

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 147020 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 3754/79

(51) Int.Cl.³: C 07 D 495/04

(22) Indleveringsdag: 07 sep 1979

(24) Løbedag: 20 nov 1975

(41) Alm. tilgængelig: 07 sep 1979

(44) Fremlagt: 19 mar 1984

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 5241/75

(30) Prioritet: 26 nov 1974 GB 51240/74

(71) Ansøger: *LILLY INDUSTRIES LIMITED; London, W.1., GB.

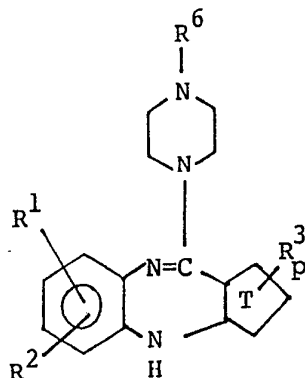
(72) Opfinder: Jiban Kumar *Chakrabarti; GB, David Edward *Tupper; GB.

(74) Fuldmægtig: Ostenfeld Patentbureau A/S

(54) Thieno(1,5)benzodiazepinforbindelser til anvendelse som mellemprodukter

I beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 5241/75 er beskrevet hidtil ukendte thieno[1,5]benzodiazepinforbindelser med værdifuld aktivitet på centralnervesystemet (herefter forkortet til "CNS").

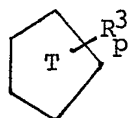
Disse forbindelser har den almene formel (I)



(I)

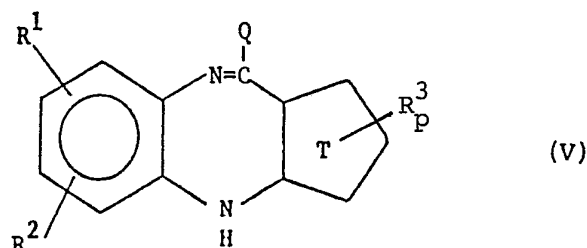
DN 147020 B

eller er syreadditionssalte deraf, hvori R^1 og R^2 hver for sig betegner hydrogen, halogen, C_{1-4} alkyl eller C_{1-4} alkylthio, R^6 betegner hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} carbalkoxy eller $-(CH_2)_nOH$, hvori n betegner 2 eller 3, eller benzyl, og hvori gruppen

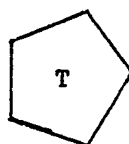


betegner en til diazepinkernen kondenseret thiophenring, R^3 betegner C_{1-4} alkyl, og p er 0, 1 eller 2.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte thieno[1,5]-benzodiazepinforbindelser til anvendelse som mellemprodukter til fremstilling af forbindelserne med formel (I), hvilke forbindelser er ejendommelige ved, at de har den almene formel (V)



hvori R^1 , R^2 , R^3 , p og gruppen



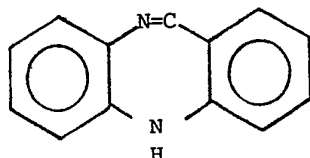
har de ovenfor anførte betydninger, og hvori Q betegner hydroxyl, thiol, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, halogen eller amino.

Anvendeligheden af disse forbindelser som mellemprodukter til fremstilling af forbindelserne med formel (I) er ikke nærliggende for en fagmand, fordi slutprodukterne er hidtil ukendte og har uventede fordelagtige egenskaber.

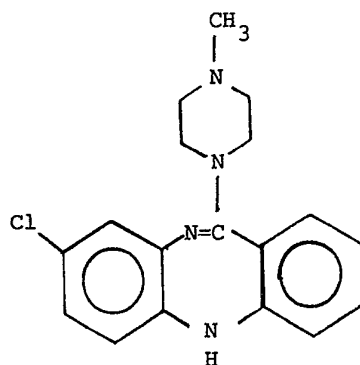
I den senere tid har der været intens forskning med hensyn til tricykliske systemer og benzodiazepinsystemer, og som eksemp-

ler på nogle få blandt mange patentskrifter inden for dette område kan nævnes de britiske patentskrifter nr. 980.853, 1.291.684, 1.380.242, 1.380.243, 1.380.244, USA-patentskrifterne nr. 2.893.992, 3.102.116, 3.109.843, 3.136.815, 3.474.099, 3.654.286, 3.749.786 og 3.842.082, beskrivelserne til de danske patentansøgninger nr. 6311/67, 5771/72, 1652/73 og 1434/74, svensk fremlæggelsesskrift nr. 336.801 og norsk patentskrift nr. 124.258.

Af særlig interesse i forbindelse med den foreliggende opfindelse er britisk patentskrift nr. 980.853, som omhandler neuroleptisk aktive dibenzodiazepiner med bl.a. følgende ringsystem



herunder Clozapin, der er et kommercielt neuroleptikum med formelen



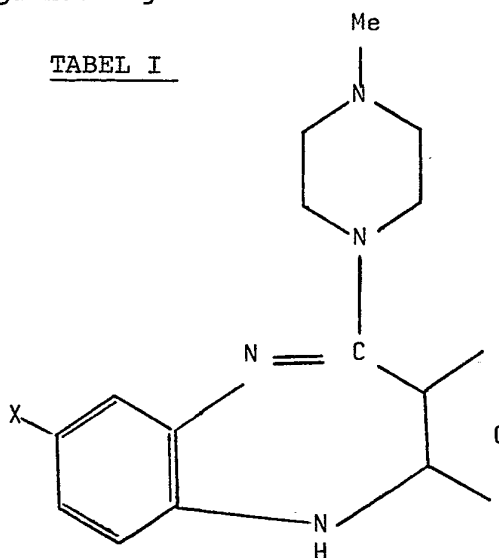
De ved hjælp af mellemprodukterne ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede forbindelser afviger principielt herfra, ved at en tilkondenseret phenylring i det grundliggende tricykliske ringsystem er erstattet af en tilkondenseret thiophenring, og det har overraskende vist sig, at der herved er opnået forbindelser med en generelt højere neuroleptisk aktivitet end Clozapin.

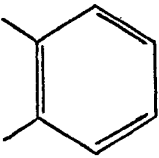
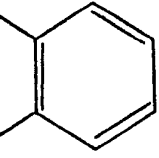
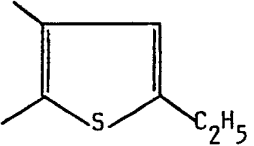
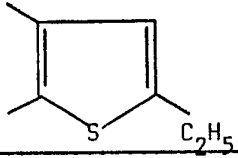
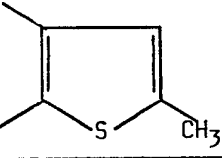
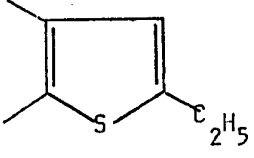
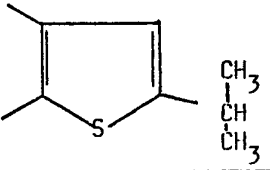
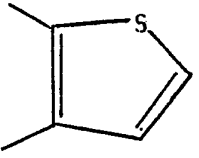
Der kendes også neuroleptisk aktive benzothiazepiner, hvis grundliggende tricykliske ringsystem kun afviger fra de ved hjælp

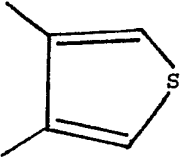
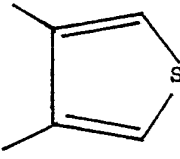
af mellemprodukterne ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede forbindelsers ved at indeholde et divalent svovlatom i stedet for den trivalente -NH-bro. Det kunne imidlertid ikke være nærliggende i forbindelser af denne type at erstatte et svovlatom med en iminogruppe, idet det var kendt at en sådan ændring i almindelighed fører til faldende aktivitet, jfr. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 25, nr. 5, (1975).

Den værdifulde aktivitet af de ved hjælp af mellemprodukterne ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede forbindelser på centralnervesystemet i forhold til Clozapin og den tilsvarende 7-fluor analoge blev undersøgt ved hjælp af i det væsentlige den test for neuroleptisk aktivitet, som er beskrevet af Jacobsen og Sonne, *Acta Pharmacol. et Toxicol.* 11, 135-147 (1955). Grupper af Wistar-rotter, som vejede 120 til 130 g, blev trænet til at passere fra den ene side af en forsøgskasse til den anden, når de hørte en summer (konditionerende stimulus) for at undgå modtagelse af et mildt elektrisk chok (ukonditioneret stimulus). Kun de dyr, som udviste en høj grad af konditioneret reaktion, blev senere udsat for testforbindelsen. Grupper af 5 trænede dyr doseredes oralt, 2 timer før de blev anbragt i forsøgskasserne. Forbindelserne testedes for deres evne til at blokere dyrenes trænede reaktion på summeren (konditioneret reaktion), men stadig under tilladelse af at dyrene kunne undgå det elektriske chok (dvs. ikke blokere den ukonditionerede reaktion). Testresultaterne for hvert dyr blev sammenlignet med kontrolresultaterne opnået på dette dyr den forudgående dag.

TABEL I



X	C	Blokade af konditioneret undgåelsesreaktion i rotter
Cl		30mg/kg (p.o.) + 20mg/kg (p.o.) o
F		40mg/kg (p.o.) o
H		20mg/kg (p.o.) +++ 10mg/kg (p.o.) ±
Cl		8mg/kg (p.o.) +
F		6mg/kg (p.o.) +++ 3mg/kg (p.o.) ++
F		6mg/kg (p.o.) ++ 3mg/kg (p.o.) ±
F		10mg/kg (p.o.) +++ 5mg/kg (p.o.) ±
Cl		12.5mg/kg (p.o.) +++

X	C	Blokade af konditioneret undgåelsesreaktion i rotter
H		12,5 mg/kg (p.o.)++ 10 mg/kg (p.o.)+
7 Cl		5 mg/kg (p.o.) ⁺

+++ = væsentlig blokade

++ = moderat blokade

0 = ingen blokade

+ = ringe, men signifikant blokade

⁺ = marginal blokade

Endvidere undersøgte de ved hjælp af mellemprodukterne ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser for:

- (A) evnen til at fremkalde catalepsi i rotter, og
- (B) evnen til at inhibere amfetamin-induceret stereotyp opførsel i rotter,

og resultaterne fremgår af Tabel II nedenfor, hvor R^1 , R^2 , R_p^3 og R^6 har samme betydning som i formel (I)

TABEL II

R ¹	R ²	Thiophen-system	R _P ³	R ⁶	(A)		(B)	
					akt.	dos.	akt.	dos.
H	H	3,2-b	H	H	+	50	++	50
7-F	H	2,3-b	2-Et	H	+	60	+	50
H	7-F	3,2-b	H	H	+	50	++	50
7-Cl	H	2,3-b	2-Et	H	+	16	++	10
H	H	2,3-b	2-Et	Me	+	25	+++	40
H	H	3,2-b	H	Me	+	25	+	50
H	H	3,4-b	H	Me	+	16	++	8
H	6-F	2,3-b	2-Et	Me	++	20	+	20
7-F	H	3,2-b	H	Me	+	20	+	20
7-F	H	3,4-b	H	Me	++	10	++	8
7-F	H	2,3-b	2-Et	Me	+	10	+++	10
H	7-F	2,3-b	2-iPr	Me	+	50	+++	10
H	7-F	2,3-b	2-Me	Me	+	25	++	30
6-F	8-F	2,3-b	2-Et	Me	+	20	++	8
6-F	7-F	2,3-b	2-Et	Me	+	8	+	10
7-Cl	H	3,2-b	H	Me	+	10	+	25
7-Cl	H	2,3-b	2-Et	Me	+	50	+	25
7-Cl	H	3,4-b	H	Me	+	50	+	25
6-Cl	7-Cl	3,4-b	H	Me	+	50	+	25

forts.

TABEL II (fortsat)

R ¹	R ²	Thiophen-system	R _P ³	R ⁶	(A) akt. dos.	(B) akt. dos.
6-Me	H	2,3-b	2-Et	Me	+	50
H	7-F	2,3-b	2-Et	COOEt	+	25
H	7-F	3,2-b	H	COOEt	+	50
H	H	2,3-b	2-Et	(CH ₂) ₂ OH	+	50
7-F	H	2,3-b	2-Et	(CH ₂) ₂ OH	+	25
H	7-F	3,2-b	H	(CH ₂) ₂ OH	+	20
H	H	3,4-b	H	(CH ₂) ₂ OH	+	25
7-F	H	2,3-b	2-Et	(CH ₂) ₂ OH	+	50
H	H	2,3-b	2-Et	BZ	+	12.5
7-F	H	2,3-b	2-Et	BZ	+	50
					+	25

akt. = aktivitet

dos. = dosis administreret til rotten i milligram

+ = ringe, men signifikant aktivitet

+ = moderat aktivitet

++ = god aktivitet

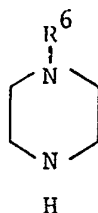
+++ = meget god aktivitet

++++ = fremragende aktivitet

BZ = benzyl

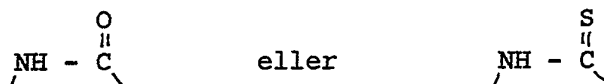
Udtrykket " C_{1-4} alkyl" som anvendt her, betyder en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe indeholdende fra 1 til 4 carbonatomer, dvs. methyl, ethyl, iso-propyl, n-propyl, s-butyl, tert-butyl og n-butyl. Udtrykket " C_{1-4} alkylthio" refererer til de foran nævnte alkylgrupper, som gennem et svovlatom er bundet til benzenringen.

Mellemprodukterne (V) omdannes til slutprodukter (I) ved omsætning med en piperazinformbindelse med formlen



hvor R^6 har den ovenfor anførte betydning, og, om ønsket, i det tilfælde, hvor R^6 betegner C_{1-4} carbalkoxy, efterfulgt af hydrolyse til fremstilling af forbindelsen (I), hvor R^6 betegner hydrogen.

Omsætningen med piperazinformbindelsen forløber særlig godt, når ifølge opfindelsen Q betegner hydroxy eller thiol, hvor mellemprodukterne med formel (V) fortrinsvis eksisterer på deres amid- eller thioamidformer:



Når Q er hydroxyl, og forbindelsen med formlen (V) således er et amid, kan omsætningen (a) udføres i nærværelse af titaniumtetrachlorid. Det sidstnævnte reagens har evne til at reagere med aminen til dannelsen af et metalaminkompleks. Andre metalchlorider, såsom med zirconium, hafnium eller vanadium, har også denne egenskab. Omsætningen udføres fortrinsvis i nærværelse af et syrebindende middel, såsom en tertiær amin, f.eks. triethylamin.

Alternativt kan omsætningen udføres ved anvendelse af overskud af aminen for at virke som syrebindende middel.

Et hvilket som helst egnet organisk opløsningsmiddel, såsom toluen eller chlorbenzen kan anvendes, idet det dog har vist sig, at anvendelsen af anisol er særligt foretrukket som et co-opløsningsmiddel på grund af dens evne til at danne et opløseligt kom-

pleks med TiCl_4 .

Om ønsket kan forhøjede temperaturer (op til 140°C) anvendes for at fremme reaktionen. Et foretrukket temperaturinterval til udøvelse af omsætningen ligger i området $50-100^\circ\text{C}$.

Amidinerne med formel (V), dvs. hvori Q er NH_2 , kan tilsvarende kondenseres med aminen, idet dog udbyttet fra denne omsætning kan være temmelig lavt. Rent faktisk foretrækkes det i almindelighed at omdanne amidinen til det tilsvarende amid ved basisk hydrolyse og anvendelse af det således dannede amid til kondensationsreaktionen.

Thioamider med formlen (V), hvor Q er SH, kan fremstilles ved behandling af en opløsning af det tilsvarende amid i et vandfrit basisk opløsningsmiddel, såsom tør pyridin, med phosphor-pentasulfid. Tilsvarende kan amiderne omdannes til iminothioethere, iminoethere eller iminohalogenider, ved behandling med konventionelle reagenser, såsom for et iminoklorid, phosphor-pentachlorid. Derivater, som er afledt af amiderne, synes at være mere reaktive over for piperazinen og kan sædvanligvis omsættes med denne uden nødvendigheden af, at der er TiCl_4 til stede.

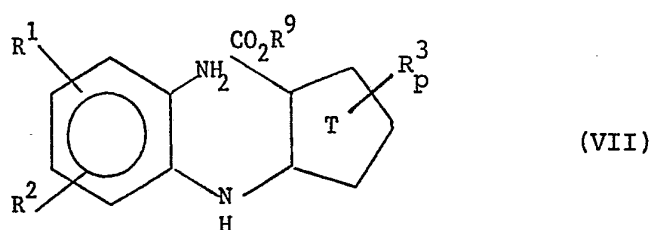
Forbindelserne med formlen (I), hvori R^6 er hydrogen, kan alkyleres ved opløsning af aminen i et passende inert polært opløsningsmiddel, såsom ethanol, tilsætning af et alkyleringsmiddel, $\text{R}'^6\text{X}$, til den således dannede opløsning og tilbagesvaling i nærværelse af base. X kan være et hvilket som helst egnet reaktionsdygtigt atom, såsom chlor, brom eller iod eller en reaktionsdygtig gruppe, såsom tosyl eller mesyl. R'^6 har samme betydning som R^6 , med undtagelse af hydrogen.

Forbindelserne med formlen (I), hvori R^6 betegner hydrogen, fremstilles fortrinsvis ved hydrolyse af det tilsvarende C_{1-4} carbalkoxyderivat.

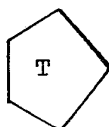
Elektrofile substitueringsreaktioner på den aromatiske kerne kan om ønsket udføres på forbindelser med formlen (I) eller (V) på konventionel måde til fremstilling af derivater med elektrotiltrækkende grupper. F.eks. kan et amid med formlen (V) halogeneres under anvendelse

af f.eks. N-chlorsuccinimid til dannelse af det tilsvarende chlorerede derivat. Forbindelserne med formlen (I) fremstillet ved forannævnte fremgangsmåde kan isoleres per se eller kan omdannes til de tilsvarende syreadditionssalte ved anvendelse af konventionelle metoder.

Amiderne med formlen (V) kan dannes ved en hidtil ukendt fremgangsmåde, som indebærer intramolekylær ringslutning af en aminoester med formlen (VII)

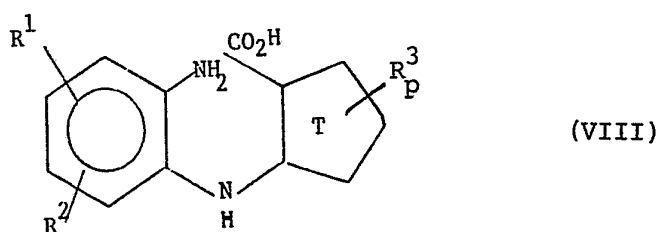


hvor R^9 betegner C_{1-4} alkyl, f.eks. ethyl, og R^1 , R^2 , R^3 , p og



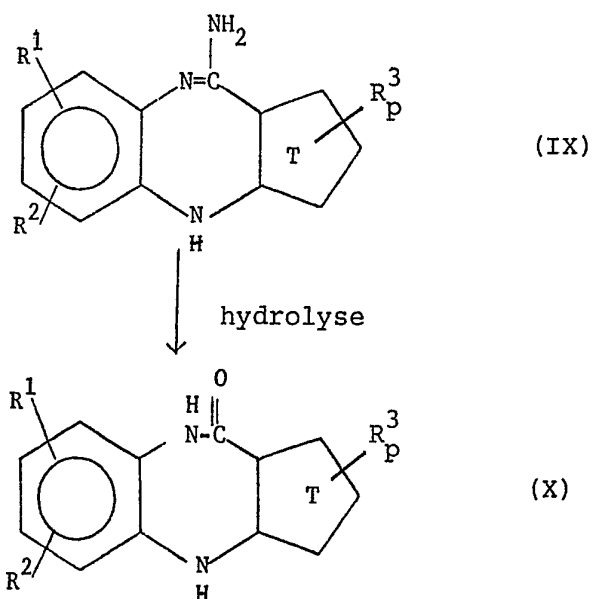
har de foran anførte betydninger. Denne omsætning kan udføres ved anvendelse af dimesylnatrium i et passende opløsningsmiddel, fortrinsvis dimethylsulphoxid.

Alternativt kan amider med formlen (V) fremstilles ved intramolekylær ringslutning af en aminosyre med formlen (VIII)



hvor R^1 , R^2 , R^3 , p og T har de foran anførte betydninger, under anvendelse af dicyclohexylcarbodiimid (D.C.C.) med et passende opløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran. Aminosyrerne kan opnås ud fra estrene ved basisk hydrolyse under anvendelse af f.eks. NaOH/EtOH.

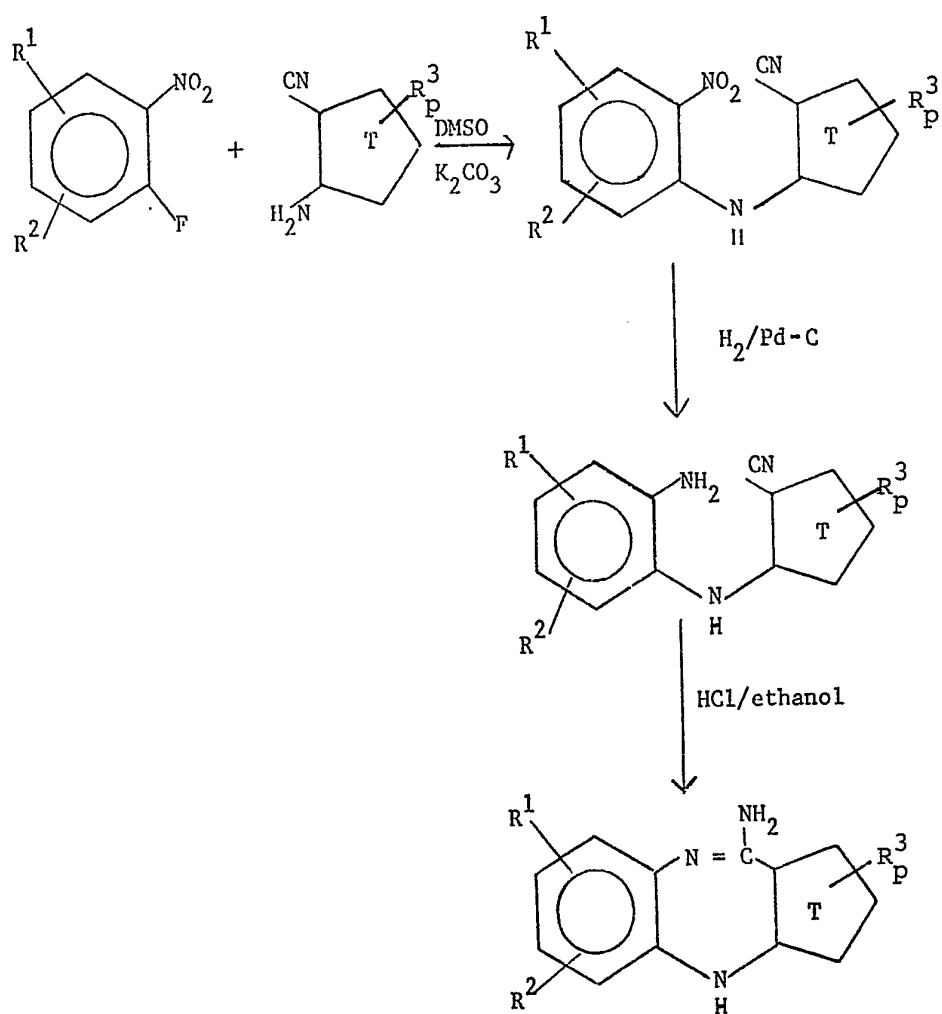
Som før nævnt indebærer en hensigtsmæssig måde til fremstilling af amider med formlen (V) følgende omsætning:



hvor R^1 , R^2 , R^3 , p og T har de foran anførte betydninger.

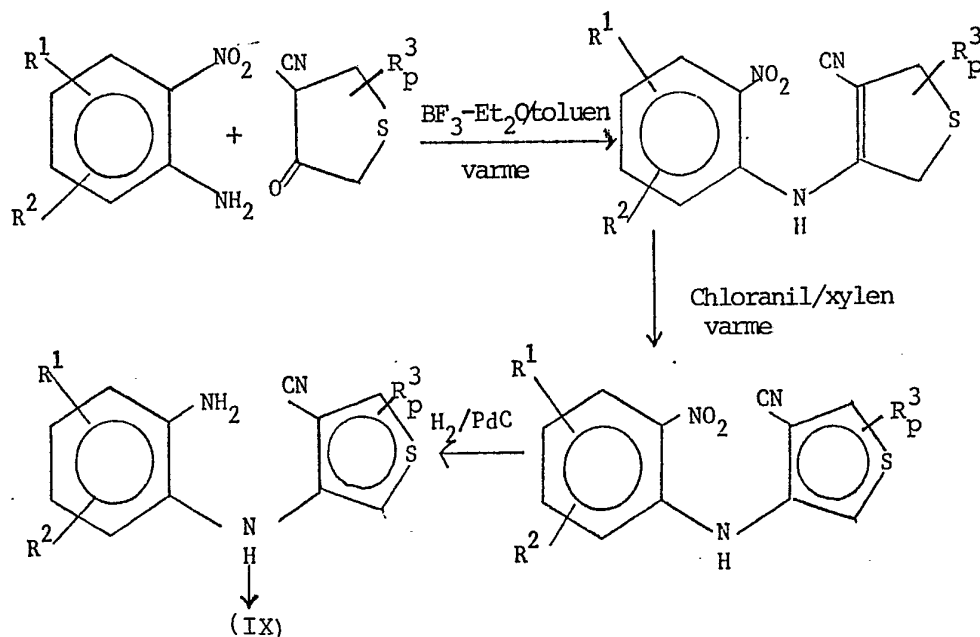
Hydrolysen kan udføres ved anvendelse af basiske hydrolytiske betingelser, f.eks. $K_2CO_3/H_2O/EtOH$.

En hensigtsmæssig fremgangsmåde til fremstilling af amidiner med formlen (IX) er vist nedenfor:



hvor R^1 , R^2 , R^3 , p og T har de foran anførte betydninger.

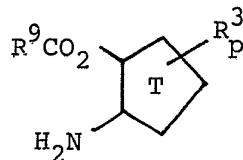
Alternativt kan amidiner i [3,4-b]-systemet fremstilles i henhold til følgende reaktionsforløb:



hvor R^1 , R^2 , R^3 og p har de foran anførte betydninger. Som det kan ses, indebærer ovenstående reaktion en "aromatiserings"-reaktion under anvendelse af chloranil og xylen.

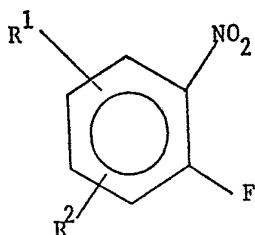
Alternativt kan ovenstående kondensationsreaktion foretages under anvendelse af *o*-phenylendiaminer i stedet for nitroanilinerne.

Estrene med formlen (VII) er hidtil ukendte forbindelser, der kan fremstilles ved kondensation af en thiophenforbindelse med formlen

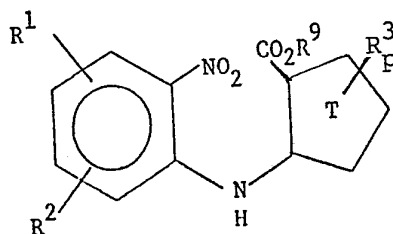


hvor T , R^3 , p og R^9 har den ovenfor anførte betydning, med en ortho-fluor-nitrobenzen med formlen:

16

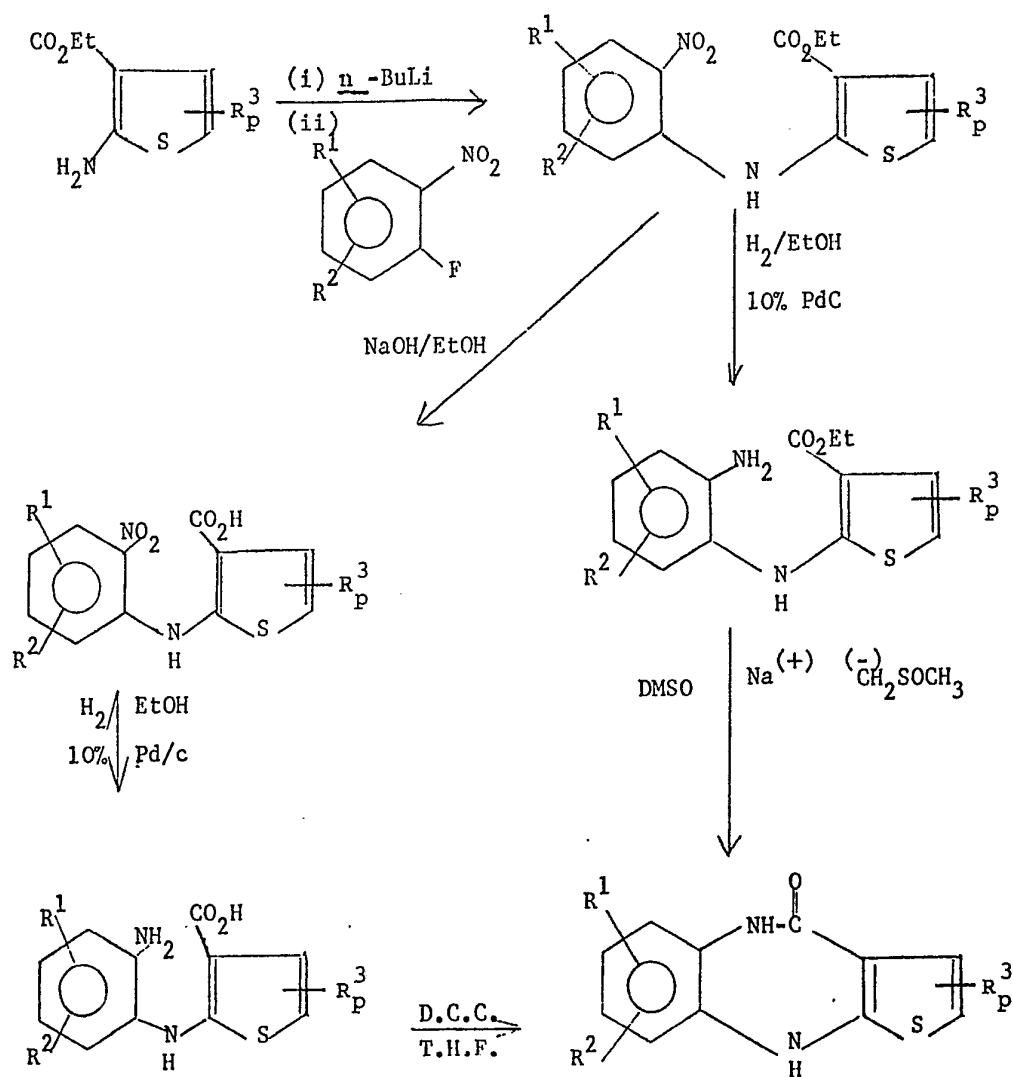


hvor R^1 og R^2 har de foran anførte betydninger, i nærværelse af et *n*-butyllithiumderivat eller i nærværelse af en base, såsom natriumhydrid, natriumamid, triethylamin eller K_2CO_3 i dimethylsulfoxid til dannelsen af en nitroester med formelen:



hvor T , R^1 , R^2 , R^3 , R^9 og p har de ovenfor anførte betydninger, som dernæst kan reduceres til aminoesteren med formlen (VII) katalytisk f.eks. under anvendelse af hydrogen over palladium-påtrækul, eller kemisk ved anvendelse af Zn/NH_4Cl , ammoniumpoly-sulphid eller Fe/HCl .

F.eks. kan 4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-oner fremstilles i henhold til følgende reaktionsskema:



hvor R^1 , R^2 , R^3 og p har de foran anførte betydninger.

Andre thieno[1,5]benzodiazepin-10-oner kan tilsvarende fremstilles via amino - ester vejen vist ovenfor.

De som udgangsmaterialer ved fremgangsmåderne anvendte thio-phener er enten kendte forbindelser, se f. eks. Chem. Berichte, 99, 94-100, (1966), J. Am. Chem. Soc., 68 2232 (1946) og hollandsk patentansøgning nr. 66 04742, eller kan fremstilles ved hjælp af konventionelle metoder ud fra kendte forbindelser. o-fluornitro-benzen-mellemprodukterne er enten kommercielt tilgængelige eller kan let fremstilles ud fra kommercielt tilgængelige stoffer.

Som foran anført har forbindelserne med formlen (I) værdifuld aktivitet på centralnervesystemet. Denne aktivitet er påvist ved ekstensiv testning i dyremodeller under anvendelse af veletablerede metoder, såsom frembringelse af katalepsi, blokering af konditioneret afværgereaktion og reversering af amfetamin-induceret stereotypiseret opførsel i rotter. Mere specielt er forbindelserne med formlen (I) og syreadditionssalte deraf kraftige centralt virkende forbindelser med neuroleptiske, sedative eller relaxerende eller anti-emetiske egenskaber. Disse egenskaber gør sammen med deres høje terapeutiske index disse værdifulde til behandling af milde nervøsitetstilfælde og visse typer psykotiske tilstande, såsom skizofreni og akut mania.

Forbindelserne med formlen (I) er effektive over et bredt dosisinterval, og den aktuelle administrerede dosis afhænger af faktorer, såsom den specielle forbindelse, der anvendes, tilstanden, der behandles, og typen og størrelse af dyr, der behandles. Den krævede dosis vil dog normalt falde inden for intervallet fra 0,1 til 20 mg/kg pr. dag, f.eks. ved behandlingen af voksne mennesker kan doser fra 0,1 til 10 mg/kg anvendes.

Forbindelserne med formlen (I) og syreadditionssaltene deraf vil normalt blive administreret oralt eller ved injektion, og til dette formål anvendes disse forbindelser og salte sædvanligvis i form af et farmaceutisk præparat. Sådanne præparater fremstilles på i og for sig kendt måde indenfor den farmaceutiske industri og omfatter sædvanligvis i det mindste en aktiv forbindelse eller farmaceutisk acceptabelt salt fremstillet ifølge opfindelsen, sammen med en farmaceutisk acceptabel bærer. Ved fremstillingen af præparaterne blandes den aktive bestanddel sædvanligvis med en bærer eller fortyndes med en bærer eller indesluttet i en bærer, som kan være i form af en kapsel, en oblatkapsel, et papir

eller en anden beholder. Når bæreren tjener som et fortyndingsmiddel, kan den være et fast, halvfast eller flydende materiale, der virker som et transportmiddel, strækkemiddel eller medium for den aktive bestanddel. Nogle eksempler på egnede bærere er lactose, dextrose, saccharose, sorbitol, mannitol, stivelser, gummi acacia, calciumphosphat, alginater, tragacanth, gelatine, sirup, methylcellulose, methyl- og propyl-hydroxybenzoat, talkum, magnesiumstearat eller mineralolie. Præparaterne kan, som det i og for sig er velkendt, formuleres, så der tilvejebringes hurtig, løbende eller forsinket frigørelse af den aktive bestanddel efter administrering til patienten.

Afhængigt af administrationsvejen kan de førnævnte præparater formuleres som tabletter, kapsler eller suspensioner til oral brug og injektionsopløsninger til parenteral brug. Fortrinsvis formuleres præparaterne på enhedsdosisform, hvor hver dosis indeholder fra 1 til 200 mg, mere sædvanligt 5 til 100 mg, af den aktive bestanddel.

De omhandlede mellemprodukter og disses fremstilling belyses nærmere i de følgende eksempler 10-16, mens fremstillingen af udgangsmaterialer til brug ved fremstillingen af de omhandlede mellemprodukter belyses nærmere i eksemplerne 1-9, og mellemprodukternes omdannelse til slutprodukter belyses nærmere i de følgende eksempler 17-24.

Eksempel 1(a) Ethyl 5-ethyl-2-(2-nitroanilin)-thiophen-3-carboxylat

Ethyl 2-amino-5-ethyl-thiophen-3-carboxylat (Ber. 99, 94-100) (40 g, 0,2 mol) i tør tetrahydrofuran (150 ml) omrørtes under nitrogen og afkøledes til -40°C . *n*-butyllithium (125 ml af 10,2% vægt/vol. opløsning i hexan, 0,2 mol) tilsattes, idet temperaturen holdtes under -30°C . Dernæst omrørtes blandingen ved -30°C i yderligere 15 minutter. Denne opløsning blæstes med nitrogen gennem et omvendt "U"-rør til en opløsning af *o*-fluor-nitrobenzen (28 g, 0,2 mol) i tør tetrahydrofuran (100 ml) der holdtes ved $15-30^{\circ}\text{C}$. Blandingen omrørtes natten over. Den resulterende blæk-blå opløsning hældtes i tre volumendele isvand, ekstraheredes med ether (3 x 500 ml), vaskedes med vand (2 x 500 ml), tørredes og inddampedes dernæst til tørhed. Den dybrøde olie opløstes i ethanol (200 ml) og afkøledes natten over. Krystaller af titelforbindelsen frafiltreredes og tørredes i vakuum ved 50°C .

OmkrySTALLISATION fra ethanol gav rent produkt med et smeltepunkt på $66-68^{\circ}\text{C}$.

(b) Ethyl 5-ethyl-2-(4-fluor-2-nitroanilin)-thiophen-3-carboxylat

Titelforbindelsen fremstilledes analogt men under anvendelse af 2,5-difluor-nitrobenzen i stedet for den i eksempel 1(a) ovenfor anvendte *o*-fluornitrobenzen, smeltepunkt 90°C (efter omkrySTALLISATION fra ethanol).

Analyse beregnet for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$:

C: 53,24; H: 4,45; N: 8,28; F: 5,61; S: 9,47

Fundet:

C: 53,45; H: 4,75; N: 8,15; F: 5,71; S: 9,75

Analogt fremstilledes under anvendelse af den i eksempel 1(a) beskrevne fremgangsmåde følgende forbindelser. I hvert tilfælde er anført den i stedet for *o*-nitrobenzenen i eksempel 1(a) anvendte nitrobenzen, smeltepunktet af titelforbindelsen sammen med omkrySTALLISATIONSOPLØSNINGSMIDDEL - anført i parentes.

(c) Ethyl 2-(3,5-difluor-2-nitroanilin)-5-ethyl-thiophen-3-carboxylat
2,4,6-trifluor-nitrobenzen, smeltepunkt $74-75^{\circ}\text{C}$ (EtOH).(d) Ethyl 5-ethyl-2-(5-fluor-2-nitroanilin)-thiophen-3-carboxylat
2,4-difluor-nitrobenzen, smeltepunkt $87-88^{\circ}\text{C}$ (EtOH).(e) Ethyl 2-(4-chlor-2-nitroanilin)-5-ethyl-thiophen-3-carboxylat
5-chlor-2-fluor-nitrobenzen, smeltepunkt $75-76,5^{\circ}\text{C}$ (EtOH).

(f) Methyl 3-(2-nitroanilin)-thiophen-2-carboxylat

Titelforbindelsen fremstilledes under anvendelse af fremgangsmåden i eksempel 1(a) men med 2-fluor-nitrobenzen og methyl 3-aminothiophen-2-carboxylat (U.K. patentskrift nr. 837.086) som udgangsmaterialer, smeltepunkt 184°C, (toluen/MeOH, 2:1).

Eksempel 2

(a) Ethyl 5-ethyl-2-(2-nitroanilin)-thiophen-3-carboxylat

o-fluornitrobenzen (56,4 g, 0,4 mol) og ethyl 2-amino-5-ethyl-thiophen-3-carboxylat (100 g, 0,5 mol) opløstes i tør dimethylsulphoxid (320 ml). Den omrørte opløsning under nitrogen opvarmedes på et oliebad. Da den indre temperatur nåede 60°C tilsattes kaliumcarbonat (55 g, 0,4 mol), og blandingen omrørtes ved 100°C, indtil gas-væske-kromatografi viste, at al o-fluornitrobenzenen var blevet forbrugt (6,5 timer). Blandingen hældtes dernæst på is-vand, gjordes sur med koncentreret saltsyre og ekstraheredes med methylenchlorid. De forenede ekstrakter vaskedes med vand, tørredes (MgSO₄) og opløsningsmidlet afdampedes til dannelse af et rødt halvfast stof, der omkrystalliseredes fra ethanol til dannelse af titelforbindelsen som et fast stof (smeltepunkt 66-68°C).

Følgende forbindelser fremstilledes analogt ved anvendelse af fremgangsmåden i eksempel 2(a). I hvert tilfælde er anført smeltepunktet af titelforbindelsen, omkrystallisationsopløsningsmidlet - anført i parentes - og udgangsmaterialerne (hvor de afviger fra de i eksempel 2(a)).

(b) Ethyl 2-(4-chlor-2-nitroanilin)-5-ethyl-thiophen-3-carboxylat
5-chlor-2-fluor-nitrobenzen, smeltepunkt 75-76°C (EtOH).

(c) Methyl 5-methyl-2-(2-nitro-4-fluoranilin)-thiophen-3-carboxylat
Methyl 2-amino-5-methyl-thiophen-3-carboxylat og 2,5-difluor-nitrobenzen, smeltepunkt 149-151°C (EtOH).

Endvidere fremstilledes følgende forbindelse ved hydrolyse af den tilsvarende ester:

(d) 5-ethyl-2-(2-nitroanilin)-thiophen-3-carboxylsyre

Ethyl 5-ethyl-2-(2-nitroanilin)-thiophen-3-carboxylat (6,0 g) opløst i ethanol (100 ml) og vand (50 ml) opvarmedes til 60°C under omrøring. Natriumhydroxid (5N, 50 ml) tilsattes dernæst, og temperaturen holdtes i 16 timer. Reaktionsblandingen afkøledes og fortyndedes med vand (500 ml), og det faste titelprodukt frafiltreredes efter syretilsætning, smeltepunkt 189-191°C (EtOAc).

Eksempel 3

3-(4-chlor-2-nitroanilin)-2,5-dihydrothiophen-4-nitril

3-cyanotetrahydrothiophen-4-on (hollandsk patentansøgning nr. 66 04742) (38,1 g, 0,25 mol) og 4-chlor-2-nitroanilin (51,8 g, 0,28 mol) opløstes i toluen under tilbagesvaling (omtrentlig 200 ml) i en 3-halset kolbe (500 ml) forsynet med et Dean og Stark apparat. Nogle få dråber bortrifluoridetherat tilsattes, og reaktionsblandingen henstod under tilbagesvaling i 4 timer, idet det dannede vand fjernedes.

Reaktionsblandingen henstod til afkøling, hvorpå et brunt fast stof udfældede og frafiltreredes. Det faste stof omkrystalliseredes fra absolut ethanol under anvendelse af aktiveret trækul som affarvningsmiddel, og det orangefarvede krystallinske faste stof, som opnåedes filtreredes fra, vaskedes med ethanol og tørredes dernæst ved 50°C under vakuum. Det således opnåede tørre faste stof var titelforbindelsen, som havde et smeltepunkt på 154-155°C.

Eksempel 4

3-(4-chlor-2-nitroanilin)-thiophen-4-nitril

3-(4-chlor-2-nitroanilin)-2,5-dihydrothiophen-4-nitril (14,09 g, 0,05 mol) opløst i xylen (150 ml) sættes til en opløsning af chloranil (12,3 g, 0,05 mol) i varm xylen (100 ml). Blandingen tilbagesvales i 2 timer. Efter afkøling afdampedes xylenen under vakuum og efterlod et rødbrunt faststof, der tritureredes med methanol til dannelse af et murstensrødt faststof. Det faste stof omkrystalliseredes fra varm methanol til dannelse af røde krystaller, der frafiltreredes, vaskedes med methanol og tørredes ved 50°C under vakuum. Det således opnåede tørrede produkt var titelforbindelsen, smeltepunkt 214°C.

Eksempel 5(a) Ethyl 2-(2-aminoanilin)-5-ethyl-thiophen-3-carboxylat

Ethyl 5-ethyl-2-(2-nitroanilin)-thiophen-3-carboxylat (20,7 g) i ethanol (150 ml) reduceredes katalytisk over 10% palladium-på-trækul (2,0 g) ved 4,2 kg/cm². Katalysatoren fjernedes ved filtrering, og opløsningsmidlet fjernedes ved destillation i vakuum. Den således opnåede titelforbindelse havde et smeltepunkt på 50-52°C (hexan).

Følgende forbindelser fremstilledes tilsvarende:

(b) Ethyl 2-(2-amino-4-fluoranilin)-5-ethyl-thiophen-3-carboxylat
smeltepunkt 82-84°C (hexan).(c) Ethyl 2-(2-amino-3,5-difluoranilin)-5-ethyl-thiophen-3-carboxylat
smeltepunkt 106°C (EtOH).(d) Ethyl 2-(2-amino-5-fluoranilin)-5-ethyl-thiophen-3-carboxylat
smeltepunkt 100-101°C (EtOH).(e) Ethyl 2-(2-amino-4-chloranilin)-5-ethyl-thiophen-3-carboxylat
smeltepunkt 119-121°C (EtOH).(f) Methyl 3-(2-aminoanilin)-thiophen-2-carboxylat
smeltepunkt 102°C.

Titelforbindelsen fremstilledes ved reduktion af methyl 3-(2-nitroanilin)-thiophen-2-carboxylat.

(g) Methyl 2-(2-amino-4-fluoranilin)-5-methyl-thiophen-3-carboxylat
smeltepunkt 116-118°C.(h) 2-(2-aminoanilin)-5-ethyl-thiophen-3-carboxylsyre
5-ethyl-2-(2-nitroanilin)-thiophen-3-carboxylsyre (8,0 g, 0,027 mol i ethanol (150 ml) reduceredes katalytisk over 10% palladium-på-trækul (900 mg) ved 4,2 kg/cm². Katalysatoren fjernedes ved filtrering, og opløsningsmidlet fjernedes ved destillation i vakuum til dannelse af titelforbindelsen.

Eksempel 6(a) Methyl 3-(2-aminoanilin)-2,5-dihydrothiophen-4-carboxylat

3-carbomethoxy tetrahydrothiophen-4-on (48,06 g, 0,3 m) og o-phenylen diamin (32,4 g, 0,3 m) opløstes i kogende ethanol (500 ml), hvortil der var tilsat nogle få dråber eddikesyre. Opløsningen opvarmedes dernæst under tilbagesvaling i en nitrogenatmosfære i 4 timer og henstod til afkøling. Det således opnåede krystallinske materiale frafiltre-redes, vaskedes med ethanol og tørredes under vakuum. Produktet omkry-stalliseredes fra absolut ethanol under anvendelse af aktiveret trækul som affarvningsmiddel, og der opnåedes en gul opløsning, hvorfra hvide nåle udkrystalliserede. Det hvide krystallinske faste stof frafiltreredes vaskedes med ethanol og tørredes under vakuum til dannelse af titel-forbindelsen, smeltepunkt 101°C.

(b) Methyl 3-(2-amino-4,5-dichloranilin)-2,5-dihydrothiophen-4-carboxylat

Titelforbindelsen, smeltepunkt 162°C opnåedes ved en fremgangsmåde der svarer til den i eksempel 6(a).

Eksempel 7(a) Methyl-3-(2-aminoanilin)thiophen-4-carboxylat

Methyl 3-(2-aminoanilin)-2,5-dihydrothiophen-4-carboxylat (25,03 g, 0,1 mol) og chloranil (24,6 g, 0,1 mol) tilbagesvaledes sammen i xylene (900 ml) i 2 timer. Dernæst afdampedes opløsningsmidlet under vakuum efterladende et mørkebrunt fast stof, der tritureredes med ethylacetat til dannelse af et lysebrunt fast stof, der frafiltreredes, vaskedes med ethylacetat og tørredes under vakuum til dannelse af titelforbin-delsen, smeltepunkt 120-122°C.

Tilsvarende fremstilledes:

(b) Methyl 3-(2-amino-4,5-dichloranilin)-thiophen-4-carboxylat
smeltepunkt 162-163°C.Eksempel 8Methyl 3-(2-aminoanilin)-thiophen-4-carboxylat

Methyl 3-(2-aminoanilin)-2,5-dihydrothiophen-4-carboxylat (2,5 g, 0,001 mol) sættes til en kolbe indeholdende palladium-på-trækul kata-lyikator (5%, 200 mg) i cyclohexen (eller norbornadien eller norbornylen) (50 ml), og reaktionsblandingen opvarmedes under tilbagesvaling med omrøring i 4 timer, idet reaktionen fulgtes ved tyndtlagskromatografi.

Dernæst afkøledes reaktionsblandingen, opløsningsmidlet afdampedes under vakuum efterladende en mørk brun olie, der søjlekromatograferedes under anvendelse af en "Florisil[®]"-kolonne og chloroform til dannelse af titelforbindelsen som et orangefarvet fast stof, smeltepunkt 120-122°C.

Eksempel 9

3-(2-aminoanilin)-2,5-dihydrothiophen-4-nitril

3-keto-4-cyanotetrahydrothiophen (80 g, 0,629 mol) og o-phenylen-diamin (68 g, 0,629 mol) opløstes ved opvarmning i 1,5 liter industriel methyleret sprit. Til opløsningen sattes iseddike (3 ml), hvorefter opløsningen opvarmedes under tilbagesvaling med mekanisk omrøring i 24 timer. Dernæst afkøledes opløsningen og filtreredes til dannelse af titelforbindelsen som et fast stof, smeltepunkt 163°C.

Eksempel 10

(a) 10-amino-7-chlor-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin

3-(4-chlor-2-nitroanilin)-thiophen-4-nitril (17,18 g, 0,06 mol) hydrogeneredes i ethanol (300 ml) og ethylacetat (100 ml) under anvendelse af en palladium/trækul katalysator (3,5 g, 10%) i en "Parr"-hydrogenator til dannelse af 3-(4-chlor-2-aminoanilin)-thiophen-4-nitril. Efter 2 timers forløb var reaktionen komplet, katalysatoren frafiltreredes, og opløsningen indampedes til tørhed under vakuum.

Det opnåede lysebrune faste stof genopløstes i absolut ethanol (100 ml) i en 3-halset kolbe (500 ml). Koncentreret saltsyre (12 ml) sattes dråbevis forsigtigt til den omrørte opløsning. Dernæst lod man den alkoholiske opløsning tilbagesvale i ca. 24 timer. Natriumhydroxid-opløsning (10%, 60 ml) tilsattes dernæst dråbevis til den afkølede opløsning, indtil opløsningen var let basisk. Under tilsætningen dannedes et bundfald af titelforbindelsen, som frafiltreredes til dannelse af et lysegult/brunt fast stof, der vaskedes med vand og tørredes ved 50°C under vakuum, smeltepunkt 239-240°C.

Tilsvarende fremstilledes:

(b) 10-amino-7-methylthio-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin
smeltepunkt 195-7°C.

Eksempel 11(a) 10-amino-4H-1,3-dihydrothieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin,hydrochlorid

3-(2-aminoanilin)-2,5-dihydrothiophen-4-nitril (84,5 g, 0,39 mol) suspenderedes ved mekanisk omrøring i varm industriel methyleret sprit (1,5 liter). Koncentreret saltsyre (57 ml, 0,66 mol) tilsattes dråbevis, opløsningen omrørtes ved tilbagesvalingstemperatur i 1 time, afkøledes dernæst, og det således opnåede faste stof filtreredes, vaskedes med en smule industriel methyleret sprit, benzin (40-60°C) og tørredes ved 50°C under vakuum. Den således opnåede titelforbindelse havde et smeltepunkt på 292°C (dekomp.).

(b) 10-amino-4H-1,3-dihydrothieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin

Hydrochloridet fra (a) ovenfor (54,5 g) suspenderedes i 1 liter chloroform med mekanisk omrøring og 500 ml 10% vægt/vægt natriumhydroxid tilsattes i en portion. Suspensionen omrørtes i 2 timer, hvorpå titelforbindelsen opnåedes som et hvidt fast stof. Dette frafiltreredes, vaskedes med vand, ethanol, ether og tørredes under vakuum til dannelse af den frie base, smeltepunkt 240-250°C (dekomp.).

(c) 9,10-dihydro-4H-dihydro-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on

Methyl 3-(2-aminoanilin)-2,5-dihydrothiophen-4-carboxylat (0,5 g, 0,002 mol) i tør DMSO (2 ml) sattes til en opløsning af 50% vægt/vægt natriumhydrid/oliesuspension (300 mg) i tør DMSO ved 90°C under nitrogen. Da luftdannelsen var ophørt, omrørtes opløsningen i 2 timer, og hældtes på 300 ml is/saltvand. Opløsningen ekstraheredes dernæst over i ethylacetat, ekstrakten tørredes med magnesiumsulfat, filtreredes og indampedes til en lille portion. Ether sattes til suspensionen, og denne filtreredes. Filtratet indampedes til tørhed, og tritureredes med chloroform til dannelse af titelforbindelsen som et fast stof, smeltepunkt 210°C (dekomp.).

Eksempel 12(a) 10-amino-4H-1,3-dihydrothieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin

3-cyanotetrahydrothiophen-4-on (80 g, 0,629 mol) og *o*-phenylen-diamin (68 g, 0,629 mol) opløstes i 1,5 liter industriel methyleret sprit ved opvarmning under tilbagesvaling med omrøring, hvorefter eddikesyre (3 ml) tilsattes, og blandingen opvarmedes under tilbagesvaling og omrøring i 5 timer. Til den afkølede opløsning sættes forsigtigt koncentreret saltsyre (92 ml, 1,08 mol) med omrøring. Dernæst opvarmedes opløsningen under tilbagesvaling i 1 time, og til den afkølede omrørte opløsning af hydrochlorid sættes 10% vægt/vægt natriumhydroxid (500 ml) dråbevis, idet temperaturen holdtes under 40°C. Dernæst omrørtes opløsningen i 1 time. Det faste stof frafiltreredes, vaskedes med vand, ethanol, acetone, ether, tørredes under vakuum. Det tørrede produkt, som var titelforbindelsen, havde et smeltepunkt på 230-240°C (dekomp.).

(b) 10-amino-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin

10-amino-4H-1,3-dihydrothieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin (43 g, 0,198 mol) suspenderedes med mekanisk omrøring i kogende xylen (1 liter). Hertil sættes chloranil (49 g), idet suspensionen omrørtes ved tilbagesvalingstemperatur i 2-6 timer, og den henstod dernæst natten over ved stuetemperatur. Suspensionen filtreredes dernæst, og det faste stof vaskedes med xylen, indtil vaskevæskerne var farveløse. Det tørredes dernæst på en filtertragt. Det tørrede sorte faste stof, som herved opnåedes, suspenderedes i varmt vand (200 ml) og 5M saltsyre (36 ml) tilsattes til dannelse af en rød opløsning, der kogtes i 10 minutter.

Dernæst filtreredes opløsningen, og den tilbageblevne tjære ekstraheredes med yderligere 36 ml 5M HCl i vand (200 ml) og filtreredes igen. De opsamlede varme filtrater sættes dråbevis til en is-afkølet opløsning af natriumhydroxid (14,4 g, 0,36 mol) i vand (100 ml) med en sådan hastighed, at temperaturen ikke oversteg 40°C. Opløsningen omrørtes i 1 time, filtreredes, det faste stof vaskedes med vand, tørredes under vakuum ved 50°C. Den tørrede titelforbindelse, som herved opnåedes, havde et smeltepunkt på 190°C (dekomp.).

Eksempel 13(a) 9,10-dihydro-2-ethyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on

Natriummethylsulphinyllcarbanion udvikledes ved omrøring af natriumhydrid (7,2 g, 0,15 mol) i tør dimethylsulphoxid (100 ml) ved 70°C, indtil gasudvikling ophørte. Ethyl 2-(2-aminoanilin)-5-ethyl-thiophen-3-carboxylat (14,5 g, 0,05 mol) i tør dimethylsulphoxid (50 ml) tilsattes og omrørtes i 15 minutter. Blandingen hældtes på is-vand (600

ml) og omrørtes i 15 minutter. Det faste stof frafiltreredes, vaskedes grundigt med vand, tørredes, vaskedes med carbontetrachlorid og tørredes i vakuum ved 60°C. Det tørrede produkt, som var titelforbindelsen, havde et smeltepunkt på 218-220°C (CHCl₃).

(b) 2-ethyl-7-fluor-9,10-dihydro-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on

Titelforbindelsen, smeltepunkt 210-212°C, fremstilledes tilsvarende ud fra ethyl 2-(2-amino-4-fluoranilin)-5-ethyl-thiophen-3-carboxylat. Titelforbindelsen omkrystalliseredes fra ethanol.

Følgende forbindelser fremstilledes tilsvarende under anvendelse af fremgangsmåden i eksempel 13(a). I hvert tilfælde er anført udgangsthienophenmaterialer, smeltepunktet af titelforbindelse, og omkrystallisationsopløsningsmidlet.

(c) 6,8-difluor-9,10-dihydro-2-ethyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on

Ethyl 2-(2-amino-3,5-difluoranilin)-5-ethyl-thiophen-3-carboxylat, smeltepunkt 230-232°C (CHCl₃).

(d) 9,10-dihydro-2-ethyl-6-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on

Ethyl 2-(2-amino-5-fluoranilin)-5-ethyl-thiophen-3-carboxylat, smeltepunkt 255-257°C (EtOAc).

(e) 7-chlor-9,10-dihydro-2-ethyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on

Ethyl 2-(2-amino-4-chloranilin)-5-ethyl-thiophen-3-carboxylat, smeltepunkt 216-218°C (EtOAc).

(f) 9,10-dihydro-2-ethyl-6-methyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on

Ethyl-2-(2-amino-5-methylanilino)-5-ethyl-thiophen-3-carboxylat, smeltepunkt 205-207°C (EtOAc).

(g) 9,10-dihydro-7-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on

Ethyl 2-(2-amino-4-fluoranilin)-thiophen-3-carboxylat, smeltepunkt 235-240°C (CCl₄/hexan).

- (h) 6,7-difluor-9,10-dihydro-2-ethyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on
Ethyl 5-ethyl-2-(4,5-difluor-2-nitroanilin)-thiophen-3-carboxylat, smeltepunkt 290°C .
- (i) 9,10-dihydro-7-fluor-2-methyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on
smeltepunkt $250-252^{\circ}\text{C}$ (EtOAc).
- (j) 9,10-dihydro-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin-10-on
Methyl 3-(2-aminoanilin)-thiophen-2-carboxylat, smeltepunkt 226°C (CCl_4).
- (k) 9,10-dihydro-7-fluor-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin-10-on
Methyl 3-(2-amino-4-fluoranilin)-thiophen-2-carboxylat, smeltepunkt $225-230^{\circ}\text{C}$ (EtOAc).
- (l) 7-chlor-9,10-dihydro-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin-10-on
Methyl 3-(2-amino-4-chloranilin)-thiophen-2-carboxylat, smeltepunkt $255-256^{\circ}\text{C}$ (EtOAc).
- (m) 9,10-dihydro-4H-[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on
smeltepunkt $233-234^{\circ}\text{C}$.
- (n) 9,10-dihydro-7-fluor-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on
smeltepunkt 238°C (dekomp.).
- (o) 6,7-dichlor-9,10-dihydro-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on
smeltepunkt $284-287^{\circ}\text{C}$.

Endvidere fremstilledes følgende udgangsforbindelse:

- (p) 2-ethyl-9,10-dihydro-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on
5-ethyl-2-(2-aminoanilin)-thiophen-3-carboxylsyre opløstes i tetrahydrofuran (destilleret fra lithiumaluminiumhydrid) (200 ml) og fast dicyclohexylcarbodiimid (5,7 g, 0,027 mol) tilsattes. Blandingen omrørtes under en nitrogenatmosfære i 16 timer, og den således dannede opløsning filtreredes og inddampedes til tørhed. Remanensen kogtes i carbontetrachlorid og henstod til krystallisation til dannelse af titel-forbindelsen, smeltepunkt $218-220^{\circ}\text{C}$ (CHCl_3).

Eksempel 14(a) 7-chlor-9,10-dihydro-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on

10-amino-7-chlor-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin (4 g, 0,15 mol) opløstes i minimum af vand (100 ml), hvortil sattes kaliumcarbonat (13,0 g) i vand (20 ml). Absolut ethanol (40 ml) tilsattes dernæst til genopløsning af amidinen, og reaktionsblandingen tilbagesvales mildt i 17 timer, idet ethanolen under periodens sidste time langsomt afdestilleredes.

Dernæst henstod reaktionsblandingen til afkøling, og koncentreret saltsyre sattes dråbevis til opløsningen i nærværelse af ethylacetat, indtil opløsningen var let sur. Den vandige fase ekstraheredes med ethylacetat, tørredes over MgSO_4 , og de samlede ekstrakter inddampedes til tørhed under vakuum, hvorved titelforbindelsen opnåedes som et lysebrunt fast stof. Det faste stof tritureredes med ether, filtreredes og tørredes ved 50°C under vakuum til dannelse af et gult fast stof, smeltepunkt $212-213^\circ\text{C}$.

Under anvendelse af den hydrolytiske procedure i eksempel 14 (a) fremstilledes følgende yderligere amider:

(b) 9,10-dihydro-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on

smeltepunkt 234°C (dekomp.).

(c) 9,10-dihydro-2-ethyl-7-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on

smeltepunkt 211°C .

Eksempel 159,10-dihydro-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on

9,10-dihydro-4H-1,3-dihydrothieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on (0,33 g) omrørtes i cyclohexen (norbornadien eller norbornylen) ved tilbagesvalingstemperaturer i nærværelse af en palladium-på-trækul katalysator (0,1 g, 5%), idet reaktionen fulgtes ved tyndtlagskromatografiske målinger.

Dernæst afkøledes reaktionsblandingen, opløsningsmidlet afdampedes under vakuum efterladende et mørkebrunt fast stof, der søjlekromatograferedes under anvendelse af en "Florisil[®]"-kolonne og 5% methanol i chloroform til dannelse af titelforbindelsen som et lysegult fast stof, smeltepunkt $230-232^\circ\text{C}$.

Eksempel 16(a) 9,10-dihydro-2-ethyl-7-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-thion

9,10-dihydro-2-ethyl-7-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on (20 g, 0,076 mol) sættes til en omrørt opløsning af phosphor-pentasulfid (17 g, 0,076 mol) i tør pyridin (400 ml). Opløsningen omrørtes ved mild tilbagesvaling i 1,5 time, hældtes på is-vand, omrørtes i 1 time, filtreredes, vaskedes med koldt vand og tørredes. OmkrySTALLISATION fra EtOH/vand gav titelforbindelsen som bronzefarvede plader, smeltepunkt 203-206°C.

(b) 9,10-dihydro-2-ethyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-thion

Titelforbindelsen fremstilledes tilsvarende under anvendelse af fremgangsmåden fra eksempel 16 (a) med 9,10-dihydro-2-ethyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on som udgangsmateriale, smeltepunkt 233-236°C (EtOH-H₂O).

(c) 9,10-dihydro-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-thion
smeltepunkt 221°C.

Eksempel 17(a) 2-ethyl-6-fluor-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepin

9,10-dihydro-2-ethyl-6-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on (0,5 g), phosphoroxychlorid (4 ml) og N,N-dimethylanilin (0,15 ml) tilbagesvales i 3 timer. Reaktionsblandingen indampedes i vakuum, og remanensen indampedes yderligere to gange med xylene. Det rå iminoklorid opløstes i absolut dioxan (1 ml) og N-methylpiperazin (3 ml) tilsattes. Reaktionsblandingen tilbagesvales i 4 timer og indampedes dernæst til tørhed i vakuum. Remanensen deltes mellem vandig ammoniak og ether, og etherfasen ekstraheredes med 1N HCl. Produktet udfældedes ved tilsætning af 0,88 ammoniak og ekstraheredes i ether, vaskedes med vand, tørredes (MgSO_4) og indampedes i vakuum, smeltepunkt $175-177^\circ\text{C}$ (EtOAc/hexan).

Tilsvarende fremstilledes:

(b) 2-ethyl-7-fluor-10-(1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin

smeltepunkt $138-140^\circ\text{C}$ (CCl_4 /hexan)

Eksempel 18(a) 2-ethyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin

9,10-dihydro-2-ethyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on (2,4 g, 0,01 mol) suspenderedes i N-methylpiperazin (10 ml). Titaniumtetrachlorid (1,2 ml, 0,011 mol) i tør anisol (5 ml) tilsattes, og blandingen omrørtes og opvarmedes ved 120°C i 2 timer. Reaktionsblandingen hældtes på is-vand og rystedes, indtil et gråligvidt bundfald dannedes. Suspensionen ekstraheredes med methylenchlorid, indtil der ikke fjernedes yderligere gul farve. De forenede ekstrakter vaskedes med vand, tørredes (MgSO_4) og indampedes i vakuum til dannelse af titelforbindelsen som et gult fast stof. Dette faste stof tritureredes med ether, filtreredes og omkrystalliseredes fra hexan, smeltepunkt $195-197^\circ\text{C}$.

Dernæst omdannedes den frie base til maleatsaltet, smeltepunkt $186-188^\circ\text{C}$ (ethanol/ether).

(b) 2-ethyl-7-fluor-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin

Titelforbindelsen, smeltepunkt $161-163^\circ\text{C}$ (hexan) fremstilledes

ved anvendelse af en med den i eksempel 18(a) analog fremgangsmåde ud fra 9,10-dihydro-2-ethyl-7-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

Analyse beregnet for $C_{18}H_{21}FN_4S$:

C, 62,76; H, 6,14; N, 16,26; F, 5,51; S, 9,30%.

Fundet:

C, 62,99; H, 5,87; N, 16,06; F, 5,67; S, 9,32%.

Den frie base omdannedes til maleatsaltet, smeltepunkt 125-127°C (ethanol-ether).

Analyse beregnet for $C_{22}H_{25}FN_4O_4S$:

C, 57,37; H, 5,47; N, 12,16; F, 4,12; S, 6,96%

Fundet:

C, 57,53; H, 5,54; N, 11,99; F, 4,16; S, 6,93%

De følgende benzodiazepiner fremstilledes analogt under anvendelse af fremgangsmåden i eksempel 18(a). Materialet, som eventuelt er angivet under overskriften, er amid-mellemproduktet, smeltepunktet gælder for titelforbindelsen, og omkrystallisationsopløsningsmidlet er eventuelt anført i parentes.

(c) 6,8-difluor-2-ethyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin

6,8-difluor-9,10-dihydro-2-ethyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on, smeltepunkt 243-246°C (CCl₄/hexan), maleatsalt, smeltepunkt 122-4°C (EtOH/Et₂O).

(d) 7-chlor-2-ethyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin

7-chlor-9,10-dihydro-2-ethyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on, smeltepunkt 235-240°C, maleatsalt, smeltepunkt 119-121°C (EtOH/Et₂O).

(e) 2-ethyl-6-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin

Titelforbindelsen fremstilledes tilsvarende under anvendelse af

9,10-dihydro-2-ethyl-6-methyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
smeltepunkt 177-179°C (CH₂Cl₂/hexan).

(f) 7-fluor-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzo-
diazepin

9,10-dihydro-7-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
smeltepunkt 228-230°C (CH₂Cl₂/hexan).

(g) 7-fluor-2-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b]-
[1,5]benzodiazepin

7-fluor-2-methyl-9,10-dihydro-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-
10-on, smeltepunkt 160-165°C (dek.) (EtOAc/hexan).

(h) 10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin

9,10-dihydro-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin-10-on, smeltepunkt
202-206°C (CCl₄).

(i) 7-fluor-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzo-
diazepin

7-fluor-9,10-dihydro-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
smeltepunkt 206-208°C.

(j) 7-chlor-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzo-
diazepin

7-chlor-9,10-dihydro-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
smeltepunkt 225-226°C (CHCl₃).

(k) 7-chlor-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzo-
diazepin

7-chlor-9,10-dihydro-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
smeltepunkt 169-170°C.

(l) 10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin
smeltepunkt 200-201°C.

(m) 7-fluor-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzo-
diazepin

smeltepunkt 190,5 - 191,5°C.

- (n) 6,7-dichlor-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[3,4-b][1,5]-benzodiazepin
smeltepunkt 200-202°C.
- (o) 6,7-difluor-2-ethyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b]-[1,5]benzodiazepin, smeltepunkt 172°C (CCl₄/hexan).

Eksempel 19

10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin

4H-2,5-dihydrothieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on (10 g) i tør anisol (5 ml) opvarmedes med omrøring i nærværelse af titaniumtetrachlorid (0,04 ml) og N-methylpiperazin til 120°C for at bevirke aromatisering efterfulgt af kondensation. Reaktionsblandingen afkøledes efter 1 1/2 times forløb, rystedes med ethylacetat, som man lod løbe fra, og inddampedes til tørhed ved 70°C under reduceret tryk. Det faste stof søjlekromatograferedes ned af en "Florisil[®]"-kolonne under anvendelse af 5% methanol i chloroform. De opsamlede fraktioner gav efter indampning til tørhed titelforbindelsen som et gult fast stof, smeltepunkt 200-201°C.

Eksempel 20

10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin

10-amino-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin (215 mg) i anisol (1 ml) behandlede med N-methylpiperazin (2,5 ml) ved stuetemperatur under nitrogen. Titaniumtetrachlorid (0,12 ml) i anisol (1 ml) sættes til den omrørte blanding ved stuetemperatur. Blandingen under nitrogen opvarmedes til 110°C og omrørtes natten over.

Den resulterende blanding afkøledes, hældtes i vand, gjordes basisk med fortyndet natriumhydroxidopløsning og rystedes med chloroform. Det organiske opløsningsmiddel ekstraheredes, vaskedes med vand, tørredes og inddampedes til en olie under vakuum. Det ønskede produkt isoleredes via søjlekromatografi under anvendelse af en kiselsyre-kolonne med 5% methanol i chloroform til dannelse af titelforbindelsen som et lysegult fast stof, smeltepunkt 200-201°C.

Eksempel 21(a) 10-(4-carboethoxy-1-piperaziny1)-2-ethyl-7-fluor-4H-thieno[2,3-b]-[1,5]benzodiazepin

En suspension af 9,10-dihydro-2-ethyl-7-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepin-10-on (2,6 g, 0,01 mol) i en blanding af anisol (5 ml), toluen (10 ml) og ethyl-N-piperazino-carboxylat (9,6 g, 0,06 mol) behandlede med en opløsning af titaniumtetrachlorid (1,2 ml, 0,011 mol) i tør anisol (5 ml) og toluen (10 ml). Blandingen tilbagesvales i 3 timer og hældtes i is-vand (200 ml). Det vandige materiale ekstraheredes med methylenchlorid, vaskedes med vand, tørredes (MgSO_4) og inddampe- des til en gummi (5 g). Triturering med ether gav titelforbindelsen som et gult fast stof, smeltepunkt $149-151^\circ\text{C}$ ($\text{EtOH}/\text{Et}_2\text{O}$).

Tilsvarende fremstilledes:

(b) 10-(4-carboethoxy-1-piperaziny1)-2-ethyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepin

smeltepunkt 169°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CCl}_4/\text{n-hexan}$).

(c) 10-(4-carboethoxy-1-piperaziny1)-7-chlor-2-ethyl-4H-thieno[2,3-b]-[1,5]benzodiazepin

smeltepunkt $155-158^\circ\text{C}$ ($\text{EtOAc}/\text{hexan}$).

Titelforbindelsen fremstilledes tilsvarende under anvendelse af 7-chlor-9,10-dihydro-2-ethyl-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on, smeltepunkt $155-158^\circ\text{C}$ ($\text{EtOAc}/\text{hexan}$).

(d) 10-(4-carboethoxy-1-piperaziny1)-2-ethyl-6-fluor-4H-thieno[2,3-b]-[1,5]benzodiazepin

smeltepunkt $176-178^\circ\text{C}$ ($\text{EtOAc}/\text{hexan}$).

(e) 10-(4-carboethoxy-1-piperaziny1)-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin

smeltepunkt 166°C (CHCl_3).

(f) 10-(4-carboethoxy-1-piperaziny1)-7-fluor-4-H-thieno[3,2-b][1,5]-benzodiazepin

smeltepunkt $162-164^\circ\text{C}$ (EtOAc).

(g) 10-(4-carboethoxy-1-piperaziny1)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin

smeltepunkt $186-187^\circ\text{C}$

- (h) 10-(4-carboethoxy-1-piperaziny1)-7-fluor-4H-thieno[3,4-b][1,5]-benzodiazepin
smeltepunkt 197-199°C.
- (i) 10-(4-carboethoxy-1-piperaziny1)-6,7-dichlor-4H-thieno[3,4-b][1,5]-benzodiazepin
smeltepunkt 213-214°C.
- (j) 10-(4-carboethoxy-1-piperaziny1)-7-chlor-4H-thieno[3,4-b][1,5]-benzodiazepin
smeltepunkt 195-196°C.

Eksempel 22

- (a) 2-ethyl-7-fluor-10-(1-piperaziny1)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin
10-(4-carboethoxy-1-piperaziny1)-2-ethyl-7-fluor-4H-thieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepin (1,0 g) og kaliumhydroxidtabletter (6,0 g) i 96% ethanol (50 ml) tilbagesvales i 16 timer. Den resulterende suspension indampedes til tørhed og skiltes mellem vand og chloroform. Chloroformlaget vaskedes med vand, tørredes (MgSO_4) og indampedes til dannelse af titelforbindelsen som et gult fast stof, smeltepunkt 138-140°C (CCl_4 /hexan).

Følgende benzodiazepiner fremstilledes analogt:

- (b) 2-ethyl-10-(1-piperaziny1)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin
smeltepunkt 170-171°C (EtOAc/hexan).
- (c) 7-chlor-2-ethyl-10-(1-piperaziny1)-4-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin
smeltepunkt 167-169°C
- (d) 10-(1-piperaziny1)-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin
smeltepunkt 203-206°C (EtOAc).
- (e) 7-fluor-10-(1-piperaziny1)-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin
smeltepunkt 165-167°C (CCl_4)
- (f) 10-(1-piperaziny1)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin
smeltepunkt 233-235°C.

- (g) 7-fluor-10-(1-piperaziny1)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin
smeltepunkt 192-193°C.
- (h) 6,7-dichlor-10-(1-piperaziny1)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin
smeltepunkt 213-214°C.
- (i) 7-chlor-10-(1-piperaziny1)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin
smeltepunkt 178-179°C.

Eksempel 23

- (a) 10-(4-benzyl-1-piperaziny1)-2-ethyl-4H-thieno[2,3-b]-
[1,5]benzodiazepin

2-ethyl-10-(1-piperaziny1)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin
(1,0 g) benzylbromid (0,40 g) og triethylamin (0,73 g) i 90% ethanol
(25 ml) tilbagesvales i 15 timer. Reaktionsblandingen indampedes til
tørhed og skiltes mellem vand og methylenchlorid. De organiske eks-
trakter vaskedes med vand, tørredes (MgSO_4) og indampedes i vakuum
til dannelse af titelforbindelsen som et fast stof, smp. 79-80°C
ved omkrystallisation fra CH_2Cl_2 /hexan.

Følgende forbindelser fremstilledes analogt: .

- (b) 10-(4 -benzyl-1 -piperaziny1)-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin
smeltepunkt 198-200°C (EtOAc).
- (c) 7-fluor-10-(4 -benzyl-1 -piperaziny1)-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzo-
diazepin
smeltepunkt 180-182°C (CHCl_3).
- (d) 10-(4-benzyl-1-piperaziny1)-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin
smeltepunkt 221-222,5°C.
- (e) 10-(4-benzyl-1-piperaziny1)-2-ethyl-7-fluor-4H-thieno[2,3-b]-
[1,5]-benzodiazepin
Smeltepunkt (di HCl-salt) 265-270°C (EtOH/Et₂O).

Eksempel 24

- (a) 2-ethyl-7-fluor-10-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin

2-ethyl-7-fluor-10-(1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin (1,65 g, 0,005 mol) og ethylenbromhydrin (1,25 g, 0,01 mol) i 90% ethanol (150 ml) og triethylamin (2,02 g, 0,02 mol) tilbagesvales under en nitrogenatmosfære i 16 timer. Reaktionsblandingen indampedes til tørhed, deltes mellem vand og methylenchlorid, methylenchlorid-ekstrakten vaskedes med vand, tørredes (MgSO_4) og indampedes til tørhed, hvilket gav titelforbindelsen som et fast stof, smeltepunkt $173-175^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2 /hexan).

Tilsvarende fremstilledes:

- (b) 7-fluor-10-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin
smeltepunkt $205-210^\circ\text{C}$ (CHCl_3).

- (c) 2-ethyl-7-fluor-10-[4-(3-hydroxypropyl)-1-piperazinyl]-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin
smeltepunkt $145-148^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2 /hexan).

- (d) 2-ethyl-10-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin
smeltepunkt $175-176^\circ\text{C}$ (EtOAc/hexan).

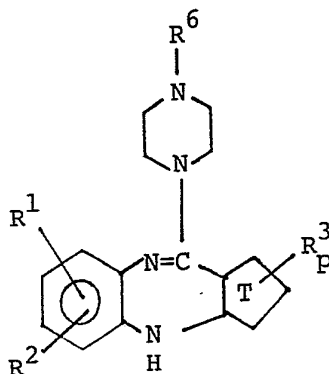
- (e) 10-[4-(3-hydroxypropyl)-1-piperazinyl]-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin
smeltepunkt $172-173^\circ\text{C}$ (EtOAc/hexan).

- (f) 7-fluor-10-[4'-(3-hydroxypropyl)-1'-piperazinyl]-4H-thieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin
smeltepunkt $138-140^\circ\text{C}$ (CHCl_3).

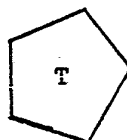
- (g) 10-[4-(3-hydroxypropyl)-1-piperazinyl]-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin
smeltepunkt 184°C .

PATENTKRAV

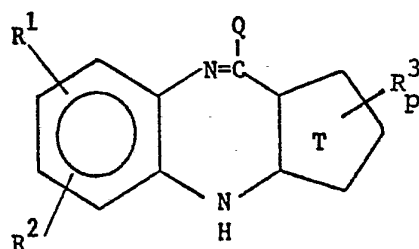
1. Thieno[1,5]benzodiazepinforbindelser til anvendelse som mellemprodukter til fremstilling af thieno[1,5]benzodiazepinforbindelser med den almene formel:



eller syreadditionssalte deraf, hvori R^1 og R^2 hver for sig betegner hydrogen, halogen, C_{1-4} alkyl eller C_{1-4} alkylthio, R^6 betegner hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} carbalkoxy eller $-(CH_2)_nOH$, hvori n betegner 2 eller 3, eller benzyl, og hvori gruppen



betegner en til diazepinkernen kondenseret thiophenring, R^3 betegner C_{1-4} alkyl, og p er 0, 1 eller 2, KENDETEGNET ved, at de har den almene formel (V)



(V)

hvor R^1 , R^2 , R^3 , p og gruppen  har de ovenfor anførte betydninger, og hvor Q betegner hydroxyl, thiol, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, halogen eller amino.

2. Thieno[1,5]benzodiazepinforbindelser ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at Q betegner hydroxy eller thiol.

Fremdragne publikationer:
