



62007

54.893/BE

K I V O N A T

tieno-triazolo-(ill. imidazolo-) diazepin-
Eljárás (~~hetrazepinoid~~)amidok és ezeket tartalmazó gyógyszer-
készítmények előállítására

Boehringer Ingelheim KG., Ingelheim am Rhein,

Német Szövetségi Köztársaság

A bejelentés napja. 1991. 08. 29.

Elsőbbsége: 1990. 08. 30. (P 40 27 470.5)

Német Szövetségi Köztársaság

A találmány (I) általános képletű *tieno-triazolo-(ill. imidazolo-)* diazepin-származékok, adott esetben racemátjaik, enantiomerjeik, diasztereomerjeik és ezek keverékének, valamint gyógyászatban alkalmazható savaddíciós sóinak előállítására, és a vegyületek PAF-antagonizáló hatásu gyógyszerkészítmények előállítására és alkalmazására vonatkozik.

A képletben

- R₁ jelentése hidrogénatom, halogénatom, alkilcsoport, ciklopropilcsoport, ciklobutilcsoport, ciklopentilcsoport, amely szubsztituálva is lehet, vagy alkotilcsoport,
- R₂ jelentése -Z-R_a általános képletű csoport,
- R₃ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport vagy
- R₂ és R₃ együtt (a) általános képletű csoportot képez,
- R₄ jelentése fenilcsoport, emellett a fenilcsoport egyszeresen vagy többszörösen előnyösen a kettes helyzetben

helyettesítve lehet, piridilcsoport vagy tienilcsoport,
amely helyettesítve lehet;

R₅ jelentése hidrogénatom, metilcsoport, trifluor-metil-
-csoport, ciklopropilcsoport, hidroximetilcsoport,

R'₅ jelentése metilcsoport, ~~(előnyösen)~~ hidrogénatom, vagy

X jelentése nitrogénatom, C-H-csoport, C-CH₃-csoport.

2-3-12

KÖZZÉTÉTEL
PÉLDÁNY



Sz. U. 6. 2.
Gyógy- és Szabadalmi Iroda
1061 Budapest,
Dobó István u. 10.
Telefon: 133-3733 131-4500

54.893/BE

62007



Közzététel: 1991. 08. 29.
Hely: Budapest

281-1/91

tieno-triazolo-(ill. imidazolo-) diazepin
Eljárás ~~(hetrazepinoid)~~ amidok és ezeket tartalmazó gyógyszerké-
szitmények előállítására

Boehringer Ingelheim KG., Ingelheim am Rhein,

Német Szövetségi Köztársaság

Feltalálók: dr. WEBER Karl-Heinz, Gau-Algesheim,

dr. STRANSKY Werner, Gau-Algesheim,

dr. KÜFNER-MÜHL Ulrike, Mainz,

dr. HEUER Hubert, Schwabenheim,

dr. BIRKE Franz, Ingelheim am Rhein,

dr. BECHTEL Wolf-Dietrich, Appenheim,

Német Szövetségi Köztársaság

A bejelentés napja: 1991. 08. 29.

Elsőbbsége: 1990. 08. 30. (P 40 27 470.5)

Német Szövetségi Köztársaság

A találmány tárgya PAF antagonistizáló hatású (vörösvérlemezket aktiváló faktor), új heterazepinoid amidok, valamint az ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítási eljárására vonatkozik.

A PAF-t antagonistizáló hatású szubsztituált tieno-diazepin-származékok számos közleményből és szabadalmi bejelentésből ismertek, mint például a 176 927 számú, 194 416 számú, 254 245 számú, 230 942 számú, 341 558 számú, 341 559 számú, 368 175 számú európai szabadalmi bejelentésből, valamint a 89/0922 számú PCT bejelentésből.

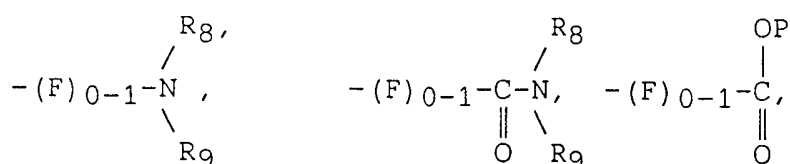
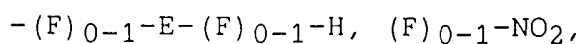
Azt találtuk, hogy a meghatározott szerkezetű savamidok jobb farmakológia tulajdonságokkal rendelkeznek.

Az új heterazepin-származékok a (I) általános képletnek felelnek meg, ahol

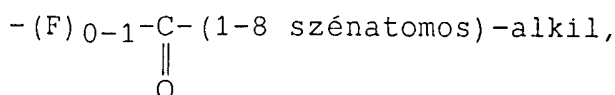
- R_1 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, előnyösen metilcsoport, amely adott esetben hidroxilcsoporttal vagy halogénatommal lehet helyettesítve, ciklopropilcsoport, ciklobutilcsoport, ciklopentilcsoport, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxycsoport, előnyösen metoxycsoport, halogénatom, előnyösen klóratom vagy brómatom;
- R_2 jelentése $-Z-R_a$ általános képletű csoport,
- Z jelentése n-szénatomszámú egyenes vagy elágazó láncú alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, emellett Z adott esetben egy arilcsoporttal vagy egy R_a általános képletű csoporttal lehet helyettesítve;
- n értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 vagy 10, emellett abban

- az esetben, ha Z jelentése alkenil- vagy alkinilcsoport, akkor n értéke > 1 és előnyösen 2, 3 vagy 4;
- R_3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, vagy
- R_2 és R_3 együtt egy (a) általános képletű csoportot jelent, ahol
- A jelentése egyszeresen telítetlen, 5-, 6- vagy 7-tagu karbociklusos kondenzált gyűrűt jelent,
- I jelentése m -szénatomszámu egyenes vagy elágazó láncu alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport;
- m értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6, előnyösen 0;
- R_a jelentése (b) általános képletű csoport, ahol
- U és V jelentése egymástól függetlenül azonos vagy eltérő, egyszeres kötés, egyenes vagy elágazó láncu 1-6 szénatomos, előnyösen 1-3 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos, előnyösen 2-3 szénatomos alkenilcsoport, vagy 2-6 szénatomos, előnyösen 3-4 szénatomos alkinilcsoport,
- R_6 jelentése hidrogénatom vagy (c) általános képletű csoport, vagy
- adott esetben helyettesített
- 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport vagy
- 5-6 szénatomos cikloalkenilcsoport;
- R_7 jelentése (d) általános képletű csoport, vagy (e) általános képletű csoport, vagy adott esetben helyettesített 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport vagy 5-6 szénatomos cikloalkenilcsoport;
- K és L jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halo-

génatom, hidroxilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, trifluor-metil-csoport, adott esetben halogénatommal vagy hidroxilcsoporttal helyettesített egyenes vagy elágazó láncu 1-8 szénatomos alkilcsoport, előnyösen 1-4 szénatomos alkilcsoport, adott esetben helyettesített 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, adott esetben helyettesített egyenes vagy elágazó láncu 1-8 szénatomos alkoxicssoport, előnyösen 1-4 szénatomos alkoxicssoport, vagy az alábbi általános csoportok egyike:

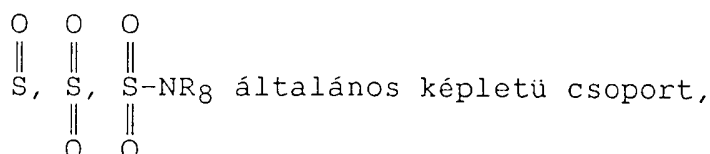
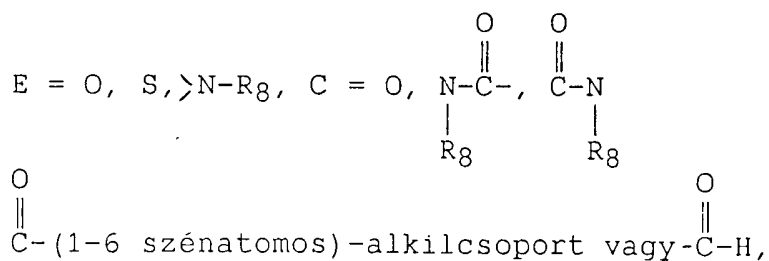


R = 1-4 szénatomos alkilcsoport,



előnyösen 1-4 szénatomos alkilcsoport, ahol

F jelentése egyenes vagy elágazó láncu 1-4 szénatomos, előnyösen 1-2 szénatomos alkilcsoport,



F jelentése egyenes vagy elágazó láncu, adott esetben helyettesített 1-8, előnyösen 1-4 szénatomos alkilcsoport, adott esetben helyettesített 2-8, előnyösen 2-4 szénatomos alkenilcsoport, adott esetben helyettesített 2-8 szénatomos, előnyösen 2-4 szénatomos alkenilcsoport;

R₈ és R₉ jelentése azonos vagy eltérő, hidrogénatom, fenilcsoport, helyettesített fenilcsoport, egyenes vagy elágazó láncu, 1-6 szénatomos alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, előnyösen 1-4 szénatomos csoport, amelyek adott esetben halogénatommal, hidroxilcsoporttal, nitrocsoporttal, aminocsoporttal, helyettesített aminocsoporttal, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal, előnyösen ciklopropilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxilcsoporttal, előnyösen metoxilcsoporttal szubsztituáltak;

R₈ vagy R₉ adott esetben egy vagy több, egyenes vagy elágazó láncu 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített telített vagy telítetlen, szénatomon át kapcsolódó 5-, 6- vagy 7-tagu heterociklusos gyűrű, adott esetben helyettesített 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, adott esetben helyettesített cikloalkenilcsoport; vagy

R₈ és R₉ jelentése, amennyiben szerkezetileg lehetséges a nitrogénatommal együtt, egy telített vagy telítetlen, adott esetben egy vagy több, egyenes vagy elágazó láncu 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített 5-, 6-

vagy 7-tagu gyűrű, amely további heteroatomként nitrogénatomot, oxigénatomot vagy kénatomot tartalmazhat, emellett minden további nitrogénatom egy egyenes vagy elágazó láncu 1-4 szénatomos alkilcsoporttal lehet helyettesítve, előnyösen metilcsoporttal;

α és β értéke egymástól függetlenül 1, 2, 3, 4 vagy 5, emellett, ha α vagy β értéke egynél több, akkor K és L jelentése azonos, részben azonos vagy eltérő lehet;

R₆ jelentése szénatomhoz kapcsolódó telített vagy telítetlen 5- vagy 6-tagu heterociklusos gyűrű, amely heteroatomként nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmazhat, előnyösen piridilcsoport, tiofénecsoprt, furáncsoport, amely egy vagy több, azonos vagy eltérő szubsztituenssel helyettesített, mint halogénatommal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, halogén-(1-4 szénatomos)-alkilcsoporttal, előnyösen trifluor-metilcsoporttal, nitrocsoporttal, NR₈R₉ általános képletű csoporttal, S-(1-4 szénatomos)-alkilcsoporttal;

R₇ jelentése szénatomhoz kapcsolódó telített vagy telítetlen 5- vagy 6-tagu heterociklusos csoport, amely heteroatomként nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmaz - előnyösen piridilcsoport, tiofénecsoprt vagy furáncsoport, amely adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituenssel lehet helyettesítve, mint halogénatommal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, halogén-(1-4 szénatomos)-alkilcsoporttal, előnyösen trifluor-metilcsoporttal, nitrocsoporttal, NR₈R₉ általános képletű csoporttal, S-(1-4

szénatomos)-alkilcsoporttal;

- R₄ jelentése fenilcsoport, emellett a fenilcsoport egyszer vagy többször, előnyösen kettes helyzetben metilcsoporttal, előnyösen halogénatommal, különösen előnyösen klóratommal vagy brómatommal, nitrocsoporttal, alkoxicssoporttal, előnyösen metoxicssoporttal és/vagy trifluor-metil-csoporttal lehet helyettesítve, piridilcsoport vagy tienilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, vagy halogénatommal lehet helyettesítve;
- R₅ jelentése hidrogénatom, metilcsoport, trifluor-metil-csoport, ciklopropilcsoport, hidroxil-metil-csoport;
- R'₅ hidrogénatom, metilcsoport;
- X jelentése nitrogénatom, >C-H -csoport, >C-CH_3 -csoport; adott esetben racémátjaik, enantiomerjeik, diasztereomerjeik és keverékeik formájában, valamint adott esetben fiziológiásan ártalmatlan savaddíciós sóik alakjában. [Szénatomok, amelyek aszimmetriacentrummal rendelkeznek, a következőkben - adott esetben - csillaggal jelöljük. A példákban a racémátokat (+/-) jelöljük.]
- Előnyösek azok a (Ia) általános képletű vegyületek, ahol
- U jelentése egyszeres kötés, egyenes vagy elágazó láncu 1-4 szénatomos alkilcsoport, 3-4 szénatomos alkenilcsoport, 3 vagy 4 szénatomos alkinilcsoport;
- V jelentése egyszeres kötés, egyenes vagy elágazó láncu 1-4 szénatomos alkilcsoport;
- R₅ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
- R₆ jelentése a fentiekben meghatározott (c) általános képletű

- csoport, ciklopropilcsoport, ciklopentilcsoport, ciklohexilcsoport, vagy előnyösen hidrogénatom;
- R₇ jelentése a fentiek szerint meghatározott (d) általános képletű csoport, (f) általános képletű csoport, piridinilcsoport, tien-2-il-csoport vagy furán-2-il-csoport és
- X jelentése nitrogénatom vagy >CH -csoport.
- Különösen előnyösek a (I) általános képletű vegyületek racémátjai, optikailag aktív izomerjei, kondenzált karbociklusos gyűrűvel, melyek (Ib) és (Ic) általános képletűek, ahol
- U jelentése egyszeres kötés, egyenes vagy elágazó láncu 1-4 szénatomos alkilcsoport, 3-4 szénatomos alkenilcsoport, 3-4 szénatomos alkinilcsoport;
- V jelentése egyszeres kötés, egyenes vagy elágazó láncu 1-4 szénatomos alkilcsoport,
- R₅ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
- R₆ jelentése a fentiek szerint meghatározott (c) általános képletű csoport, ciklopropilcsoport, ciklopentilcsoport, ciklohexilcsoport, előnyösen hidrogénatom;
- R₇ jelentése a fentiek szerinti meghatározott (d) vagy (f) általános képletű csoport, piridinilcsoport, tien-2-il-csoport vagy furán-2-il-csoport, és
- X jelentése nitrogénatom vagy >CH -csoport.
- Különösen előnyösek azok a (Ia), (Ib) és (Ic) általános képletű vegyületek, ahol X jelentése nitrogénatom,
- U jelentése egyszeres kötés vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen propilcsoport, allilcsoport, propargilcsoport;

V jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metilén-csoport,

R₆ jelentése előnyösen hidrogénatom, ciklopropilcsoport vagy (c) általános képletű csoport;

R₇ jelentése (d) vagy (g) általános képletű csoport,

K és L jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben halogénatommal, hidroxilcsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport, 2-4 szénatomos alkinilcsoport, 2-4 szénatomos alkenilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxicssoport, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos)-alkil-csoport, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-csoport, halogénatom, 1-4 szénatomos hidroxil-alkil-szulfonil-csoport,

COO-(1-4 szénatomos)-alkilcsoport, COO-(1-4 szénatomos)-alkil-fenil-csoport, ciklopropilcsoport, SH-csoport, S-(1-4 szénatomos)-alkil-csoport;

α értéke 1, 2 vagy 3, előnyösen 1;

β értéke 1, 2 vagy 3, előnyösen 1;

(K) α jelentése előnyösen hidrogénatom, trifluor-metil-csoport vagy halogénatom és

(L) β jelentése előnyösen hidrogénatom, fluoratom, klóratom, brómatom, metilcsoport, trifluor-metil-csoport, CH₃O₂S-csoport, hidroxilcsoport, emellett

(K) α és (L) β előnyösen a fenilgyűrű négyes helyzetében van.

Különösen előnyösek az (Ib) általános képletű vegyületek S(-)-izomerjei, abban az esetben, ha R₅ jelentése hidrogénatom.

Szintézis során keletkező optikailag aktív izomer vegyületek keverékeit diasztereomerek képzésével és ezt követően ismert eljárásokkal, mint például kristályosítással, kromatográfiás vagy enzimes úton szétválaszthatjuk optikailag aktív izomerekké.

A találmány tárgyát képezik az egyes izomerek, az izomerek keverékei, valamint adott esetben a megfelelő szervetlen vagy szerves savval képzett fiziológiásan ártalmatlan savaddíciós sóik. Előnyös sók a hidrogénkloriddal, hidrogénbromiddal, kénsavval, foszforsavval, metánszulfonsavval, etánszulfonsavval, toluolszulfonsavval, benzolszulfonsavval, tejsavval, malonsavval, borostyánkőssavval, maleinsavval, fumársavval, almasavval, borkőssavval, citromsavval vagy benzoessavval képzett sóik.

Az általános meghatározásokat, amennyiben eltérő megjegyzés nincsen, a következő értelemben alkalmazhatjuk:

Az alkilcsoport általában egyenes vagy elágazó láncu, 1-6 szénatomos csoport, amely adott esetben egy vagy több halogén-atommal - előnyösen fluoratommal - lehet szubsztituálva, amelyek azonosak vagy eltérőek lehetnek, emellett rövidszénláncu alkilcsoport, egyenes vagy elágazó láncu 1-4 szénatomos csoportot jelent.

Az alkilcsoport jelentése (akkor is, amikor más csoport alkotórészét képezi) előnyösen, amennyiben másként nincsen megadva, akkor metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport, izo-propil-csoport, n-propil-csoport, n-butil-csoport, izo-butil-csoport, szek-butil-csoport, és terc-butil-csoport.

Az alkenilcsoport általában egyenes vagy elágazó láncu 2-6 szénatomos csoport, amelyben egy vagy több kettőskötés van, előnyösen egy, adott esetben egy vagy több halogénatommal - előnyösen fluratommal - lehet helyettesítve, amelyek azonosak vagy eltérőek. Előnyös a 2-4 szénatomos alkenilcsoport egy kettőskötéssel. Például vinilcsoport, allilcsoport, propenilcsoport, izopropenilcsoport, pentenilcsoport vagy izopentenilcsoport lehet.

Alkinilcsoport általában egyenes vagy elágazó szénláncu 2-6 szénatomos csoport, egy vagy több, előnyösen egy hármaskötéssel, amely adott esetben helyettesítve lehet.

Előnyös alkinilcsoport a 2-4 szénatomos csoport, egy vagy két hármaskötéssel, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal lehet szubsztituálva, amelyek azonosak vagy eltérőek is lehetnek. Például etinilcsoport, propargilcsoport vagy 2-butinilcsoport.

Cikloalkilcsoport telített vagy telítetlen ciklusos csoport 3-6 szénatommal, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal, hidroxilcsoporttal, alkilcsoporttal, előnyösen metilcsoporttal lehet helyettesítve, amelyek lehetnek azonosak vagy eltérőek. Példaként megemlíthetjük a ciklopropilcsoportot, ciklobutilcsoportot, ciklopentilcsoportot, ciklopentenilcsoportot, ciklohexilcsoportot, ciklohexénilcsoportot.

A fenilcsoport például egy vagy több rövidszénláncu alkilcsoporttal, alkoxicssoporttal, nitrocssoporttal, aminocssoporttal és/vagy egy vagy több halogénatommal - azonos vagy eltérő - le-

het szubsztituálva.

A szubsztituált fenilcsoport például az alábbiakban felsorolt egy vagy több szubsztituenssel lehet helyettesítve:

1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, aminocsoport, alkil-amino-csoport, dialkil-amino-csoport, trifluor-metil-csoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, cianocsoport, NO₂-csoport, COH-csoport, COOH-csoport, COO-(1-4 szénatomos)-alkil-csoport, ciklopropilcsoport, hidroxilcsoport, SH-csoport, S-(1-4 szénatomos)-alkil-csoport, hidroximetil-csoport.

Szubsztituált fenilcsoportként megemlíthetjük például :
3-klór-fenil-csoport, 4-klór-fenil-csoport, 3-bróm-fenil-csoport, 4-bróm-fenil-csoport, 4-fluor-fenil-csoport, 2-klór-fenil-csoport, 2-bróm-fenil-csoport, 3-fluor-fenil-csoport, 2,3-diklór-fenil-csoport, 2-metil-fenil-csoport, 4-metil-fenil-csoport, 3-etil-fenil-csoport, 4-propil-fenil-csoport, 4-izopropil-fenil-csoport, 4-butil-fenil-csoport, 4-terc-butil-fenil-csoport, 4-izo-butil-fenil-csoport, 4-pentil-fenil-csoport, 2,4-dimetil-fenil-csoport, 2-trifluor-metil-fenil-csoport, 3-trifluor-metil-fenil-csoport, 4-trifluor-metil-fenil-csoport, 2-metoxifenil-csoport, 4-metoxifenil-csoport, 3-etoxifenil-csoport, 2-propoxifenil-csoport, 4-butoxifenil-csoport, 2,4-dimetoxifenil-csoport, 3,4,5-trimetoxifenil-csoport.

Az alkoxics csoport jelentése általában egy az oxigénatomon keresztül kapcsolódó, 1-18 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú csoport, előnyös az 1-6 szénatomos alkoxics csoport, különösen

előnyös az 1-4 szénatomos alkoxicsoport. Példaként megemlíthetjük a metoxicsoportot, etoxicsoportot, propoxicsoportot, izopropoxicsoportot, butoxicsoportot, izobutoxicsoportot, terc-butoxi-csoportot, pentoxicsoportot, izopentoxicsoportot, hexoxicsoportot, izohexoxicsoportot, heptoxicsoportot, izoheptoxicsoportot, oktoxicsoportot vagy az izooktoxicsoportot.

A szénatomok száma, amennyiben nincsen másképp megadva, az alkil-, alkenil- vagy alkinillánc hosszára vonatkozik.

Különösen előnyös a hattagu, anellált A gyűrű, ahol a -I-R_a oldallánc a hetrazepin gyűrű 3-as vagy 4-es helyzetében van, vagy az anellált 5-tagu A-gyűrű, ahol a -Z-R_a oldallánc a hetrazepin gyűrű 3-as helyzetében van.

A fenti meghatározások szerinti heterociklusos gyűrű általában 5-7 tagu gyűrű, amely heteroatomként oxigénatomot, kénatomot és/vagy nitrogénatomot tartalmazhat, és amelyen egy további aromás gyűrű előnyösen egy fenilgyűrű van kondenzálva. Előnyös az 5-6-tagu aromás gyűrű, amely oxigénatomot, kénatomot és/vagy legfeljebb két nitrogénatomot tartalmaz, például tienilcsoport, furilcsoport, piridilcsoport, pirimidilcsoport, pirazinilcsoport, kinolilcsoport, izokinolilcsoport, kinazolilcsoport, kinoxalilcsoport, tiazolilcsoport, benzotiazolilcsoport, izotiazolilcsoport, oxazolilcsoport, benzoxazolilcsoport, izooxazolilcsoport, imidazolilcsoport, benzimidazolilcsoport, pirazolilcsoport, és indolilcsoport.

A heterociklusos gyűrű halogénatommal, hidroxilcsoporttal és/vagy egyenes vagy elágazó láncu 1-4 szénatomos alkilcsoporttal lehet helyettesítve.



Adott esetben telített vagy telítetlen, 5-, 6- vagy 7-tagu heterociklusos gyűrűk, illetve heteroaril-csoportok a következők lehetnek:

pirrol-, pirrolin-, pirrolidin-, 2-metil-pirrolidin-, 3-metil-pirrolidin-, piperidin - amely adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos alkilcsoporttal lehet helyettesítve - piperazin-, N-metil-piperazin-, N-etil-piperazin-, N-n-propil-piperazin-, N-benzil-piperazin-, morfolin-, tiomorfolin-, imidazol-, imidazolin-, imidazolidin-, triazol-, pirazol-, pirazolin-, pirazolidin-, triazin-, 1,2,3,4-tetrazin-, 1,2,3,5-tetrazin-, 1,2,4,5-tetrazin-csoport, emellett a fent említett heterociklusos gyűrűk 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, előnyösen metilcsoporttal lehetnek helyettesítve;

szénatomon át kapcsolódó heterociklusos csoportokként megemlíthetjük a tioféncsoportot, 2-metil-tiofén-csoportot, furán-csoportot, tetrahidrofuráncsoportot, 2-metil-tetrahidrofurán-csoportot, 2-hidroxi-metil-furán-csoportot, α -pirán-csoportot, γ -pirán-csoportot, 1,3-dioxolán-csoportot, 1,2-oxatiolán-csoportot, 1,2-oxatiepán-csoportot, tetrahidropirán-csoportot, tiolán-csoportot, 1,3-ditiáncsoportot, 1,3-ditioláncsoportot, 1,3-ditioléncsoportot, emellett a fenti heterociklusos gyűrűk 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal, halogén-atommal lehetnek helyettesítve.

Ismeretes, hogy a PAF (vörös vérlemezkéket aktiváló faktor) esetében az acetil-gliceril-éter-foszforil-kolin (AGEPC) foszfolipidről van szó, amely hatásos lipidmediátorként ismert, és

mind az állati, mind pedig a humán gyulladást előidéző sejtek tesznek szabaddá. Ezek közé a sejtek közé tartoznak elsősorban a bazofil és neutrofil granulociták, makrofágok (a vérből és a szövetekből származó), valamint a trombociták, amelyek a gyulladásos reakcióban vesznek részt.

Farmakológiai kísérletek szerint a PAF a bronchus összehuzódást, vérnyomáscsökkenést idéz elő, valamint a trombociták aggregációját váltja ki, és gyulladáskeltő hatásuk.

A PAF-nak ezek kísérletesen is kimutatható hatásai közvetlenül vagy közvetve rámutatnak mediátor lehetséges funkcióira az anafilaxiában, a tüdőasztma patofiziológiájában, és általában a gyulladásos megbetegedésekben.

A PAF-antagonistákra azért van szükség, hogy ezen mediátor további patofiziológiai funkcióit emberen és állaton felderítsék, másrészt mindazon patológiai állapotot és betegséget kezelni lehessen, amelyekben a PAF részt vesz. PAF-antagonisták indikációira példák az alábbi megbetegedések: a tracheobronchiális rendszer (akut és krónikus bronchitis, asthma bronchiale), a vese (glomerulonephritis), az ízületek (reumás megbetegedések), gyulladásos folyamatai, anafilaxiás állapotok, allergia és a nyálkahártyák, valamint a bőr (például pszoriasis) gyulladásos állapotai, valamint szepszishéz, endotoxinokhoz vagy égéshez kapcsolódó sokkos állapotok. A PAF-antagonistáinak további fontos indikációs területei a gyomor és a bél nyálkahártyáinak léziói és gyulladásai, mint például gastritis, általában az ulcus pepticum, elsősorban az ulcus ventriculi és az ulcus duodeni.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek még a

következő indikációk esetében alkalmazhatók:

Obstrukciós tüdőmegbetegedések, mint például bronchiális hiperaktivitás, a tüdőutak gyulladásos megbetegedései, mint például krónikus bronchitis;

szív és keringési megbetegedések, mint például politrauma, anafilaxia, arterioszklerózis, gyulladásos bélmegbetegedések, EPH-gesztózis (terhességi toxikózis, ederma-proteinuria-hipertenzió), extrakorporális keringés megbetegedései, isémiás megbetegedések, gyulladásos és immunológiai betegségek, idegen szövetek transzplantációjakor immunmoduláció, valamint leukémia esetében is immunmoduláció, a metasztázis kiterjedésekor, például bronchiális neopláziában, a központi idegrendszer megbetegedéseiben, mint például migrén, agorafóbia (panic disorder), a találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket továbbá a sejteket és a szerveket védő vegyületekként alkalmazhatjuk, például neuroprotektív szereként, például májcirrózis esetében, DIC (diszszeminált intravasalis alvadás); gyógyszerterápia mellékhatásaként, például anafilaktoid keringési reakciók, kontrasztanyagok, valamint a tumorterápia esetén bekövetkező mellékhatások, hemolitikus urémiás szindróma; a vérátömlesztést rosszul tűrő betegek esetében; fulmináns májelégtelenség (szén-tetraklorid-intoxikáció), Amanita-phalloides-intoxikáció, (gyilkos galóca mérgezés); primer epehólyag cirrózis, parazitás megbetegedési szimptómák (például féreg okozta megbetegedések); autoimmun betegségek.

A további indikációs területek érdekesek még: AIDS immun-

funkció, diabetes, fiatalkori diabetes, diabeteszes retinopátia, politraumás sokk, hemorrágiás sokk, központi idegrendszer: isémia, szklerozis multiplex, migrén, colitis ulcerosa, Crohn-betegség, pszoriazis, tüdőben keletkező nagy nyomás, valamint krónikus isémiás szívelégtelenség, a (I) általános képletű PAF-antagonisták a vérgáz patológiás elváltozásainak kezelésére, mint például respirációs acidózis, metabolikus alkalosis. Antikolinergikus szerekkel való alkalmazásával a PAF-antagonisták a vérgáz értékének javításához hozzájárulnak, például a foszforsav-észter-mérgezéseknél alkalmazhatók. Ismert, hogy a PAF-antagonistákat egyedül vagy immunszuppresszív hatású vegyületekkel együtt (például ciklosporinokkal) az autoimmun megbetegedésekben, valamint a transzplantáció utáni kezelésekben lehet alkalmazni.

Továbbá a PAF antagonisták és az antihisztamin hatású szerek kombinációját javasolják. Az antihisztamin meghatározás esetében a 345 731 számú és a 35 749 számú európai szabadalmi bejelentésre hivatkozunk. Különösen értékesek az epinasztinnal készített kombinációk és különösen az epinasztin és a S(-)-3-[(4-trifluor-metil-benzil)-propil-amino-karbonil]-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7-H-ciklopenta[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin kombinációja. Továbbá ismert, hogy a PAF-antagonisták a β_2 -mimeticumokkal együtt a tüdőasztma kezelésére alkalmazhatók. A PAF-antagonisták és a TNF együttes alkalmazása szintén előnyös. A PAF-nek a szövet hormonokhoz (autocoid hormonok), limfokinekhez és más mediátorokhoz társuló interakciója ismert. Értékes például a (I) általános képletű vegyület és a

proosztaciklinek kombinációja, például szervek konzerválására, transzplantáció után. A proosztaciklin természetben előforduló vérlemezkék aggregációját gátló szer, azonban a szervezetben nagyon gyorsan metabolizálódik. Ezért stabil származékokat állítottak elő, illetőleg a proosztaciklin analógonokat szintetizáltak, klinikai vizsgálatoknak vetették alá, hogy a proosztaciklin szubsztituensek mennyire felelnek meg. Ilyenek közé tartoznak a következők: Ataprost, Beraprost, Cicaprost, Ciprosten, Eptalprost, Iloprost, Nileprost, 7-oxo-prostaglandin I₂, Taprosten, TEI-8166 és a TRY-2000.

Az új hetrazepin származékok rendkívül előnyös PAF-antagonisták és más ismert, diazepinoid PAF-antagonistáknál az alábbiak miatt értékesebbek:

- teljes a disszociáció a PAF-antagonizmus és a benzodiazepin-receptor által előidézett effektusok között;
- erősebb a kötődési affinitásuk a PAF-rezeptorokhoz, mossott humán vörös vérlemezkékhez és erősebben gátolják a PAF által indukált vörös vérlemezkék aggregációját;
- ezen tulmenően erősebben gátolják a PAF-(30 ng/kg x perc) indukált bronchusok konstrikióját tengeri malacokon orális és parenterális alkalmazáskor és a hatás időtartama rendkívül hosszú (tengeri malacokon orális alkalmazáskor 15 óránál is hosszabb a hatás időtartama).

A következő táblázat néhány kiválasztott vegyület és a vegyületekhez tartozó PAF által indukált vörösvérlemezkék aggregációját gátló értékeket mutatja be.

Példa száma	a PAF által indukált trombocita aggregáció ($\mu\text{mól}$)
2	0,049
6	0,023
7	0,084
10	0,037

Módszer

18 és 35 év közötti egészséges férfi és nő véradóktól, akik a vérvétel előtt néhány napon keresztül nem vettek be gyógyszert (aszpirint vagy más, nem szteroid gyulladásgátlót) 200 ml vért vettünk nem pangó vénából, műanyag fecskendő segítségével, amelyben 3,8 %-os nátrium-citrát-oldat volt. A nátrium-citrát-oldat és a vér aránya 1:9. A citrát-tartalmu vért műanyag csövecskékben 150xg (= 1200 U/perc) és szobahőmérsékleten 20 percen keresztül centrifugáltuk (Heraeus Christ 124 asztali centrifuga).

A trombocita aggregáció in vitro mérését Born és Cross (1963) módszere szerint végeztük, emellett a TRP-hez állandó keverés közben aggregációt kiváltó szert (PAF) adtunk. A méréshez 1 ml-es műanyag küvettába, amelyben egy kis fémcsap volt (keverő, 1000 U/perc), 0,8 ml TRP-t és 0,2 ml módosított Tyrode-oldatot (lásd az alábbiakban) adtunk. A vizsgálandó anyagot 10 μl térfogatnyi mennyiségben adtuk hozzá, az aggregáció kiváltása előtt 2-3 perccel. Oldószerként vagy dimetil-szulfoxidot és vizet, vagy hígított hidrogénklorid-oldatot alkalmaztunk. A kontroll-anyag ezen oldószer megfelelő térfogatát tartalmazta. A kiin-

dulási abszorpció regisztrálása után (2-3 perc) indukáltuk az aggregációt. 10 μ l térfogatu PAF-oldatot (5×10^{-8} mól; Bachem Feinchemikalien cég) adtunk a küvettához.

A módosított Tyrode-oldat összetétele a következő:
136,9 mM NaCl; 2,68 mM KCl; 0,5 mM MgCl₂; 1,8 mM CaCl₂;
0,42 mM NaH₂PO₄; 5,55 mM glükóz és 11,9 mM NaHCO₃.

A vegyület hatásának megítéléséhez az első aggregációs hullám maximumát használtuk fel. Az aggregáció kiváltóval indukált maximális abszorpciót (= aggregáció 100 %) egyidejűleg egy párhuzamos vizsgálati anyaggal (az aggregométer második csatornájába) minden vizsgálati anyaggal együtt bevezettünk és 100 %-os értéként alkalmaztuk. A vizsgálati anyaggal elért hatás aggregációs értékét mint a kontrollérték (párhuzamosan bevezetett anyag) százalékát adtuk meg. Az eljárás segítségével a koncentrációk függvényében elért hatásgörbét szurópróbák elvégzésével, amelyek száma $n = 4$ volt, határoztuk meg, és így az IK₅₀ értékeket (az a koncentráció, amelynél 50 %-os aggregáció gátlást értünk el) kiszámítottuk.

Az új vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (IIa) vagy egy (IIb) általános képletű karbonsavat, ahol R jelentése hidroxilcsoport, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅', R₅ jelentése a fentiekben megadott,

- a) egy megfelelő aminnal reagáltatunk karbodiimid vagy karbonil-diimidazol jelenlétében, vagy
- b) a szabad savat savhalogeniddé vagy savanhidriddé alakítjuk és ezt követően egy megfelelő aminnal reagáltatjuk.

A szabad savat aminnal karbodiimid, például ciklohexil-karbodiimid jelenlétében, adott esetben hidroxibenzotriazol segítségével, vagy karbonil-diimidazol segítségével inert oldószerben, mint dimetil-formamidban, tetrahydrofuránban, dioxánban, stb. reagáltatjuk, 0°C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten.

Az amin és a savhalogenid vagy savanhidrid reakcióját inert oldószerben, mint dimetil-formamidban, tetrahydrofuránban, dioxánban vagy megfelelő szénhidrogénben, mint benzolban vagy toluolban végezzük, szobahőmérséklet és a reakció forráspontja közötti hőmérsékleten, emellett adott esetben savmegkötőszert, mint nátrium-karbonátot, nátrium-hidrogén-karbonátot vagy tercier szerves bázist, például piridint vagy trietil-amint adunk hozzá.

Savhalogenidet, illetve savanhidridet úgy állíthatunk elő szabad savból, hogy a savat tionil-halogeniddal vagy foszfor-trihalogenid-oxiddal, illetve a sav alkálifémsóját reagáltatjuk acetyl-kloriddal vagy klór-hangyasav-kloriddal.

A találmány szerinti vegyületeket előállíthatjuk azonos eljárással, amely a technika állásában is szerepel.

A 194 416 számú európai szabadalmi leírás és a 230 942 számú és a 254 245 számú európai szabadalmi bejelentés szerint a szintézist egy megfelelő (II) általános képletű karbonsavészterből kiindulva végzik, ahol R jelentése COO-(1-4 szénatomos)-alkil-csoport, ezt követően a karbonsavat elszappanosítják, és az alábbi reakciók szerint végzik

A megfelelően helyettesített (IIIa) általános képletű vagy

a (IIId) általános képletű diazepin-tion-származékokból kiindulva - amelyeknél a (IIIf) általános képletű vegyületek adott esetben optikailag aktívak, mégpedig a 5- vagy 6-tagú karbociklusos gyűrűn kiralitáscentrum van, a 39 09 012.4 számú német szabadalmi bejelentés, illetve a megfelelő 90 104 890.0 számú európai szabadalmi bejelentésnek megfelelően, vagy pedig a diazepin gyűrűn magával hozhatja - ahol R, R₃, R₄, R₅, A, I és Z jelentése a (II) általános képletű vegyületnél megadottakkal egyezik, a (IIIa) és a (IIIf) általános képletű karbonsavésztereket, ahol R jelentése alkilcsoport, úgy állíthatjuk elő, hogy

- A) abban az esetben, ha X jelentése nitrogénatom,
- a) egy R₁-CONHNH₂ általános képletű savhidraziddal reagáltatjuk, vagy
 - b) vagy hidrazinnal, megfelelő (IVa) vagy (IVb) általános képletű hidrazono-vegyületté alakítjuk, és ezt követően R₁-CO-Hal általános képletű savhalogeniddel vagy R₁-C(OR')₃ általános képletű ortoészterrel, ahol R' jelentése rövid szénláncu alkilcsoport, reagáltatjuk, vagy
- B) abban az esetben, ha X jelentése >C-H vagy >C-alkil-csoport,
- a) egy R'₁-C≡C-CH₂-NH₂ általános képletű amino-alkinnal reagáltatjuk, ahol R'₁ jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncu alkilcsoport vagy
 - b) egy H₂NCH₂-CR₁(OR')₂ általános képletű α-amino-aldehid-alkil-acetállal vagy α-amino-ke-ton-alkil-ketállal

reagáltatjuk, ahol R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport és R' jelentése rövid szénláncu alkilcsoport.

Ezt követően kívánt esetben (I) típusu vegyületeket, ahol R_1 jelentése hidrogénatom, bázis jelenlétében halogénezőszerszerrel, mint klórral vagy brómmal olyan (I) általános képletű vegyületté alakítunk, ahol R_1 jelentése halogénatom, mint klóratom vagy brómatom.

Ezt követően kívánt esetben az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol R_1 jelentése halogénatom, olyan (I) általános képletű vegyületté alakíthatunk, ahol R_1 jelentése 1-4 szénatomos alkoxics csoport, úgy, hogy megfelelő alkoholáttal reagáltatva alakítjuk át.

A a) eljárás szerint a (III) általános képletű tion és egy savhidrazid reakcióját inert szerves oldószerben végezzük, mint például dioxánban, dimetil-formamidban, tetrahydrofuránban, vagy egy megfelelő szénhidrogénben, mint például benzolban vagy toluolban, szobahőmérséklet és a reakcióelegy forráspontjának hőmérséklete között. A végtermék elkülönítését ismert módszerekkel végezzük, mint például kristályosítással.

A b) eljárás szerint a (III) általános képletű tion és a hidrazin reakcióját inert szerves oldószerben, mint tetrahydrofuránban, dioxánban, halogénezett szénhidrogénben, mint diklór-metánban, megfelelő szénhidrogénben végezzük, szobahőmérséklet és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten.

A keletkező hidrazin-1,4-diazepineket a szokásos eljárással



különíthetjük el, azonban a továbbiakban közvetlenül is feldolgozhatjuk.

Az ezt követő savhalogeniddel vagy ortoészterrel végzett reagáltatást inert szerves oldószerben, mint halogénezett szénhidrogénben, ciklusos vagy alifás észterekben végezzük, azonban oldószer nélkül közvetlenül is elvégezhetjük. A (Ia) általános képletű végtermék elkülönítését ismert módszerekkel, például kristályosítással végezzük.

Amennyiben az optikai aktivitás a 39 09 012.4 számú német szabadalmi bejelentés szerinti szintézisműveletei során nem alakul ki, a végterméket önmagában ismert módon enantiomerekké hasíthatjuk. Ez megfelelő királis oszlopon történik.

1. példa

4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a]-[1,4]diazepino-2-(2-etil)-karbonsav-propil-(4-trifluor-metil-benzil)-amid (1. képletű vegyület)

4,6 g (0,068 mol) imidazolt 50 ml diklór-metánban oldunk és lassan 2 g (1,2 ml) tionil-kloriddal elegyítjük. Ehhez 10-15 perc alatt 15-20 °C hőmérsékleten, 6,5 g (0,017 mol) 4-(2-klór-fenil)-9-metil-H-tieno[3,2-f][1,4]-diazepino-2-(2-etil)-karbonsavat adunk [Bechtel, W.D. és Weber, K.H.: J. Pharmac. Sci. 74 (1985) 1265] és 15-20 percen keresztül keverjük. A keletkezett imidazolidhoz 3,6 g (0,017 mol) N-propil-(4-trifluor-metil-benzil)-amint adunk és 1 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet 100 ml diklór-metánnal higitjuk és kétszer 50-50 ml vízzel kirázzuk.

A szárított diklór-metános fázisból bepárlás után olajat kapunk, amely éter hozzáadása után kikristályosodik. A hozam 5,8 g; op.: 182-183°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,62-7,14 (8H, m, aril-H); 6,45, 6,39 (1H, 2s, tiofén-H); 4,92 (2H, s, CH_2 -7-gyűrű); 4,64, 4,56, (2H, 2s, N- CH_2 -aryl); 3,42-3,06 (4H, m, CH_2 -tiofén; N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2,74, 2,59 (2H, 2t, J = 6Hz, $\text{CH}_2\text{-C=O}$); 2,69 (3H, s, CH_3 -triazol); 1,52 (2H, m, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C-CH}_3$); 0,87 (3H, m, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

A N-propil-N-(4-trifluor-metil)-benzil-amint a következőképpen állíthatjuk elő:

10 g (0,057 mol) 4-trifluor-metil-benzaldehydet jég-hűtés és keverés közben 100 ml etanolban lévő, 3,8 g (0,065 mol) propil-aminhoz adjuk. 1 órán keresztül keverjük szobahőmérsékleten, majd ismét jéggel hűtjük és lassan 10-15°C hőmérsékleten 1,4 g (0,036 mol) nátrium-bór-hidridet adunk hozzá. Ezt követően 30 percen keresztül szobahőmérsékleten és 1 órán keresztül 35-40°C-on keverjük. A pH értékét 2n hidrogén-klorid-oldattal 5-re állítjuk be és az alkoholt vákuumban ledesztilláljuk. A maradékhoz hígított ammónium-hidroxid-oldatot adunk, amíg lugos reakciót nem kapunk, és az amint többször etil-acetáttal kirázzuk. Szárítás és bepárlás után a maradékot vákuumban ledesztilláljuk (forráspont 0,15: 63°C).

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3): $\delta = 7,49$ (4H, m, aril-H); 3,84 (2H, 2s, N-CH₂-aril); 2,59 (2H, t, J = 6 Hz, N-CH₂CH₂-CH₃); 1,54 (2H, m, N-CH₂CH₂CH₃); 1,46 (1H, s, széles, NH); 0,93 (3H, t, J = 6 Hz, N-CH₂CH₂-CH₃).

2. példa

S(-)-3-(Benzil-propil-amino-karbonil)-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]-diazepin (2 képletű vegyület)

1,5 g (0,0038 mol) S(-)-3-karboxi-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo-[4,3-a][1,4]-diazepin [39 09 012.4 számú német szabadalmi bejelentés és 90 104 890.0 számú európai szabadalmi bejelentés] 20 ml dimetil-formamidban oldunk, illetve szuszpendálunk és 0-10°C hőmérsékleten 0,6 g (0,004 mól) N-propil-benzil-amint, 0,61 g hidroxibenzotriazol és 0,91 g diciklohexil-karbodiimidet adunk hozzá. 8 órán keresztül keverjük ezen a hőmérsékleten, majd 1 éjszakán keresztül hűtőszekrényben hagyjuk állni, és ezt követően leszivatjuk a kicsapódott karbamidot. A szűrletet 50 ml etil-acetáttal hígítjuk és 20 ml vízzel kirázzuk, szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot diklór-metánnal felvesszük és nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, szárítjuk és ismét bepároljuk. Szűrés után szilícium-dioxid oszlopon (eluálás diklór-metán és metanol 98:2 arányú elegyével) tisztítjuk, az eluátumot bepároljuk, és izopropanolban átkristályosítjuk. Így 1,8 g kristályt kapunk, amelynek olvadáspontja 128-130°C, $[\alpha]^{20}_D =$



-20,9° (1 %, metanol).

A cím szerinti vegyület optikai tisztasága legalább 99 %-os, amelyet nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással határozzuk meg, királis poliamid oszlopon.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃): δ = 7,45-6,97 (9H, m, aril-H); 4,90 (2H, s, széles, CH₂-7-gyűrű); 4,56, 4,59 (2H, 2-AB-rendszer, N-CH₂-aryl); 3,88-2,98 (5H, m, N-CH₂-CH₂CH₃; CH-C=O; tiofén-CH₂-2); 2,70; 2,68 (3H, 2s, CH₃-triazol); 2,55-1,90 (2H, m, tiofén-CH₂-3); 1,52 (2H, m, N-CH₂CH₂CH₃).

3. példa

(+/-)-3-[4-(metoxi-benzil)-metil-amino-karbonil]-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]diazepin (3 képletű vegyület)

1,5 g (0,0038 mól) racém 3-karboxi-5-(2-klór-fenil-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]diazepin 0,5 g tionil-klorid 50 ml diklór-metánnal hígított oldatához adunk és 2 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Jéghűtés közben lassan 4-metoxi-benzil-metil-amint adunk hozzá, amíg a pH-értéke 6 lesz. 2 órán keresztül keverjük szobahőmérsékleten, kétszer 20-20 ml vízzel kirázzuk, a szerves fázist szarítjuk, ledesztilláljuk az oldószert és szilícium-dioxidon kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Így 1,6 g cím szerinti vegyületet kapunk.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6): $\delta = 7,45-6,78$ (8H, m, aril-H); 4,80 (2H, AB-rendszer, CH_2 -7-gyűrű); 4,39 (2H, s, N- CH_2 -aryl); 3,87 (1H, m, CH-C=O); 3,75 (3H, s, OCH_3); 3,15 (2H, m, CH_2 -2); 2,79 (3H, s, N- CH_3); 2,59 (3H, s, CH_3 -triazol); 2,19 (2H, m, CH_2 -4).

A következő vegyületeket az eddig ismertetett módszerekkel analóg módon állíthatjuk elő:

4. példa

S(-)-3-(Benzil-amino-karbonil)-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]-diazepin (4 képletű vegyület)

$[\alpha]_D = -37,4^\circ$ (1 %, metanol).

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3): $\delta = 7,47-7,14$ (9H, m, aril-H); 5,89 (1H, 7, J = 5 Hz, NH); 4,88 (2H, s, széles, CH_2 -7-gyűrű); 4,40 (2H, m, CH_2 -aryl); 3,43-3,09 (3H, m, O=C-CH- CH_2); 2,68 (3H, s, CH_3 -triazol); 2,50-2,06c (2H, m, CH_2 -4-5-gyűrű).

5. példa

S(-)-3-(Benzil-metil-amino-karbonil)-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]diazepin (5 képletű vegyület)

$[\alpha]_D = -31,4^\circ$ (1 %, metanol); olvadáspont: 202-204°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 7,47-7,06 (9H, m, aril-H); 4,80 (2H, AB-rendszer, CH_2 -7-gyűrű); 4,47 (2H, s, N- CH_2); 3,87 (1H, m, CH-C=O); 3,17 (2H, m, CH_2 -2); 2,83 (3H, s, N- CH_3); 2,59 (3H, s, CH_3 -triazol); 2,20 (2H, m, CH_2 -4).

6. példa

S(-)-3-(Benzil-etil-amino-karbonil)-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]diazepin (6 képletű vegyület)

$[\alpha]_D = -27,6^\circ$ (1 %, metanol); olvadáspont: 204-205°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,47-7,00 (9H, m, aril-H); 4,89 (2H, s, széles, CH_2 -7-gyűrű); 4,56; 4,47 (2H, 2 AB-rendszer, N CH_2 -aril); 3,87-2,93 (5H, m, N- CH_2 - CH_3 , NCOCH- CH_2 (2)); 2,70; 2,68 (3H, 2s, CH_3 -triazol); 2,57-2,00 (2H, m, CH_2 (4); 1,07 (3H, t, J=6 Hz, N- CH_2 - CH_3).

7. példa

S(-)-3-(Benzil-butyl-amino-karbonil)-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]diazepin (7 képletű vegyület)

$[\alpha]_D = -24,5^\circ$ (1 %, metanol);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,47-7,01 (9H, m, aril-H); 4,89 (2H, s, széles, CH_2 -7-gyűrű); 4,56; 4,49 (2H, 2 AB-rendszer, N- CH_2 -aril); 3,88-2,93 (5H, m, N- CH_2 (CH_2 (2)- CH_3); O=C-CH- CH_2 (2)); 2,70; 2,68 (3H, 2s, CH_3 -triazol); 2,54-2,01 (2H, m, CH_2 (4); 1,60-1,13 (4H, m, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0,88 (3H, t, J= 7 Hz, N-(CH_2) $_3$ - CH_3).

8. példa

S(-)-3-(Benzil-izopropil-amino-karbonil)-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]diazepin (8 képletű vegyület)

$[\alpha]_D = -17,5^\circ$ (1 %, metanol);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,47-7,06$ (9H, m, aril-H); 4,87 (2H, s, széles, CH_2 -7-gyűrű); 4,82 (1H, qu, $J=6$ Hz, N-CH); 4,47; 4,40 (2H, 2-AB-rendszer, N- CH_2 -aryl); 4,11-2,93 (3H, m, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2(2)$); 2,69; 2,67 (3H, 2s, CH_3 -triazol); 2,50-1,79 (2H, m, $\text{CH}_2(4)$); 1,10 (4H, m, ($\text{CH}_3(2)-\text{CH}-$)).

9. példa

S(-)-3-(Benzil-ciklopropil-amino-karbonil)-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (9 képletű vegyület)

$[\alpha]_D = -27,8^\circ$ (1 %, metanol);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,46-7,02$ (9H, m, aril-H); 4,90 (2H, s, széles, CH_2 -7-gyűrű); 4,56 (2H, AB-rendszer, N- CH_2 -aryl); 4,26 (1H, m, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}$); 3,24 (2H, m, $\text{CH}_2(2)$); 2,70 (3H, s, CH_3 -triazol); 2,51-2,03 (3H, m, $\text{CH}_2(4)$); 0,93-0,62 (4H, m, (CH_2-CH_2 ciklopropán)).

10. példa

S(-)-3-(Dibenzil-amino-karbonil)-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]diazepin (10 képletű vegyület)

$[\alpha]_D = -27,8^\circ$ (1 %, metanol);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,45-6,96$ (14H, m, aril-H); 4,89 (2H, s,



széles, CH_2 -7-gyűrű); 4,57; 4,39 (4H, 2-AB-rendszer, N-(CH_2 (2)); 3,88-2,99 (3H, m, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2$ (2)); 2,69 (3H, s, CH_3 -triazol); 2,58-1,98 (2H, m, CH_2 (4)).

11. példa

S(-)-3-(Benzil-allil-amino-karbonil)-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]diazepin (11 képletű vegyület)

$[\alpha]_D = -21,1^\circ$ (1 %, metanol);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 7,45-7,05$ (9H, m, aril-H); 5,65 (1H, m, H=C); 5,03 (2H, m, $=\text{CH}_2$); 4,80 (2H, AB-rendszer, N- CH_2 -aril); 4,84 (3H, m, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}$, N- $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$); 3,15 (2H, m, CH_2 (2)); 2,59 (3H, s, CH_3 -triazol); 2,18 (2H, m, CH_2 (4)).

12. példa

(+/-)-3-(Benzil-propargil-amino-karbonil)-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]diazepin (12 képletű vegyület)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,46-7,00$ (9H, m, aril-H); 4,87 (2H, s, széles, CH_2 -7-gyűrű); 4,19 (2H, AB-rendszer, N- $\text{CH}_2-\text{C}\equiv$); 4,62; 4,64 (2H, AB-rendszer, N- CH_2 -aril); 3,75-2,98 (3H, m, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2$ (2)); 2,70; 2,68 (3H, 2s, CH_3 -triazol); 2,62-1,92 (2H, m, CH_2 (4)); 2,26; 2,21 (1H, 2t, $J=1\text{Hz}$, $\text{HC}\equiv\text{C}$).



13. példa

S(-)-3-[(4-Fluor-benzil)-propil-amino-karbonil]-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (13 képletű vegyület)

$[\alpha]_D = -21,3^\circ$ (1 %, metanol);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,45-6,88$ (8H, m, aril-H); 4,89 (2H, s, széles, CH_2 -7-gyűrű); 4,51, 4,45 (2H, 2-AB-rendszer, N- CH_2 -aril); 3,86-2,92 (5H, m, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, O=C-CH- CH_2 (2)); 2,70; 2,68 (3H, 2s, CH_3 -triazol); 2,51-2,03 (2H, m, CH_2 (4)); 1,50 (2H, m, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0,85 (3H, m, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CH}_3$).

14. példa

S(-)-3-[(4-Klór-benzil)-propil-amino-karbonil]-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (14 képletű vegyület)

$[\alpha]_D = -21,1^\circ$ (1 %, metanol);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): $\delta = 7,46-7,03$ (8H, m, aril-H); 4,80 (2H, AB-rendszer, N- CH_2 -7-gyűrű); 4,46 (2H, AB-rendszer, N- CH_2 -aril); 3,83 (1H, m, O=C-CH); 3,17 (4H, m, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CH}_3$; CH_2 (2)); 2,59 (3H, s, CH_3 -triazol); 2,15 (2H, m, CH_2 (4)); 1,43 (2H, m, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_3$); 0,77 (3H, m, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

15. példa

S(-)-3-[(4-Metil-benzil)-amino-karbonil]-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (15 képletű vegyület)

$[\alpha]_D = -35,6^\circ$ (1 %, metanol);



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,45-7,03 (8H, m, aril-H); 6,24 (1H, t, $J=6$ Hz, NH); 4,82 (2H, s, széles CH_2 -7-gyűrű); 4,34 (2H, C. CH_2 -aryl); 3,44-3,07 (3H, m, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2(2)$); 2,64 (3H, s, CH_3 -triazol); 2,33 (3H, s, CH_3 -aryl); 2,50-2,02 (2H, m, $\text{CH}_2(4)$).

16. példa

S(-)-3-[(4-Metil-benzil)-metil-amino-karbonil]-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (16 képletű vegyület)

$[\alpha]_D = -31,4^\circ$ (1 %, metanol);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,45-6,89 (8H, m, aril-H); 4,87 (2H, s, széles, CH_2 -7-gyűrű); 7,51, 4,44 (2H, 2 AB-rendszer, N- CH_2 -aryl); 3,88-2,93 (3H, m, $\text{O}=\text{CH}-\text{CH}_2(2)$); 2,93, 2,87 (3H, 2s, N- CH_3); 2,70, 2,68 (3H, 2s, CH_3 -triazol); 2,37, 2,34 (3H, 2s, CH_3 -aryl); 2,55-2,02 (2H, m, $\text{CH}_2(4)$).

17. példa

S(-)-3-[(4-Trifluor-metil-benzil)-metil-amino-karbonil]-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno-[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (17 képletű vegyület)

$[\alpha]_D = -33,0^\circ$ (1 %, metanol);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,66-7,14 (8H, m, aril-H); 4,91 (2H, s, CH_2 -7-gyűrű); 4,59, 4,61 (2H, AB-rendszer, N- CH_2 -aryl); 3,89-2,92 (3H, m, $\text{OC}-\text{CH}-\text{CH}_2(2)$); 2,95, 2,89 (3H, 2s, N- CH_3); 2,70, 2,68 (3H, 2s, CH_3 -triazol); 2,56-2,04 (2H, m, $\text{CH}_2(4)$).



18. példa

S(-)-3-[(4-Trifluor-metil-benzil)-propil-amino-karbonil]-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno [3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (18 képletű vegyület)
53 g (0,109 mól) S(-)-3-karboxi-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo-[4,3-a][1,4]diazepint 250 ml dimetil-formamiddal elegyítünk.

Ezt követően 20 °C körüli hőmérsékleten 18,3 g (0,12 mól) hidroxibenzotriazol, 23,7 g (0,109 mól) N-4-trifluor-metil-benzil-N-n-propil-amint és 25,6 g (0,125 mól) diciklohexil-karbodiimidet (DCCI) és további 250 ml dimetil-formamidot adunk hozzá. 24 órán keresztül hagyjuk reagálni. Ezt követően 5°C-ra lehűtjük és szűrjük. A szűrletet 500 ml vízzel elegyítjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és kovasavgél/szén-en át szűrjük. A szokásos feldolgozás után etanol és diizopropil-éter 1:1 arányú elegyében átkristályosítjuk, 50 g cím szerinti vegyületet kapunk szintelen kristályként. ³H-PAF-rezeptor kötődésének értéke, amelyet humán trombociták alkalmazásával határoztunk meg, K_i = 1,8 nMól/liter. (Ezt a módszert például a 368 175 számú európai szabadalmi bejelentés ismerteti.)

[α]_D = - 26,3° (1 %, metanol); op.: 144°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,64-7,14 (8H, m, aril-H); 4,87 (2H, s, széles, CH₂-7-gyűrű); 4,61, 4,55 (2H, 2AB-rendszer, n-CH₂-aril); 3,90-2,95 (5H, m, OC-CH-CH₂, N-CH₂-CH₂-CH₃); 2,69, 2,67 (3H, 2s, CH₃-triazol); 2,50-1,93 (2H, m, CH₂(4)); 1,52 (2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₃); 0,85 (3H, m, N-CH₂-CH₂-CH₃).



A kiindulási vegyületként ismertetett karbonsav szintézise a technika állásából ismert, például a 388 789 számú európai szabadalmi bejelentésből.

18a. példa

(+/-)-3-[(4-trifluor-metil-benzil)-propil-amino-karbonil]-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno[3,2-f]-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a][1,4]diazepin

A 18. példával azonos eljárással a racém 3-karboxi-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]diazepinből és N-4-trifluor-metil-benzil-N-n-propil-aminból a cím szerinti vegyületet kapjuk amorf, fehér porként.

18b. példa

R(+)-3-[(4-trifluor-metil-benzil)-propil-amino-karbonil]-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]diazepin

A cím szerinti vegyületet a 18. példa szerinti eljárással állíthatjuk elő a megfelelő R(+)-karbonsavból kiindulva.

$[\alpha]_D = + 26,0^\circ$ (1 %, metanol).

19. példa

S(-)-3-[(4-Metil-szulfonil-benzil)-propil-amino-karbonil]-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno-[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (19 képletű vegyület)

$[\alpha]_D = -27,8^\circ$ (1 %, metanol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,95-7,21$ (8H, m, aril-H); 4,92 (2H, s, széles, CH_2 -7-gyűrű); 4,63, 4,57 (2H, 2AB-rendszer, N- CH_2 -aril); 3,92-2,98 (5H, m, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2(2)$, N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 3,07, 3,05 (3H, 2s, SO_2CH_3); 2,70, 2,68 (3H, 2s, CH_3 -triazol); 2,54-2,10 (2H, m, $\text{CH}_2(4)$); 1,52 (2H, m, N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 0,85 (3H, m, N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

20. példa

(+/-)-3-[(2-hidroxi-benzil)-propil-amino-karbonil]-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno[3,2-f]-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a][1,4]diazepin (20 képletű vegyület)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,47-6,74$ (8H, m, aril-H); 4,88 (2H, s, széles, CH_2 -7-gyűrű); 4,42 (2H, AB-rendszer, N- CH_2 -aril); 3,73-3,01 (5H, m, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2(2)$, N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 2,46 (3H, s, CH_3 -triazol); 2,50-1,96 (2H, m, $\text{CH}_2(4)$), 1,58 (2H, m, N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 0,90 (3H, m, N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 9,40 (1H, s, OH).

21. példa

(+/-)-3-(fenetil-propil-amino-karbonil)-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno[3,2-f]-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a][1,4]diazepin (21 képletű vegyület)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,47-6,99$ (9H, m, aril-H); 4,84 (2H, s, széles, CH_2 -7-gyűrű); 3,67-2,73 (9H, m, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-aril}$, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, $\text{O=C-CH-CH}_2(2)$); 2,69, 2,68 (3H, 2s, $\text{CH}_3\text{-triazol}$); 2,46-1,83 (2H, m, $\text{CH}_2(4)$); 1,50 (2H, m, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$); 0,85 (3H, m, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).

22. példa

S(-)-3-[(2-furfuril-metil)-propil-amino-karbonil]-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno [3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (22 képletű vegyület)
 $[\alpha]_D = -14,5^\circ$ (1 %, metanol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,46-6,11$ (7H, m, aril-H, furán-H); 4,88 (2H, s, széles, CH_2 -7-gyűrű); 4,52, 4,37 (2H, 2AB-rendszer, $\text{N-CH}_2\text{-furan}$); 3,90-3,05 (5H, m, $\text{O=C-CH-CH}_2(2)$, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$); 2,69 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-triazol}$); 2,55-1,96 (2H, m, $\text{CH}_2(4)$); 1,46 (2H, m, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$); 0,83 (3H, m, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).

23. példa

S(-)-3-[(2-tienil-metil)-propil-amino-karbonil]-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno [3,2-f] [1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (23 képletű vegyület)
 $[\alpha]_D = -25,8^\circ$ (1 %, metanol).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,43-6,78$ (7H, m, aril-H, tiofén-H);
4,89 (2H, s, széles, CH_2 -7-gyűrű); 4,67, 4,59 (2H,
2AB-rendszer, N- CH_2 -tiofén); 3,74-3,14 (5H, m, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2(2)$,
N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 2,70 (3H, s, CH_3 -triazol); 2,57-1,95 (2H,
m, $\text{CH}_2(4)$); 1,52 (2H, m, N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 0,86 (3H, m,
N- CH_2-CH_3).

24. példa

R(+)-3-[(4-Trifluor-metil-benzil)-metil-amino-karbonil]-5-
-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno [3,2-f]-
[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (24 képletű vegyület)
 $[\alpha]_D = + 30,2^\circ$ (1 %, metanol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,65-7,09$ (8H, m, aril-H); 4,88 (2H, s,
széles, CH_2 -7-gyűrű); 4,61, 4,56 (2H, 2AB-rendszer,
N- CH_2 -aryl); 3,90-2,98 (3H, m, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2(2)$); 2,95,
2,90 (3H, 2s, N- CH_3); 2,70, 2,68 (3H, 2s, CH_3 -triazol);
2,54-2,07 (2H, m, $\text{CH}_2(4)$).

25. példa

(+/-)-3-(Benzil-metil-amino-karbonil)-5-(2-klór-fenil)-10-
-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4] triazolo-
[4,3-a][1,4]diazepin (25 képletű vegyület)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,47-7,00$ (9H, m, aril-H); 4,92 (2H,
s, széles, CH_2 -7-gyűrű); 4,56, 4,50 (2H, 2AB-rendszer,
N- CH_2 -aryl); 3,88-2,93 (3H, m, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2(2)$); 2,94,
2,86 (3H, 2s, N- CH_3); 2,71, 2,69 (3H, 2s, CH_3 -triazol);
2,55-2,02 (2H, m, $\text{CH}_2(4)$).

26. példa

(+/-)-3-(Benzil-propil-amino-karbonil)-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (26 képletű vegyület)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,47-7,00$ (9H, m, aril-H); 4,90 (2H, s, széles, CH_2 -7-gyűrű); 4,56, 4,47 (2H, 2AB-rendszer, N- CH_2 -aril); 3,88-2,93 (5H, m, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2(2)$, N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 2,70, 2,68 (3H, 2s, CH_3 -triazol); 2,57-1,80 (2H, m, $\text{CH}_2(4)$); 1,52 (2H, m, N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 0,85 (3H, m, N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

27. példa

(+/-)-3-(Benzil-metil-amino-karbonil)-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,3]-imidazolo[1,2-a][1,4]diazepin (27 képletű vegyület)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): $\delta = 7,45-7,00$ (11H, m, aril-H, imidazol-H); 4,70 (2H, AB-rendszer, CH_2 -7-gyűrű); 4,46 (2H, s, N- CH_2 -aril); 2,81 (3H, s, N- CH_3); 3,83 (1H, m, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}$); 3,12 (2H, m, $\text{CH}_2(2)$); 2,15 (2H, m, $\text{CH}_2(4)$).

28. példa

(+/-)-4-(Benzil-metil-amino-karbonil)-6-(2-klór-fenil)-2,3,4,5-tétrahidro-8H-[1]-benzotieno[3,2-f][1,3]-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin (27 képletű vegyület)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): $\delta = 7,45-7,02$ (9H, m, aril-H); 6,78 (1H, qu, $J=0,5$ Hz, HC); 4,42 (2H, AB-rendszer, N- CH_2 -aril);



4,68 (2H, s, széles, CH₂-7-gyűrű); 2,93-2,69 (3H, m, O=C-CH, CH₂(2)); 2,38 (3H, d, J=0,5 Hz, CH₃-imidazol); 2,07-1,67 (4H, m, CH₂(3), CH₂(5)).
Olvadáspont: 159-160°C.

29. példa

(+/-)-3-(4-[(4-Trifluor-metil-fenil)-etano]-benzil-amino-karbonil)-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]diazepin (29 képletű vegyület)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 7,62-6,95 (12H, m, aril-H); 4,47 (2H, AB-rendszer, N-CH₂-aril); 4,41 (1H, m, CH-7-gyűrű); 3,83 (1H, m, O=C-CH); 3,28-2,40 (10H, m, aril-CH₂-CH₂), N-CH₂-CH₂-CH₃, CH₂(2), CH₂(4)); 1,40 (2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₃); 1,89 (3H, d, J=6 Hz, CH-CH₃); 0,74 (3H, m, N-CH₂-CH₂-CH₃).

30. példa

(+/-)-3-(4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etano]-benzil-amino-karbonil)-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta-[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]diazepin (30 képletű vegyület)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 7,57-6,97 (12H, m, aril-H); 4,98 (2H, AB-rendszer, CH₂-7-gyűrű); 4,43 (2H, AB-rendszer, N-CH₂-aril); 3,83 (1H, m, O=C-CH); 3,26-2,55 (8H, m, aril-CH₂-CH₂, N-CH₂-CH₂-CH₃, CH₂(2)); 2,59 (3H, s, CH₃-triazol); 2,20 (2H, m, CH₂(4)); 1,40 (2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₃); 0,75 (3H, m, N-CH₂-CH₂-CH₃).

31. példa

3-[(4-Hidroxifenetil)-amino-karbonil]-5-(2-klór-fenil)-10-metil-7H-ciklopenta-[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a]-[1,4]diazepin (31 képletű vegyület)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 7,93 (1H, t, $J=7\text{Hz}$, NH); 7,52-6,59 (8H, m, aril-H); 9,26 (1H, s, OH); 3,61-2,93 (7H, m, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2(2)$, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$); 4,76 (2H, s, széles, CH_2 -7-gyűrű); 2,61 (3H, s, CH_3 -triazol); 2,09 (2H, m, $\text{CH}_2(4)$).

32. példa

4-(2-Klór-fenil)-9-metil-tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a]-[1,4]diazepino-2-(2-etano)-karbonsav-(4-fluor-benzil)-propil-amid (32 képletű vegyület)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,45-6,89 (8H, m, aril-H); 6,43, 6,37 (1H, 2s, tiofén-H); 4,92 (2H, s, CH_2 -7-gyűrű); 4,53, 4,45 (2H, 2s, $\text{N}-\text{CH}_2$ -aril); 3,39-2,55 (6H, m, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 2,69 (3H, s, CH_3 -triazol); 1,52 (2H, m, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 0,86 (3H, m, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

Olvadáspont: 176-178°C.

33. példa

4-(2-Klór-fenil)-9-metil-tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a]-[1,4]diazepino-2-(2-etano)-karbonsav-(4-trifluor-metil-benzil)-propil-amid (33 képletű vegyület)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,62-7,19 (8H, m, aril-H); 6,45, 6,38 (1H, 2s, tiofén-H); 4,92 (2H, s, CH_2 -7-gyűrű); 4,63, 4,56 (2H, 2s, $\text{N}-\text{CH}_2$ -aril); 3,40-2,52 (6H, m, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 2,69 (3H, s, CH_3 -triazol); 1,54 (2H, m, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 0,88 (3H, m, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

Olvadáspont: 182-183°C.

34. példa

4-(2-Klór-fenil)-9-metil-tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a]-[1,4]diazepino-2-(2-etano)-karbonsav-(4-trifluor-metil-benzil)-metil-amid (34 képletű vegyület)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): = 7,64-7,14 (8H, m, aril-H); 6,46, 6,39 (1H, 2s, tiofén-H); 4,93 (2H, s, CH_2 -7-gyűrű); 4,64, 4,56 (2H, 2s, N- CH_2 -aryl); 3,18 (2H, m, N- CH_2); 2,99, 2,93 (3H, 2s, N- CH_3); 2,73, 2,70 (3H, 2s, CH_3 -triazol); 2,72 (2H, m, CH_2 -tiofén).

35. példa

4-(2-Klór-fenil)-9-metil-tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a]-[1,4]diazepino-2-(2-etano)-karbonsav-(4-metil-szulfonil-benzil)-propil-amid (35 képletű vegyület)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): = 7,93-7,21 (8H, m, aril-H); 6,45, 6,38 (1H, 2s, tiofén-H); 4,93 (2H, s, CH_2 -7-gyűrű); 4,67, 4,59 (2H, 2s, N- CH_2 -aryl); 3,40-2,50 (6H, m, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 3,05, 5,02 (3H, 2s, SO_2-CH_3); 2,70 (3H, s, CH_3 -triazol); 1,54 (2H, m, N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 0,87 (3H, m, N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

Olvadáspont: 172-174°C.

36. példa

4-(2-Klór-fenil)-9-metil-tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a]-[1,4]diazepino-2-(2-etano)-karbonsav-[4-(4-trifluor-metil-fenil)-etano]-benzil-propil-amid (36 képletű vegyület)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): = 7,57-7,08 (12H, m, aril-H); 6,45 (1H, s, tiofén-H); 4,78 (2H, s, CH_2 -7-gyűrű); 4,45 (2H, s, N- CH_2 -aryl); 3,17-2,66 (10H, m, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$,



aryl-CH₂-CH₂); 2,57 (3H, s, CH₃-triazol); 1,42 (2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₃); 0,76 (3H, m, N-CH₂-CH₂-CH₃).

37. példa

(+/-)-3-(Benzil-propil-amino-karbonil)-5-(2-klór-fenil)-7,10-dimetil-7H-ciklopenta[4,5]-tieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo-[4,3-a][1,4]diazepin (37 képletű vegyület)

¹H-NMR (CDCl₃): = 7,48-6,98 (9H, m, aril-H); 4,54, 4,52

(2H, 2-AB-rendszer, N-CH₂-aryl); 4,38, 4,32 (1H, 2 qu,

J= 7Hz, N-CH-C=N); 3,86-2,98 (5H, m, N-CH₂CH₂CH₃; CH-C=O;

tiofén-CH₂-2); 2,69, 2,67 (3H, 2s, CH₃-triazol); 2,55-1,90

(2H, m, tiofén-CH₂-3); 2,03, 1,85 (3H, 2s, J=7Hz, CH₃-CH);

1,52 (2H, m, N-CH₂CH₂CH₃); 0,95 (3H, m, N-CH₂CH₂CH₃).

38. példa

(+/-)-3-[(4-Trifluor-metil-benzil)-propil-amino-karbonil]-5-(2-klór-fenil)-7,10-dimetil-7H-ciklopenta[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]-triazolo-[4,3-a][1,4]diazepin (38 képletű vegyület)

A 3-karboxi-5-(2-klór-fenil)-7,10-dimetil-7H-ciklopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]-diazepinből kiindulva, amelyet a megfelelő 3-metoxi-karbonil-vegyületből elszap-panositással a 368,175 számú európai szabadalmi bejelentés 9. példája szerint állíthatunk elő, N-4-trifluor-metil-benzil-N-n-propil-aminnal a 18. példa szerinti eljárással reagáltatva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

39. példa

3-S(-)-[(4-Trifluor-metil-benzil)-propil-amino-karbonil]-5-(2-klór-fenil)-7,10-dimetil-7H-ciklopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (39 képletű vegyület)

A S(-)-3-karboxi-5-klór-fenil-7,10-dimetil-7H-ciklopenta[4,5]-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepinből indulunk ki és a 38. példa szerinti eljárással jutunk a cím szerinti vegyülethez.

A két enantiomert a 368 175 számú európai szabadalmi bejelentésben ismertetett módszer szerint választhatjuk szét optikailag aktív savakkal.

Igy a 3-S(-)-[(4-trifluor-metil-benzil)-propil-amino-karbonil]-5-(2-klór-fenil)-7S-7,10-dimetil-7H-ciklopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepint és a

3-S(-)-[(4-trifluor-metil-benzil)-propil-amino-karbonil]-5-(2-klór-fenil)-7R-7,10-dimetil-7H-ciklopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin, valamint

(+/-)-3-[(4-trifluor-metil-benzil)-propil-amino-karbonil]-5-(2-klór-fenil)-7,7,10-trimetil-ciklopenta[4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo-[4,3-a][1,4]diazepint kapjuk.

A 3-karboxi-5-(2-klór-fenil)-7,7,10-trimetil-ciklopenta[4,5]-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepinből kiindulva a 18. példa szerinti eljárással a cím szerinti vegyületet kapjuk.

A (Ia) általános képletű új vegyületek melegvérű állatoknak lokálisan, orálisan, parenterálisan, transzdermálisan vagy inha-



lálással adagolhatók. Az új vegyületek a szokásos gyógyszerformákban alkalmazhatók, amelyek lényegében inert gyógyszerészeti vívőanyagból és a hatóanyag effektív dózisából állnak, mint például tabletták, drazsék, kapszulák, ostyatokok, porok, oldatok, szuszpenziók, inhalációs aeroszolok, kenőcsök, emulziók, szirupok, kúpok alakjában. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek hatásos adagja orális alkalmazáskor 1 és 50, előnyösen 3 és 20 mg/adag, intravénás vagy intramuszkuláris alkalmazáskor 0,01 és 50, előnyösen 0,1 és 10 mg egy adag esetében. Inhaláláskor az oldatok 0,01-1,0, előnyösen 0,1-0,5 % hatóanyagot tartalmaznak.

A következő példák a találmány szerinti eljárást mutatják be közelebbről.

1. példa

Tabletták előállítására, amelyek 10 mg (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak

Összetétel:

(I) általános képletű vegyület	10,0 mg
Kukoricakeményítő	57,0 mg
Tejcsukor	48,0 mg
Poli(vinil-pirrolidon)	4,0 mg
Magnézium-sztearát	<u>1,0 mg</u>
	120,0 mg



Előállítási eljárás

A hatóanyagot, a kukoricakeményítőt, a tejcukrot és a poli-(vinil-pirrolidon)-t összekeverjük és vízzel megnedvesítjük. A nedves keveréket 1,5 mm lyukméretű szitán átengedjük és körülbelül 45°C hőmérsékleten szárítjuk. A száraz granulátumot 1,0 mm szálközű szitán átengedjük és a magnézium-sztearáttal elkeverjük. A kész elegyet tablettázógépen, amelynek átmérője 7 mm, és osztórovátkkal ellátott, tablettákká préseljük.

A tabletták súlya: 120 mg.

2. példa

5 mg (I) általános képletű hatóanyagot tartalmazó draszté

Összetétel:

(I) általános képletű vegyület (B)	5,0 mg
Kukoricakeményítő	41,5 mg
Tejcukor	30,0 mg
Poli(vinil-pirrolidon)	3,0 mg
Magnézium-sztearát	<u>0,5 mg</u>
	80,0 mg

Előállítási eljárás

A hatóanyagot, a kukoricakeményítőt, a tejcukrot és a poli-(vinil-pirrolidon)-t jól összekeverjük és vízzel megnedvesítjük. A nedves masszát 1 mm szálközű szitán átengedjük és körülbelül 45°C hőmérsékleten szárítjuk, majd a kapott granulátumot ugyanezen a szitán átengedjük. A magnézium-sztearátot hozzákeverjük



és olyan tablettázógépbe töltjük, amely 6 mm átmérőjű domboru drazsémagvakká préseli. Az így előállított drazsémagvakat ismert módon egy réteggel bevonjuk, amely lényegében cukorból és talkumból áll. A kész drazsékat viasszal fényesítjük.

A drazsé súly: 130 mg.

3. példa

50 mg (I) általános képletű vegyületet tartalmazó tabletták

Összetétel:

(I) általános képletű vegyület (B)	50,0 mg
Kalcium-foszfát	70,0 mg
Kukoricakeményítő	35,0 mg
Tejcsukor	40,0 mg
Poli(vinil-pirrolidon)	3,5 mg
Magnézium-sztearát	<u>1,5 mg</u>
	200,0 mg

Előállítás:

A hatóanyagot, a kalcium-foszfátot, a tejcsukrot és a kukoricakeményítőt vizes poli(vinil-pirrolidon)-oldattal egyenletesen megnedvesítjük. A masszát 2 mm szálközű szitán átengedjük és 50°C-on szárítószekrényben szárítjuk, majd ismét szitán átengedjük. A lubrifikáns hozzáadása után a granulátumot tablettázógépben tablettázzuk.

4. példa

50 mg (I) általános képletű hatóanyagot tartalmazó kapszulák



Összetétel:

(I) általános képletű vegyület	50,0 mg
Kukoricakeményítő	268,5 mg
Magnézium-sztearát	<u>1,5 mg</u>
	320 mg

Előállítás:

A hatóanyagot és a kukoricakeményítőt összekeverjük és vízzel megnedvesítjük. A vizes masszát szitán átengedjük és szárítjuk. A száraz granulátumot ismét szitáljuk és magnézium-sztearáttal összekeverjük. A végső keveréket 1-es nagyságu kemény zseltinkapszulába töltjük.

5. példa

50 mg (I) általános képletű hatóanyagot tartalmazó kúpok

Összetétel:

(I) általános képletű vegyület	50 mg
Adeps solidus	<u>1.650 mg</u>
	1700 mg

Előállítás

A kemény zsiradékot megolvasztjuk 40°C hőmérsékleten, hozzáadjuk a hatóanyagot és homogén diszperziót készítünk. 38°C-ra lehütjük és enyhén előre lehűtött kúpformákba kiöntjük.

6. példa

Orális szuszpenzió, amelynek 5 ml-e 50 mg (I) általános képletű hatóanyagot tartalmaz



Összetétel:

(I) általános képletű vegyület	50 mg
Hidroxi-etil-cellulóz	50 mg
Szorbinsav	5 mg
70 %-os szorbit	600 mg
Glicerín	200 mg
Ízanyag	15 mg
Víz	ad 5 ml

Előállítás:

Desztillált vizet 70 °C hőmérsékletre hevítünk. Ebben oldjuk keverés közben a hidroxietil-cellulózt. A szorbit oldat és a glicerín hozzáadása után szobahőmérsékletre lehütjük. Szobahőmérsékleten adjuk hozzá a szorbinsavat, az ízanyagot és a hatóanyagot. A szuszpenziót keverés közben légmentessé tesszük.

Szabadalmi igénypontok

1. Új (I) általános képletű tieno-diazepin-származékok, adott esetben racemátjaik, enantiomerjeik, diasztereomerjeik és ezek keverékei alakjában, valamint kívánt esetben terápiában alkalmazható savaddíciós sóik, ahol

R_1 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncu alkilcsoport, előnyösen metilcsoport, amely adott esetben hidroxilcsoporttal vagy halogénatommal lehet helyettesítve, ciklopropilcsoport, ciklobutilcsoport, ciklopentilcsoport, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncu alkoxics csoport, előnyösen metoxics csoport, halogénatom, előnyösen klóratom vagy brómatom;

R_2 jelentése $-Z-R_A$ általános képletű csoport,

Z jelentése n -szénatomszámú egyenes vagy elágazó láncu alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, emellett Z adott esetben egy arilcsoporttal vagy még egy R_A általános képletű csoporttal lehet helyettesítve;

n értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 vagy 10, emellett abban az esetben, ha Z jelentése alkenil- vagy alkinilcsoport, akkor n értéke > 1 és előnyösen 2, 3 vagy 4;

R_3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, vagy

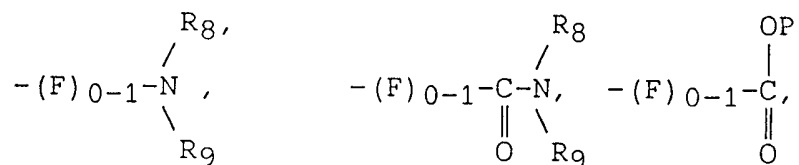
R_2 és R_3 együtt egy (a) általános képletű csoportot jelent, ahol

A jelentése egyszeresen telítetlen, 5-, 6- vagy 7-tagu karbociklusos kondenzált gyűrűt jelent,

- I jelentése n-szénatomszámu egyenes vagy elágazó láncu alkil-, alkenil- vagy alkinil-csoport;
- m értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6, előnyösen 0;
- R_a jelentése (b) általános képletű csoport, ahol
- U és V jelentése egymástól függetlenül azonos vagy eltérő, egyszeres kötés, egyenes vagy elágazó láncu 1-6 szénatomos, előnyösen 1-3 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos, előnyösen 2-3 szénatomos alkenilcsoport, vagy 2-6 szénatomos, előnyösen 3-4 szénatomos alkinilcsoport,
- R₆ jelentése hidrogénatom vagy (c) általános képletű csoport, vagy
- adott esetben helyettesített
- 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport vagy
- 5-6 szénatomos cikloalkenilcsoport;
- R₇ jelentése (d) általános képletű csoport, vagy (e) általános képletű csoport, vagy adott esetben helyettesített 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport vagy 5-6 szénatomos cikloalkenilcsoport;
- K és L jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, hidroxilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, trifluor-metil-csoport, adott esetben halogénatommal vagy hidroxilcsoporttal helyettesített egyenes vagy elágazó láncu 1-8 szénatomos alkilcsoport, előnyösen 1-4 szénatomos alkilcsoport, adott esetben helyettesített 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, adott esetben helyet-

tesített egyenes vagy elágazó láncu 1-8 szénatomos alkoxicsoport, előnyösen 1-4 szénatomos alkoxicsoport, vagy az alábbi általános képletű csoportok egyike:

$-(F)_{0-1}-E-(F)_{0-1}-H$, $(F)_{0-1}-NO_2$,

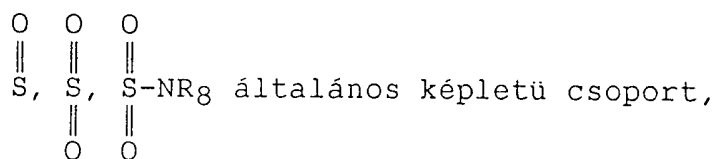
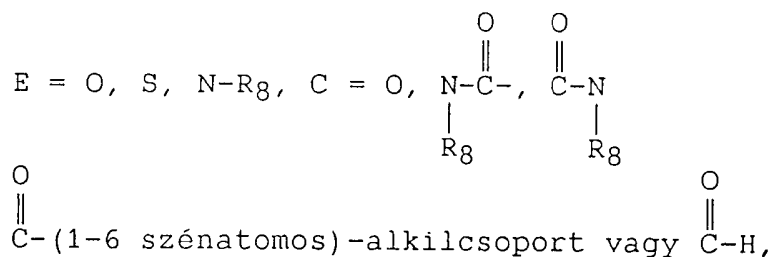


R = 1-4 szénatomos alkilcsoport,

$-(F)_{0-1}-\overset{\overset{O}{||}}{C}-(1-8 \text{ szénatomos})-\text{alkil}$,

előnyösen 1-4 szénatomos alkilcsoport, ahol

F jelentése egyenes vagy elágazó láncu 1-4 szénatomos, előnyösen 1-2 szénatomos alkilcsoport,



F jelentése egyenes vagy elágazó láncu, adott esetben helyettesített 1-8, előnyösen 1-4 szénatomos alkilcsoport, adott esetben helyettesített 2-8, előnyösen 2-4 szénatomos alkenilcsoport, adott esetben helyettesített 2-8 szénatomos, előnyösen 2-4 szénatomos alkilcsoport;

R₈ és R₉ jelentése azonos vagy eltérő, hidrogénatom, fenilcsoport, helyettesített fenilcsoport, egyenes vagy elágazó láncu, 1-6 szénatomos alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, előnyösen 1-4 szénatomos csoport, amelyek adott esetben halogénatommal, hidroxilcsoporttal, nitrocsoporttal, aminocsoporttal, helyettesített aminocsoporttal, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal, előnyösen ciklopropilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxilcsoporttal, előnyösen metoxilcsoporttal szubsztituáltak;

R₈ vagy R₉ adott esetben egy vagy több, egyenes vagy elágazó láncu 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített telített vagy telítetlen, szénatomon át kapcsolódó 5-, 6- vagy 7-tagu heterociklusos gyűrű, adott esetben helyettesített 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, adott esetben helyettesített cikloalkenilcsoport; vagy

R₈ és R₉ jelentése, amennyiben szerkezetileg lehetséges a nitrogénatommal együtt, egy telített vagy telítetlen, adott esetben egy vagy több, egyenes vagy elágazó láncu 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített 5-, 6- vagy 7-tagu gyűrű, amely további heteroatomként nitrogénatomot, oxigénatomot vagy kénatomot tartalmazhat, emellett minden további nitrogénatom egy egyenes vagy elágazó láncu 1-4 szénatomos alkilcsoporttal lehet helyettesítve, előnyösen metilcsoporttal;

- α és β értéke egymástól függetlenül 1, 2, 3, 4 vagy 5, emellett, ha α vagy β értéke egynél több, akkor K és L jelentése azonos, részben azonos vagy eltérő lehet;
- R₆ jelentése szénatomhoz kapcsolódó telített vagy telítetlen 5- vagy 6-tagu heterociklusos gyűrű, amely heteroatomként nitrogénatomot, oxigénatomot vagy kénatomot tartalmazhat, előnyösen piridilcsoport, tioféncsoport, furáncsoport, amely egy vagy több, azonos vagy eltérő szubsztituenssel helyettesített, mint halogénatommal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, halogén-(1-4 szénatomos)-alkilcsoporttal, előnyösen trifluor-metilcsoporttal, nitrocsoporttal, NR₈R₉ általános képletű csoporttal, S-(1-4 szénatomos)-alkilcsoporttal;
- R₇ jelentése szénatomhoz kapcsolódó telített vagy telítetlen 5- vagy 6-tagu heterociklusos csoport, amely heteroatomként nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmaz - előnyösen piridilcsoport, tioféncsoport vagy furáncsoport, amely adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituenssel lehet helyettesítve, mint halogénatommal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, halogén-(1-4 szénatomos)-alkilcsoporttal, előnyösen trifluor-metilcsoporttal, nitrocsoporttal, NR₈R₉ általános képletű csoporttal, S-(1-4 szénatomos)-alkilcsoporttal;
- R₄ jelentése fenilcsoport, emellett a fenilcsoport egy vagy több, előnyösen 2-es helyzetben metilcsoporttal, előnyösen halogénatommal, különösen előnyösen klóratommal

- vagy brómatommal, nitrocsoporttal, alkoxicsoporttal, előnyösen metoxicsoporttal és/vagy trifluor-metil-csoporttal lehet helyettesítve, piridilcsoport vagy tienilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, vagy halogénatommal lehet helyettesítve;
- R₅ jelentése hidrogénatom, metilcsoport, trifluor-metil-csoport, ciklopropilcsoport, hidroxil-metil-csoport;
- R'₅ hidrogénatom, metilcsoport;
- X jelentése nitrogénatom, C-H-csoport, C-CH₃-csoport.
2. (Ia) általános képletű tieno-diazepin-származékok, azzal jellemezve, hogy
- U jelentése egyszeres kötés, egyenes vagy elágazó láncu 1-4 szénatomos alkilcsoport, 3-4 szénatomos alkenilcsoport, vagy 3-4 szénatomos alkinilcsoport;
- V jelentése egyszeres kötés, egyenes vagy elágazó láncu 1-4 szénatomos alkilcsoport,
- R₅ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
- R₆ jelentése a fentiekben meghatározott (c) általános képletű csoport, ciklopropilcsoport, ciklopentilcsoport, ciklohexilcsoport, előnyösen hidrogénatom;
- R₇ jelentése a fentiek szerint meghatározott (d) általános képletű csoport vagy (f) általános képletű csoport, piridinilcsoport, tien-2-il-csoport, furán-2-il-csoport és
- X jelentése nitrogénatom vagy CH-csoport.

3. (Ib) és (Ic) általános képletű tieno-diazepin-származékok, racemátjaik, valamint optikailag aktív izomerjeik alakjában, azzal jellemezve, hogy

- U jelentése egyszeres kötés, egyenes vagy elágazó láncu 1-4 szénatomos alkilcsoport, 3-4 szénatomos alkenilcsoport, vagy 3-4 szénatomos alkinilcsoport;
- V jelentése egyszeres kötés, egyenes vagy elágazó láncu 1-4 szénatomos alkilcsoport,
- R₅ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
- R₆ jelentése a fentiekben meghatározott (c) általános képletű csoport, ciklopropilcsoport, ciklopentilcsoport, ciklohexilcsoport, előnyösen hidrogénatom;
- R₇ jelentése a fentiek szerint meghatározott (d) általános képletű csoport, vagy (f) általános képletű csoport, piridinilcsoport, tien-2-il-csoport vagy furán-2-il-csoport és
- X jelentése nitrogénatom vagy CH-csoport.

4. Olyan (Ia), (Ib) és (Ic) általános képletű tieno-diazepin-származékok, ahol X jelentése nitrogénatom, azzal jellemezve, hogy

- U jelentése egyszeres kötés, 1-4 szénatomos alkilcsoport, propilcsoport, allilcsoport, propargilcsoport;
- V jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, CH₂-csoport;
- R₆ jelentése hidrogénatom, ciklopropilcsoport vagy (c) általános képletű csoport,
- R₇ jelentése (d) általános képletű csoport vagy (g) általános képletű csoport, ahol

K és L jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben halogénatommal, hidroxilcsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport, 2-4 szénatomos alkinilcsoport, 2-4 szénatomos alkenilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxycsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos)-alkil-csoport, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-csoport, halogénatom, 1-4 szénatomos hidroxil-alkil-szulfonil-csoport,

COO-(1-4 szénatomos)-alkilcsoport, COO-(1-4 szénatomos)-alkil-fenil-csoport, ciklopropilcsoport, SH-csoport, S-(1-4 szénatomos)-alkil-csoport;

α értéke 1, 2 vagy 3, előnyösen 1;

β értéke 1, 2 vagy 3, előnyösen 1;

(K) α jelentése előnyösen hidrogénatom, trifluor-metil-csoport vagy halogénatom és

(L) β jelentése előnyösen hidrogénatom, fluoratom, klóratom, brómatom, metilcsoport, trifluor-metil-csoport, CH₃O₂S-csoport, hidroxilcsoport, emellett

(K) α és (L) β előnyösen a fenilgyűrű négyes helyzetében van.

5. (Ib) általános képletű tieno-diazepin-származékok S(-)-izomerjei, azzal jellemezve, hogy R₅ jelentése hidrogénatom és a többi szubsztituens jelentése a fentiekben megadottak szerinti.

6. Gyógyszerészeti készítmények, azzal jellemezve, hogy az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti egyik vegyületet tartalmazza.

7. 1-5. igénypont bármelyike szerinti vegyület alkalmazása gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy endogén-képződő PAF által indukált megbetegedések kezelésére alkalmazzuk.

8. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása gyógyszerként.

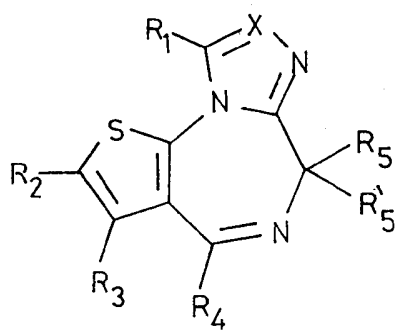
9. Eljárás az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű tieno-diazepin-származékok előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (I) általános képletű vegyületet, ahol $R_a = \text{COOH}$ csoport,

a) egy (V) általános képletű aminnal reagáltatunk, ahol R_6 , R_7 , U és V jelentése az 1., 2., 3. vagy 4. igénypontban meghatározottak szerinti, vagy

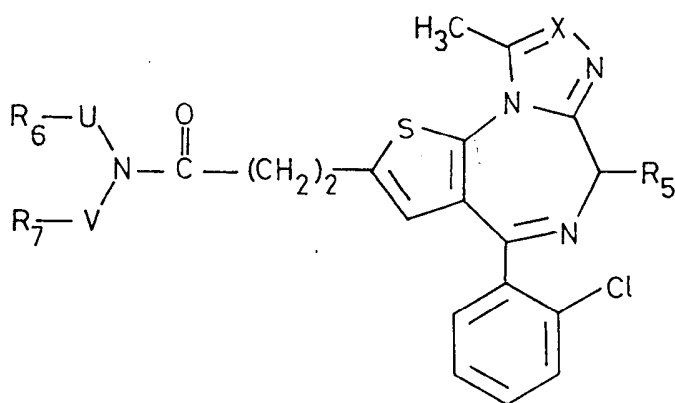
b) egy (II) általános képletű karbonsavat a szokásos módon sav-halogeniddé, vagy savanhidriddé alakítunk és ezt követően egy kívánt aminnal reagáltatunk.

A meghatalmazott

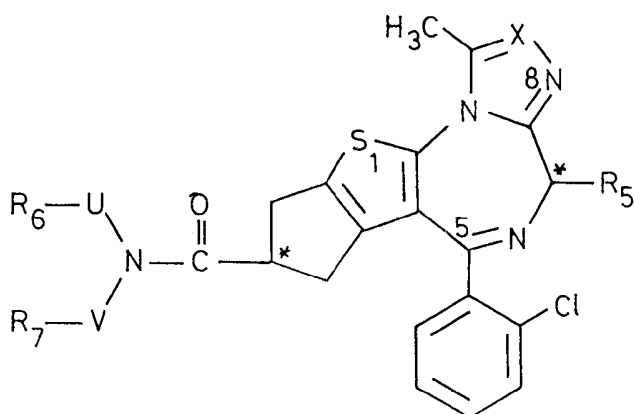
Dr. J. J. J.
Gyógyászati és Szabadalmi Iroda
1061 Budapest
Dózsa u. 16
Telefon 415 37 22, 41 40 00



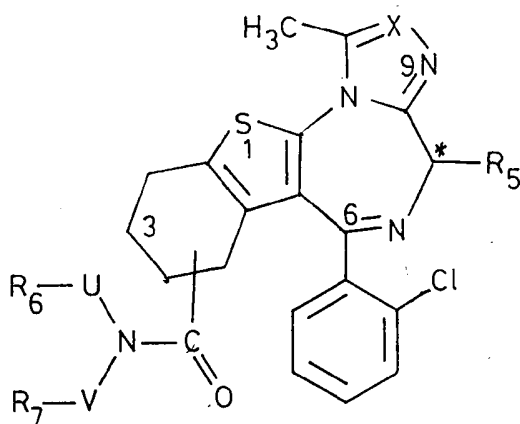
(I)



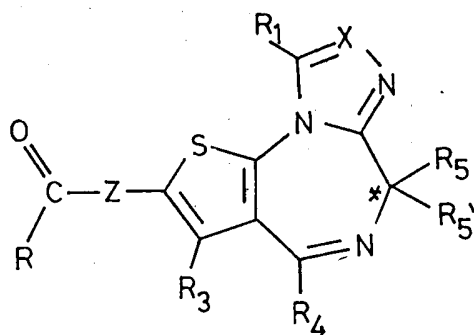
(Ia)



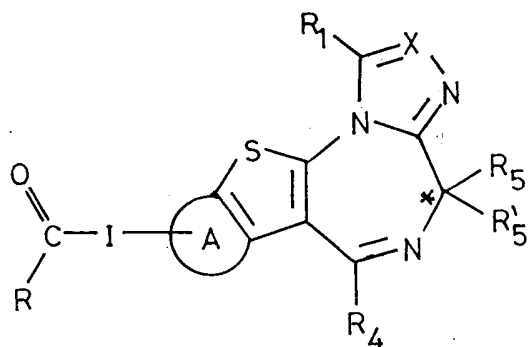
(Ib)



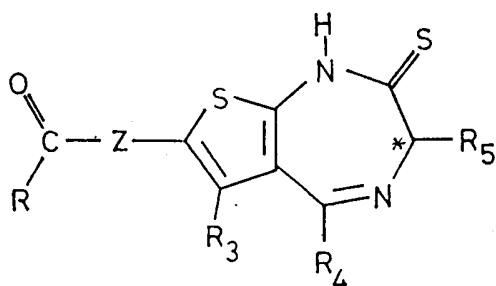
(Ic)



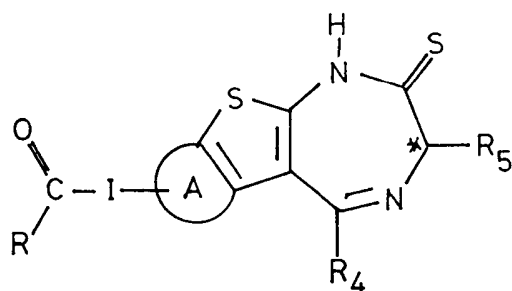
(IIa)



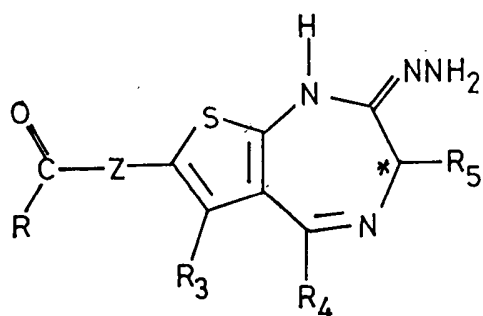
(IIb)



(IIIa)



(IIIb)



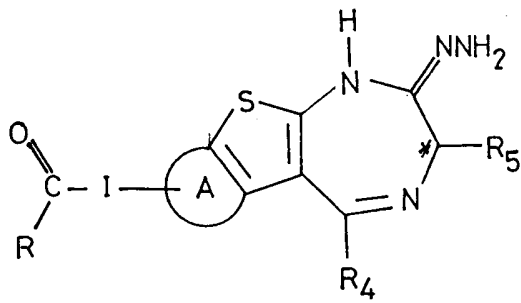
(IVa)

7/62007

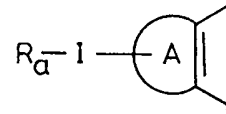
60

54.893 / BE

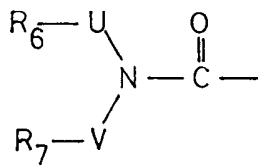
3 / 3



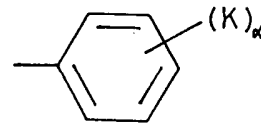
(IVb)



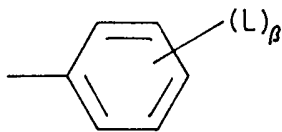
(a)



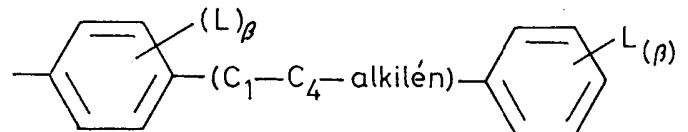
(b)



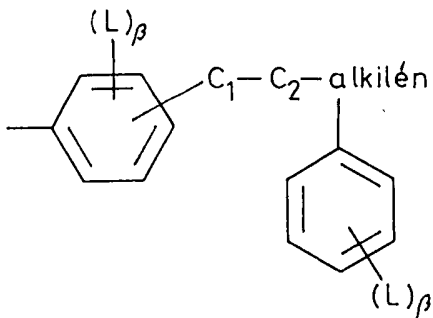
(c)



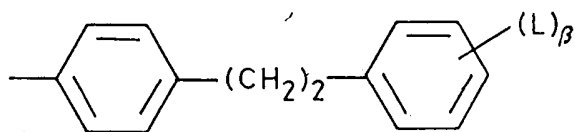
(d)



(e)



(f)



(g)

Ugyvedési és Szabadalmi Iroda
1061 Budapest,
Pálffy utca 10.
Telefon: 53.3733-131.2000