



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 64161

C (45) Patenti on myöntöön 17.10.1983
Patentti 64161

(51) Kv.kk./Int.Cl.³ C 07 D 498/04 // C 07 D 495/04

SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansöknin	761914
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	01.07.76
(23) Alkuperä — Giltighetsdag	01.07.76
(41) Tulut julkisiksi — Blivit offentlig	17.01.77
(44) Nähtävöskäytön ja kuuljulkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	30.06.83
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	16.07.75

Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken
Tyskland(DE) P 2531677.2

(71) C.H. Boehringer Sohn, D-6507 Ingelheim am Rhein, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)

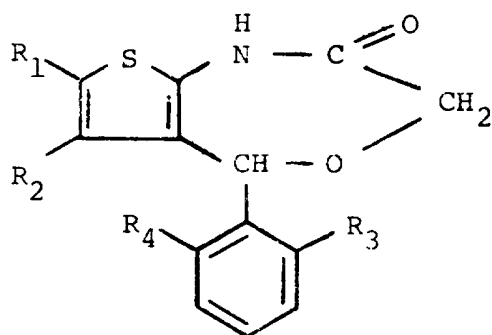
(72) Karl-Heinz Weber, Gau-Algesheim, Adolf Langbein, Ingelheim/Rhein, Adolf Bauer, Ingelheim/Rhein, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)

(74) Leitzinger Oy

(54) Uudet substituoidut 5-fenyyli-tieno-[2,3-e]-1,4-oksatsepinon-(1)-it, jotka ovat välituotteita valmistettaessa farmakologisesti arvokasta 6-fenyyli-4H-s-triazolo-[3,4-c]-tieno-[2,3-e]-diatsepiinia sekä menetelmä niiden valmistamiseksi - Nya substituerade 5-fenyl-tieno-[2,3-e]-1,4-oxazepinon-(1)-er, som är mellanprodukter vid framställning av farmakologiskt värdefull 6-fenyl-4H-s-triazolo-[3,4-c]-tieno-[2,3-e]-1,4-diazepin samt förfarande för deras framställning

Keksinnön kohteena on uudet substituoidut 5-fenyyli-tieno-[2,3-e]-1,4-oksatsepinon-(1)-it, jotka ovat välituotteita valmistettaessa farmakologisesti arvokasta 6-fenyyli-4H-s-triazolo-[3,4-c]-tieno-[2,3-e]-1,4-diatsepiinia sekä menetelmä näiden uusien yhdisteiden valmistamiseksi.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on kaava I



(I)

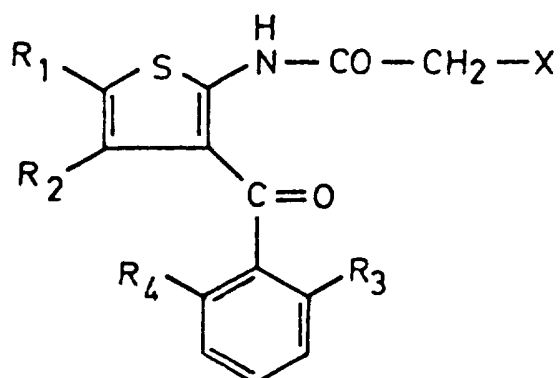
jossa R₁ on vety, halogeeni tai alempi alkyyli, jossa on 1-2 hiiliatomia,

R_2 on vety tai muodostaa

R_1 :n kanssa alkyyliketjun muodostaman 6-jäsenisen renkaan, ja R_3 ja R_4 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat vetyä, fluoria, klooria tai bromia.

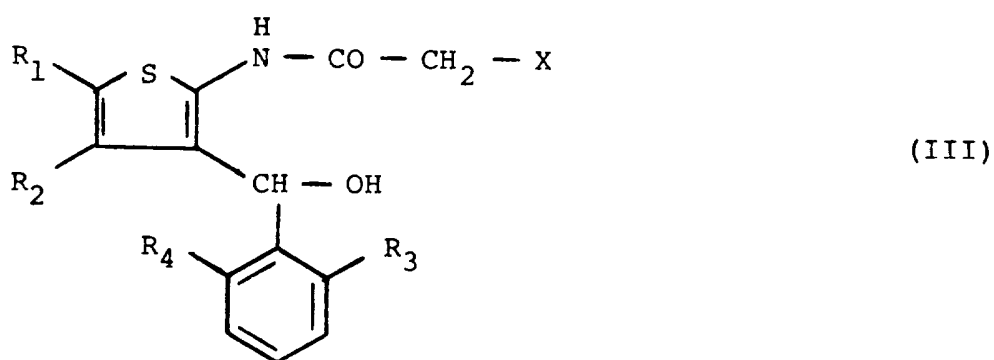
Tavanomainen tapa valmistaa tieno-triatsoololi-diatsepiinia on käyttää lähtöaineena 2-halogeeniasetyyli-amino-3-bentsoyyli-tiofeenia. Tässä menetelmässä valmistetaan ensiksi vastaava amiini, tämän jälkeen rengas suljetaan diatsepiiniksi, karbonyylifunktio aktivoidaan yhdiste saatetaan reagoimaan hydratsiinijohdannaisen kanssa lopputuotteeksi (DAS 24 10 030). Vaikkakin tässä synteessissä on kaksi vaihetta vähemmän kuin esillä olevan keksinnön mukaisessa menetelmässä saadaan kuitenkin viimeksimainitulla menetelmällä lähes kaksi kertaa niin suuri saanto kuin tunnetuilla menetelmillä. Nyt on yllättäen havaittu, että mikäli renkaan sulkeminen tapahtuu oksatsepiinimolekyyliissä saadaan ilmeisesti steriilisistä syistä, reaktio etenemään spontaanisesti ja lähes kvantitatiivisesti, kun taas vastaava reaktio diatsepiinimolekyyliissä vaatii pidemmän käsittelyn, useimmiten kuumentuen. Uudella menetelmällä saadaan näin lähes kaksi kertaa suurempi saanto kuin tunnetuilla menetelmillä.

Uusia yleiskaavan I mukaisia tieno-1,4-oksatsepiineja voidaan keksinnön mukaisesti saada siten, että yleiskaavan II mukainen yhdiste



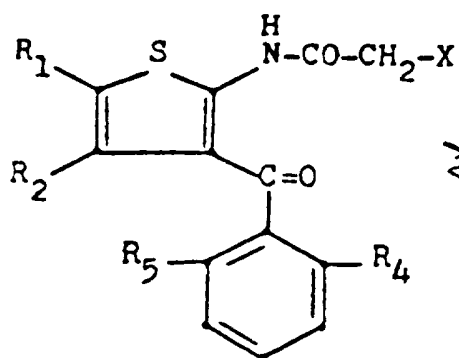
(II)

jossa ryhmät $R_1 - R_4$ tarkoittavat samaa kuin edellä, ja X on halogeeniatomi, pelkistetään natriumboorihydridillä dimetyyli-formamidissa tai dimetyyliasetamidissa lämpötiloissa välillä 0 ja $+10^{\circ}\text{C}$ kaavan III mukaiseksi vastaavaksi karbinoliksi

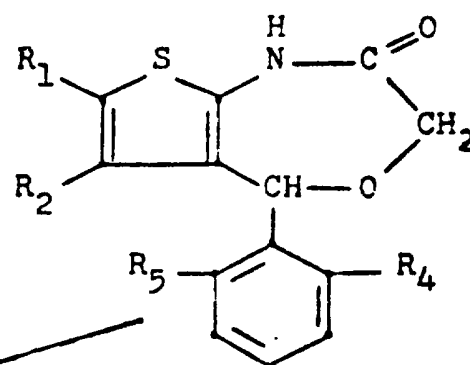
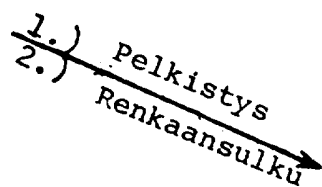


jossa ryhmät $R_1 - R_4$ ja X tarkoittavat samaa kuin edellä ja karbinoli käsitellään sopivien renkaansulkemisaineiden, kuten natriumisopropylaatin tai natrium-t-butylaatin kanssa. Yllättäen tällöin ei tapahtu tuskin lainkaan ryhmän X reduktiivista lohkeamista tai ryhmän $- \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{X}$ hydrolyyttistä lohkeamista, kun taas muissa liuottimissa, esimerkiksi alemmassa alkoholissa, lohkeamisreaktiot voittavat karbinolin muodostumisen.

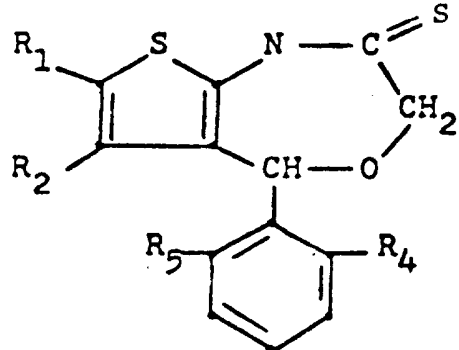
Seuraava reaktiokaavio kuvaa keksinnön mukaisten välituotteiden käyttöä tunnettujen lääkeainena käyttökelpoista 4H-s-triatso-**[3,4-c]**-tieno-**[2,3-e]**-1,4-diatsepiinien valmistuksessa.



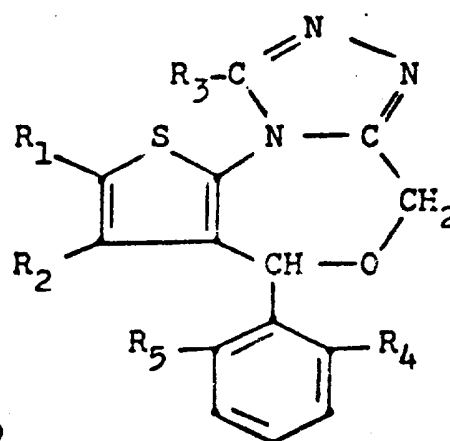
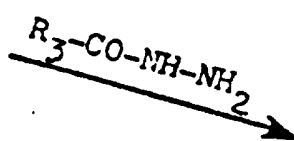
II



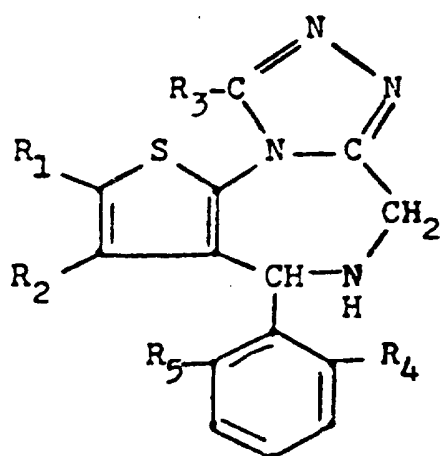
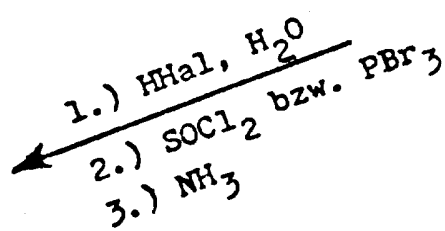
I



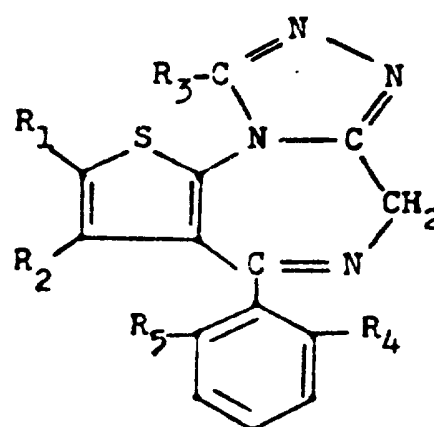
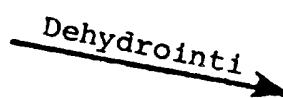
IV



V



VI



VII

Kiertotie kaavan I mukaisen aminoketonin funktionaalisen johdannaisen kautta osoittautui oheisessa tapauksessa välttämättömäksi, koska yllättäen osoittautui, että päinvastoin kuin helposti pelkistyvät 2-aminobentsofenonit (kts. esimerkiksi DOS 15 45 639) vastaavia 2-aminobentsoyylitiofeenejä ei voi pelkistää suoraan karbinoleiksi.

Edellä kuvatulla tavalla saadut karbinolit III ovat päinvastoin kuin hydrolyysiarat ketoniyhdisteet II yllättäen erittäin stabiileja alkaleita vastaan. Tämä seikka on edellytyksenä niille korkeille saannoille, joita saadaan kuvatussa natriumboorihydridipelkistyksessä.

Pelkistämiseen liittyvä karbinolin III renkaan sulkeminen kaavan I mukaiseksi oksatsepiiniksi suoritetaan sopivalla alkali-alkoholaa-tilla tai natriumhydridillä; renkaan sulkemiseen käytetään parhaiten natriumisopropylaattia ja natrium-t-butylaattia. Liuottimina voidaan käyttää alkoholeja, tetrahydrofuraania, dioksaania, dimetyyli-formamidia tai inerttejä liuottimia, kuten bentseenejä ja sen homologeja. Reaktiolämpötila riippuu kulloinkin käytetystä lähtöaineesta ja on 0°C ja kulloinkin käytetyn liuottimen kiehumislämpötilan välillä.

Yleiskaavan II mukaiset lähtöaineet ovat tunnettuja kirjallisuudesta ja niitä voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavalla menetelmällä: Monatsheften der Chemie, Band 104, sivu 704 (1973).

Yleiskaavan I mukaiset lopputuotteet ovat arvokkaita välituotteita valmistettaessa trankvilloivasti ja entikonvulsiivisesti tehokkaita, substituoituja tieno-triatsolo-1,4-diatsepiineja. Tällaisia yhdisteitä on kuvattu saksalaisissa patenttijulkaisuissa (saksalaiset patenttihakemukset P 24 10 030, P 24 35 041, P 24 45 430, P 24 60 776) sekä kuulutusjulkaisussa DOS 2 229 845.

Näitä yhdisteitä saadaan kaavan IV mukaisesta välituotteesta saatamalla reagoimaan karboksyylihapohydratsidin kanssa, jolloin muodostuu vastaava tieno-[2,3-e]-triatsolo-[3,4-c]-1,4-oksatsepiini, aukaisemalla oksatsepiinirengas halogeenivetyhapoilla, muuntamalla näin muodostunut 4-[3-fenyyl-halogeenimetyyli]-tienyli-(2)-5-

hydroksimetyyli-1,2,4-triatsoli vastaavaksi 5-halogeenimetyyli-yhdisteeksi, sulkemalla rengas ammoniakilla ja dehydraamalla.

Mainituissa patenttijulkaisuissa esitetyt yhdisteet ovat osoittautuneet käytettäessä erilaisia farmakologisia testausmenetelmiä tehokkaiksi anksiolyyttisinä, jännitystä laukaisevina ja lihaksia rentouttavina aineina ja niillä on sitä paitsi voimakas antikonvulsiivinen vaikutus. Lisäksi ne lisäävät huomattavasti rehun kulutusta imettäväisillä. Tämän lisäksi on huomattava niiden erittäin vähäinen toksisuus.

Seuraavat esimerkit selventävät keksintöä:

Esimerkki 1

5-(o-kloorifenyli)-tieno-[2,3-e]-1,4-oksatsepinoni-(1)

a) 2-klooriasetyyliamino-3-[(o-kloorifenyli)-hydroksimetyyli]-tiofeeni

1 mooli = 314 g 2-klooriasetyyliamino-3-(o-klooribentsoyyli)-tiofeenia liuotetaan 500 ml:aan dimetyyliformamidia ja lisätään tunnin aikana 36 g jauhattua natriumboorihydridiä sekoittaen 0°C:ssa. Sen jälkeen kaadetaan 2 litraan jäävettä, jolloin muodostuu öljymäinen sakka. Vesifaasi erotetaan dekantoimalla, öljy pestään 2 - 3 kertaa vedellä ja otetaan metyleenikloridiin. Metyleenikloridin faasin kuivaamisen ja haihduttamisen jälkeen saadaan 300 g öljyä, joka jähmettyy vähitellen ja kiteytetään uudelleen metanoli-eetteristä. Otsikkoyhdistettä saadaan 253 g (80,1 % teoreettisesta), sulamispiste 118 - 120°C. Renkaan sulkemista varten voidaan käyttää myös suoraan öljyä.

b) 0,08 moolia = 253 g 2-klooriasetyyliamino-3-[(o-kloorifenyli)-hydroksimetyyli]-tiofeenia, joka on liuotettu 200 ml:aan isopropanolia, lisätään kiehuvaan liuokseen, joka sisältää 52 g (2,25 moolia) natriumia ja 1,8 litraa isopropanolia, ja keitetään 5 minuuttia refluksoiden.

Ruskehtava suspensio kaadetaan sen jälkeen 1,5 litraan jäävettä ja tehdään happameksi väkevällä suolahapolla. Saostuneet kiteet erotetaan imulla ja pestään vedellä. Sen jälkeen kostea jäännös liuotetaan 2 litraan metyleenikloridia, kuivataan magnesiumsulfaatilla, haihdutetaan ja jäännös kiteytetään uudelleen metanolista. Saadaan 140 g (62 % teoreettisesta) otsikkoyhdistettä, sp. 175 - 176°C.

Esimerkki 2

7-bromi-5-(o-kloorifenyyli)-tieno-[2,3-e]-1,4-oksatsepinoni

0,1 moolia = 27,9 g 5-(o-kloorifenyyli)-tieno-[2,3-e]-1,4-oksatsepinonia-(1) liuotetaan seokseen, jossa on 300 ml kloroformia ja 8,5 ml pyridiiniä. 10 - 15 minuutin aikana lisätään huoneen lämpötilassa liuos, jossa on 5,5 ml bromia 50 ml:ssa kloroformia. Väri häviää heti. Otsikkoyhdiste saostuu, erotetaan imulla ja pestään eetterillä. Saanto on 30 g (83 % teoreettisesta), sp. 178-180°C (hajoaa)

Esimerkin 1 ja mahdollisesti esimerkin 2 mukaisesti pelkistämällä ja sulkemalla rengas valmistettiin edelleen seuraavat lopputuotteet vastaavien karbinolien kautta:

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Sp. °C	Sp. °C karbinoli	Esim.
C ₂ H ₅	H	Cl	H	148-150	Öljy	1
CH ₂	CH ₂	Cl	H	263-264	192-194	1
H	H	Br	H	168-170	Öljy	1
Br	H	Br	H	176 (haj.)	Öljy	2
Cl	H	Cl	H	223-225	Öljy	2
Br	H	F	H	145-150 (haj.)	Öljy	2
Br	H	Cl	Cl	180-182	Öljy	2

Terapeuttisesti arvokkaiden 6-fenyyli-4H-s-triatsolo-/3,4-c/-tieno-/2,3-e/-1,4-diatsepiinien valmistusta kuvataan tarkemmin seuraavissa esimerkeissä:

Esimerkki 3

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

- a) 0,1 moolia = 35,8 g 7-bromi-5-(o-kloorifenyyli)-tieno-/2,3-e/-1,4-oksatsepinonia, 350 ml diglyymiä, 24 g P_2S_5 ja 19 g $NaHCO_3$ kuunnetaan yhdessä 30 minuuttia $60^\circ C$:ssa. Sen jälkeen seos kaadetaan noin 1 litraan jäävettä, jolloin muodostuu kiteinen sakka, joka erotetaan imulla, pestään vedellä ja kuivataan. Saadaan 37 g eli 99 % teoreettisesta 7-bromi-5-(o-kloorifenyyli)-tieno-/2,3-e/-4,1-oksatsepin-2-tionia, sp. $200^\circ C$:sta lähtien (hajooa).
- b) 0,1 moolia = 37,5 g 7-bromi-(o-kloorifenyyli)-tieno-/2,3-e/-1,4-oksatsepin-2-tionia liuotetaan 370 ml:aan tetrahydrofuraania ja lisätään 10 ml hydratsiinihydraattia. Reaktio lakkaa 5 minuutin kuluttua huoneen lämpötilassa. Liuos haihdutetaan, jäännös otetaan 200 ml:aan etanolia ja lisätään 50 ml o-etikkahappotrietyyli-esteriä. Keitetään 30 minuuttia refluksoiden, haihdutetaan tyhjiössä ja jäännös kiteytetään eetteristä.
- 8-bromi-6-(o-kloorifenyyli)-1-metyyli-tieno-/2,3-e/-triatsolo-/3,4-c/-1,4-oksatsepiinin saanto: 34,5 g = 87 % teoreettisesta, sp. $146 - 148^\circ C$.
- c) 0,1 moolia = 39,6 g 8-bromi-6-(o-kloorifenyyli)-1-metyyli-tieno-/2,3-e/-triatsolo-/3,4-c/-1,4-oksatsepiinia, sp. $146 - 148^\circ C$, suspendoidaan 250 ml:aan väkevää bromivetyhappoa. Heti, kun on saatu kirkas liuos (15 - 20 minuutin kuluttua), laimennetaan 300 ml:lla jäävettä ja ravistellaan metyleenikloridin kanssa. Metyleenikloridifaasi kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös kiteytetään eetterillä. Saadaan 52 g 3-metyyli-4-/3-(o-kloorifenyyli-bromimetyyli) 5-bromi-tienyyli-(2)/-5-hydroksimetyyli-1,2,4-triatsoli-hydrobromidia (94 % teoreettisesta), sp. $200^\circ C$ (hajooa).

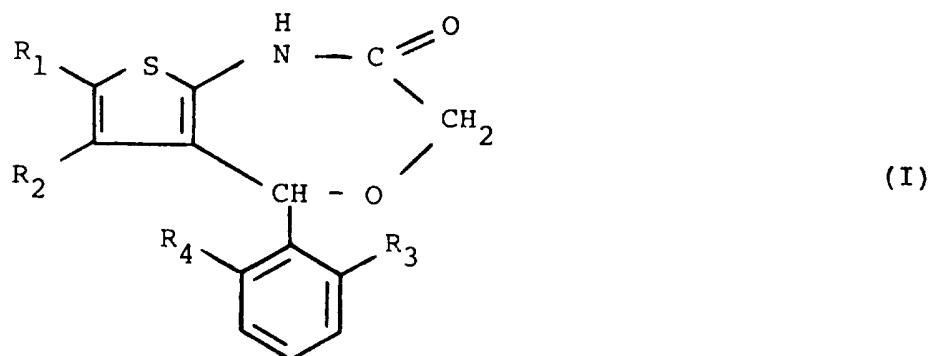
d) 0,05 moolia = 27,9 hydrobromidia sekoitetaan yhdessä 110 ml:n kanssa tionyylikloridia 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen ylimääräinen tionyylikloridi tislattiin pois tyhjiössä, jäännös otetaan metyleenikloridiin ja pestään jäävedellä ja laimealla ammoniakilla. Kuivattu metyleenikloridifaasi haihdutetaan ja jäännös hierretään eetterin kanssa. Saanto: 24,2 g 3-metyyli-4-**[3-(o-kloorifenyyli-bromimetyyli)-5-bromi-tienyyli(2)]-5-kloori-metyyli-1,2,4-triatsolia**, sp. 167 - 169°C.

e) 12,4 g tätä yhdistettä liuotetaan 270 ml:aan metanolia ja lisätään 100 ml nestemäistä ammoniakkia. Sen jälkeen kuumennetaan 30 minuuttia 100°C:ssa autoklaavissa. Reaktioseos haihdutetaan, jäännös otetaan metyleenikloridiin, pestään vedellä, metyleenikloridifaasi kuivataan, haihdutetaan ja jäännös kiteytetään uudelleen metanolista. 8-bromi-6-(o-kloorifenyyli)-1-metyyli-tieno-**[2,3-e]-triatsolo-[3,4-c]-5,6-dihydro-1,4-diatsepiinin** saanto: 9,0 g = 91 % teoreettisesta, Sp. 160 - 162°C.

f) 39,5 g = 0,1 moolia 8-bromi-6-(o-kloorifenyyli)-1-metyyli-4H-s-triatsolo-**[3,4-c]-tieno-[2,3-e]-5,6-dihydro-1,4-diatsepiinia**, sp. 162°C, liuotetaan seokseen, jossa on 500 ml metyleenikloridia ja 15 ml pyridiiniä, ja liuokseen lisätään 10 minuutin kuluessa samalla sekoittaen huoneen lämpötilassa liuos, jossa on 10 ml bromia 50 ml:ssa metyleenikloridia. Liuosta, josta väri häviää heti, sekoitetaan 30 minuuttia, sen jälkeen ravistellaan useita kertoja veden kanssa, kuivataan, haihdutetaan ja jäännös kiteytetään uudelleen etanolista. 8-bromi-6-(o-kloorifenyyli)-1-metyyli-4H-s-triatsolo-**[3,4-c]-tieno-[2,3-e]-1,4-diatsepiinin** saanto: 36,9 g = 94 % teoreettisesta, Sp. 208 - 210°C.

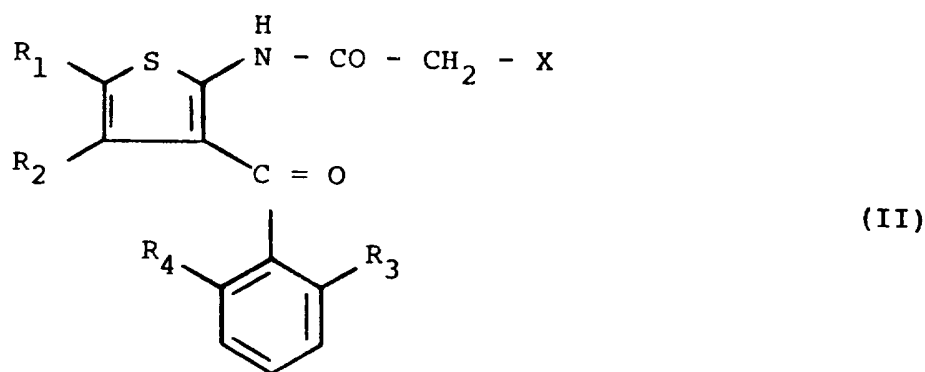
Patenttivaatimukset

1. Uudet substituoidut 5-fenyyli-tieno-**[2,3-e]**-1,4-oksatsepinon-(1)-it, jotka ovat välituotteita valmistettaessa farmakologisesti arvokasta 6-fenyyli-4H-s-triatsolo-**[3,4-c]**-tieno-**[2,3-e]**-1,4-diatsepiinia, t u n n e t t u siitä, että yhdisteillä on kaava I

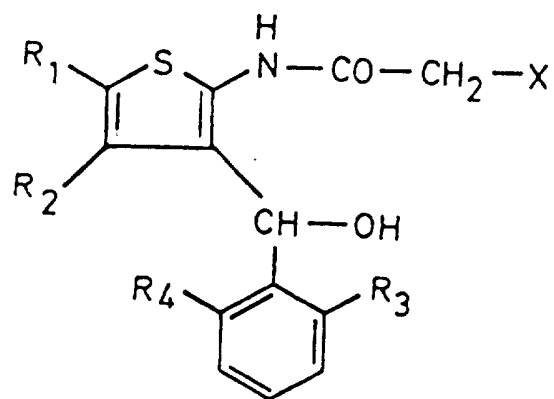


jossa R_1 on vety, halogeeni tai alempi alkyyli, jossa on 1-2 hiili-atomia, R_2 on vety tai muodostaa R_1 :n kanssa alkyleeniketjun muodostaman 6-jäsenisen renkaan, ja R_3 ja R_4 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat vetyä, fluoria, klooria tai bromia.

2. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisten uusien tieno-1,4-oksatsepiinien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yleiskaavan II mukainen yhdiste



jossa ryhmät $R_1 - R_4$ tarkoittavat samaa kuin edellä, X on halogeeniatomi, pelkistetään natriumboorihydridillä dimetyyliformamidissa tai dimetyyliasetamidissa lämpötiloissa välillä 0 ja +10°C kaavan III mukaiseksi vastaavaksi karbinoliksi

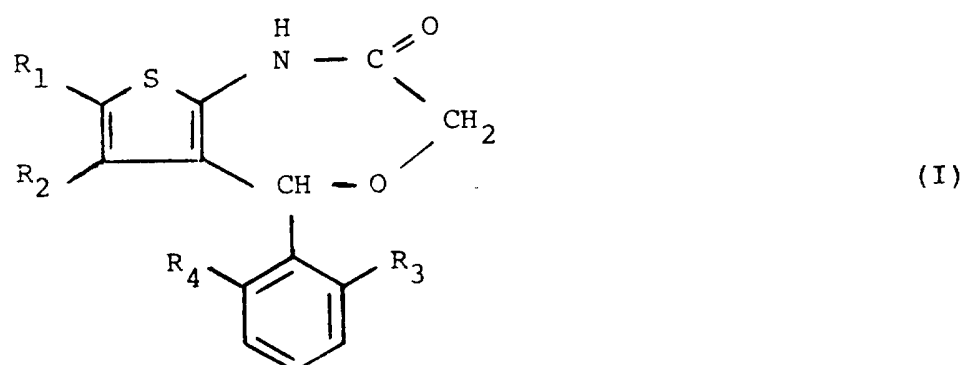


(III)

jossa ryhmät $\text{R}_1 - \text{R}_4$ ja X tarkoittavat samaa kuin edellä ja karbinoli, mahdollisesti sen jälkeen, kun aminoryhmä on muunnettu halogeeniatomiksi tai asyyliryhmä on lohkaistu pois, käsitellään sopivien renkaansulkemisaineiden, kuten natriumisonoprylaatin tai natrium-t-butyylaatin kanssa.

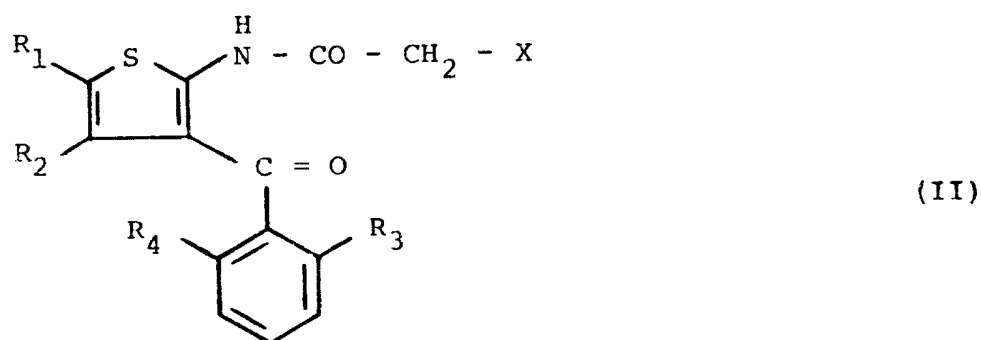
Patentkrav

1. Nya substituerade 5-fenyl-tieno-[2,3-e]-1,4-oxazepin-(1)-oner, som är mellanprodukter för framställning av farmakologiskt värdefull 6-fenyl-4H-s-triazolo-[3,4-c]-tieno-[2,3-e]-1,4-diazepin, k ä n n e t e c k n a d därav, att föreningen har formeln I

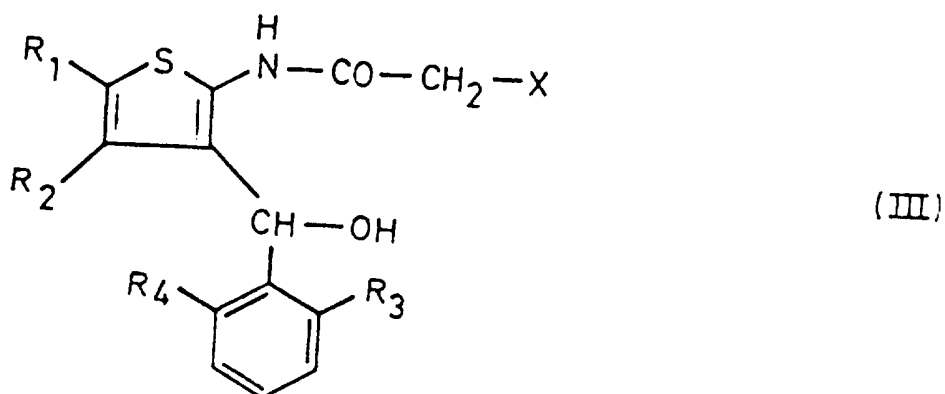


vari R_1 betecknar väte, halogen eller lägre alkyl med 1-2 kolatomer, R_2 är väte eller tillsammans med R_1 bildar en av alkylenkedjan bildad 6-ledad ring, och R_3 och R_4 , som kan vara lika eller olika, betecknar väte, fluor, klor eller borm.

2. Förfarande för framställning av nya tieno-1,4-oxazepiner enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man reducerar en förening med den allmänna formeln II



vari $R_1 - R_4$ har ovan angiven betydelse och X betecknar halogen, med natriumborhydrid i dimetylformamid eller dimetylacetamid vid temperaturer mellan 0 och $+10^{\circ}\text{C}$ till motsvarande karbinol med formeln III



vari $R_1 - R_4$ och X har ovan angiven betydelse, och behandlar karbinolen, eventuellt efter omvandling av aminogruppen i en halogenatom resp. efter avspjälkning av acylgruppen, med lämpliga ringslutningsmedel, såsom natriumisopropylat eller natrium-t-butylat.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan Liittotasavalta-Förbundsrepubliken Tyskland(DE) 1 961 727, 2 005 276, 2 107 356, 2 160 671, 2 155 403, 2 233 457 (C 07 d 53/02), 2 229 845, 2 405 682 (C 07 d 63/18).
 Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 53 214 (C 07 D 495/04), 58 129, 59 099 (C 07 D 495/14).