafiseen piirturiin; näiden määrittäysten tulokset (molekyylikonsentraationa) on ilmoitettu taulukon I keskimmaisessa pystyrivissä.

2) Bentsodiatsepiini-reseptoreihin sitoutumisen estyminen

Edellisen kokeen mielenkiinto riippuu tässä kokeessa saa-

duista tuloksista: Koska keksinnön mukaisilla yhdisteillä on bentsodiatsepiinimainen rakenne, on tärkeää tarkistaa, esiintyykö spesifistä bentsodiatsepiiniaktiivisuutta annoksella, jossa verihiutaleiden kasautuminen inhiboitui.

Tämä koe on sen vuoksi suoritettu menetelmällä: MOHLER H. ja RICHARD J.G. Agonist and antagonist benzodiazepine receptor intereaction in vitro, Nature, vol. 294, 763-765, 1981.

Tämä koe suoritettiin käyttämällä rotan aivoja, joita inkuboitiin yksi tunti 30 minuuttia 4°C:ssa käyttämällä leimoina ³H-RO-15-1788:a ja ³H-RO-5-4864:a (NEN) ja vertailuantagonisteina RO-15-4788:a ja RO-5-4864:a.

Molekyylikonsentraation annetut tulokset on ilmoitettu taulukon I oikeanpuoleisessa pystyrivissä.

3) Kokonaisiskemia gerbilloilla

Tätä testiä varten anestetisoitiin urosgerbillit bbrietalilla 35 mg/kg i.p. annoksilla; sen jälkeen molemmat carotis-valtimot suljettiin 10 minuutiksi, minkä jälkeen puristus poistettiin. Käsitellyille eläimille annettiin kullekin 10 mg/kg jonkin esimerkin mukaista yhdistettä.

Viikon kuluttua eläimet tapettiin ja molemmat aivotursot poistettiin, punnittiin ja pakastettiin -80°C:ssa.

Murskattiin 1 ml kansas Tris-HCl, pH 7,4, -puskuria 30 sekunnin ajan, minkä jälkeen tästä preparaatista otettiin kummastakin 50 µl ja inkuboitiin kutakin 1 ml:ssa Tris-HCl-puskuria, joka sisälsi ³H-PK 11195:a 2 nM konsentraatiossa (90 Ci/millimooli, NENE, Saksa) 1 tunnin ajan 25°C:ssa. Jokaiselle preparaatille tehtiin kolme määritystä. Omega-3-kohtien (spesifisen ³H PK 11195-markkerin leimaamat) tiheys ilmoitetaan f-mooleina PK

11195/mg tuoretta kudosta ja muunnetaan prosentuaaliseksi suojaukseksi kontrolliin verrattuna.

Tämän kokeen tulokset on raportoitu seuraavassa taulukossa II.

ANTAMISTAPA - POSOLOGIA

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan ihmisten hoidossa antaa oraalista tietä. Suositeltuja antamismuotoja ovat tabletit, gelatiinikapselit ja vastaavat. Tavallinen annostus on 50 mg - 500 mg päivää kohti annoksesta riippuen. Yksikköannos voi sisältää 10 - 100 mg yhdistettä, mutta mieluummin yksikköannos on 50 mg, yhdessä sopivien kantajien ja aineiden kanssa. Ruiskeena annettaessa yksikköannokset ovat 1 - 20 mg, mutta annos on mieluummin 5 mg.

TAULUKKO I A

ESIMERKIT	IC ₅₀		BDZ-reseptorit	
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

TAULUKKO I B

ESIMERKIT	IC ₅₀		BDZ-reseptorit	
13	2,15	10 ⁻⁷	1,11	10 ⁻⁶
14	6,5	10 ⁻⁸	8,55	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

TAULUKKO II

ESIMERKIT	Kokonaissuojaus %:na
1	52,1 ***
2	38,3 **
3	33,3 **
4	38,7 **
5	28,1 *
6	13,8 NS
7	26,6 *
8	30,5 **
9	9,4 NS
10	19,3 *
11	32,7 **
12	21,4 *
13	29,3 **
14	17,4 NS
15	34,8 **
16	23,9 *
17	7,8 NS
18	10,0 NS
19	8,4 NS
20	47,5 ***

Yhdisteiden sulamispisteet, jauheen väri ja NMR

Sp. °C		
<u>Esim. (Tottoli)</u>		<u>jauhe</u>
1	80	oranssi
2	137	beige
3	179	keltainen
4	201	valkoinen
5	191	valkoinen
6	259	valkoinen
7	173	valkoinen
8	238-242	valkoinen
9	268	vaalea, beige
10	233-237	valkoinen
11	158-164	vaalea, beige
12	189-191	valkoinen
13	144-148	valkoinen
14	295-300	vaalea, beige
15	247	kerma-valkoinen
16	311-315	kerma-valkoinen
17	303-305	baalea, beige
18	200-205	kirkas keltainen
19	250-255	keltainen
20	153-155	kerma-valkoinen

NMR Spektrit

Esimerkki 1 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}/\text{TMS}) \delta:$

0,87 (t, 3H), 1,25 (m, 24H), 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)

Esimerkki 2 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta:$

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)

Esimerkki 3 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta:$

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)

∴

Esimerkki 4 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta:$

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)

Esimerkki 5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta:$

1,6-2,0 (m, 2), 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)

Esimerkki 6 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta:$

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)

Esimerkki 7 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta:$

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)

Esimerkki 8 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta:$

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)

Esimerkki 9 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta:$

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)

Esimerkki 10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta:$

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)

Esimerkki 11 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta:$

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)

Esimerkki 12 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta:$

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)

Esimerkki 13 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta:$

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)

Esimerkki 14 $^1\text{H-NMR}(\text{CF}_3\text{COOD}/\text{TMS}) \delta:$

2,1-2,5 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 4,10 (d, 3H), 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)

Esimerkki 15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta:$

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)

Esimerkki 16 $^1\text{H-NMR}$ (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)

Esimerkki 17 $^1\text{H-NMR}$ (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)

Esimerkki 18 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 /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)

Esimerkki 19 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 /TMS) δ :

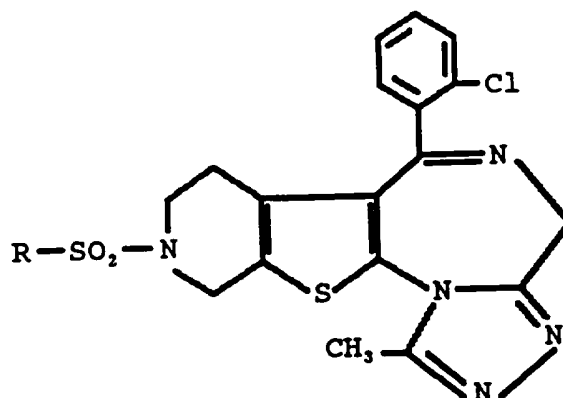
1,65-1,94 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 3,17 (s, 3H),
3,15-3,70 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,09 (s, 3H),
3,9-4,4 (m, 2H), 4,75-4,90 (m, 1H), 5,52-5,65 (m, 1H),
6,54 (s, 1H), 7,25-7,34 (m, 4H), 8,43 (s, 1H)

Esimerkki 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 /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)

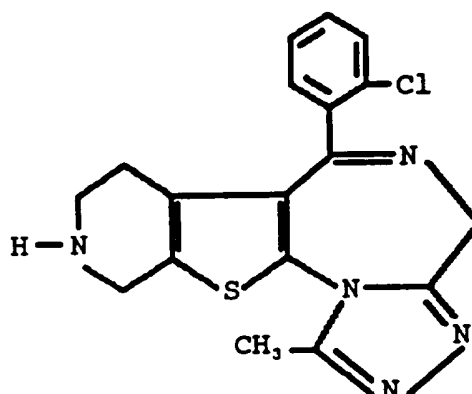
Patenttivaatimus

Menetelmä valmistaa tieno-triatsolo-diatsepiinijohdoksia, joilla on kaava



jossa R on:

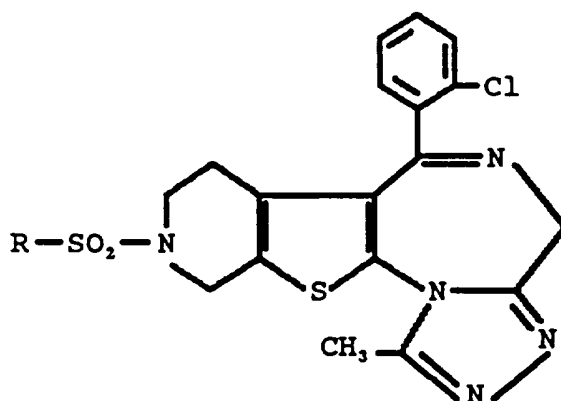
- suoraketjuinen tai haaraketjuinen alkyyliryhmä, jossa on 1 - 20 hiiliatomia;
 - fenyyli-ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu halogeeniatomilla, suoraketjuisella tai haaraketjuisella 1 - 8 hiiliatomisella alkyyliryhmällä, 1 - 5 hiiliatomisella alkoksiryhmällä, karboksiryhmällä tai alkyylisulfonyyliryhmällä tai alkyylitioryhmällä, tai trifluorimetyyliryhmällä tai valinnaisesti substituoitulla fenoksiryhmällä tai
 - furyyli-, tienyyli-, pyrrolyyli-, kinolyyli-, naftyyli-ryhmä
- t u n n e t t u siitä, että tieno-triatsolo-diatsepiiniyhdiste, jolla on kaava



saatetaan reagoimaan RSO_2Cl :n kanssa lievän emäksisen aineen läsnäollessa polaarissa liuottimessa lämpötilavälillä mieluummin 10 ja 30°C.

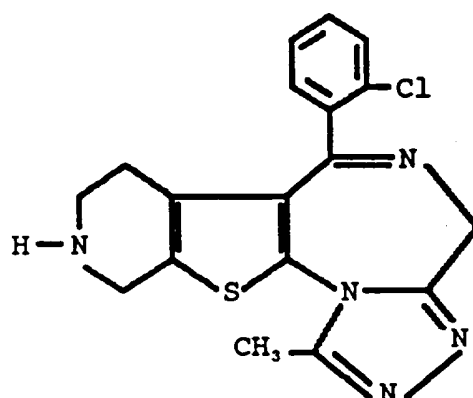
Patentkrav

Förfarande för framställning av tieno-triazolo-diazepinderivat med formeln



där R är:

- en rakkedig eller förgrenad alkylgrupp med 1 - 20 kolatomer;
 - en fenylgrupp, som är osubstituerad eller substituerad med en halogenatom, rakkedig eller förgrenad 1 - 8 kolatomig alkylgrupp, 1 - 5 kolatomig alkoxygrupp, karboxigrupp eller alkylsulfonylgrupp eller alkyltiogrupp, eller trifluormetylgrupp eller eventuellt substituerad fenoxigrupp eller
 - en furyl-, tienyl-, pyrrolyl-, kinolyl-, naftylgrupp
- k ä n n e t e c k n a t därav, att en tieno-triazolo-diazepinförening med formeln



omsätts med RSO_2Cl i närvaro av ett svagt basiskt ämne i ett polärt lösningsmedel inom temperaturintervallet företrädesvis 10 och 30°C.