



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) Nr. 166367

(51) Int. Cl.⁵ C 07 D 495/14

(83)

(21) Patentsøknad nr. **870240**
(22) Inngivelsesdag 20.01.87
(24) Løpedag 20.01.87
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.
(71)(73) Søker/Patenthaver **BOEHRINGER INGELHEIM KG,**
DW-6507 Ingelheim am Rhein,
DE

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreforingsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 22.07.87
(44) Utlegningsdag 02.04.91
(72) Oppfinner **WERNER STRANSKY, Gau-Algesheim,**
KARL-HEINZ WEBER, Gau-Algesheim,
GERHARD WALTHER, Bingen,
ALBRECHT HARREUS, Ingelheim am
Rhein, JORGE CASALS STENZEL,
Mainz, GOJKO MUACEVIC, Ingelheim am Rhein,
WOLF-DIETRICH BECHTEL, Appenheim, DE

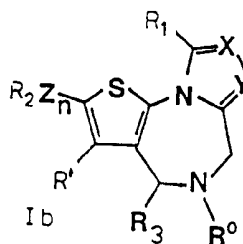
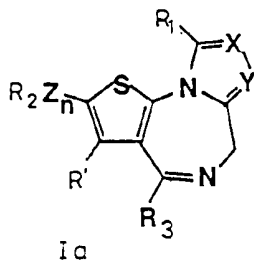
(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Åarflot A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 21.01.86, DE, nr. 3601557,
22.07.86, DE, nr. 3624646.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING**
AV TERAPEUTISK AKTIVE TIENO-1,4-DIAZE-
PINER.

(57) Sammendrag

Nye terapeutisk aktive tieno-1,4-diazepiner med den generelle
formel



hvor R_1 , R_2 , R_3 , R^0 , R' , Z betyr forskjellige substituentter, og
én av X og Y betyr N og den annen N eller CR_1 .

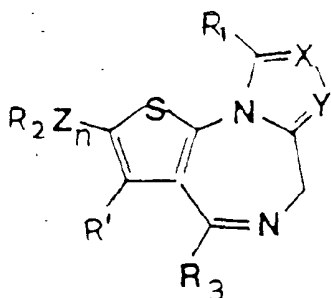
De nye forbindelsene skal benyttes til behandling av
patologiske tilstander og sykdommer hvor PAF (blodplate-
aktiverende faktor) er en medvirkende faktor.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

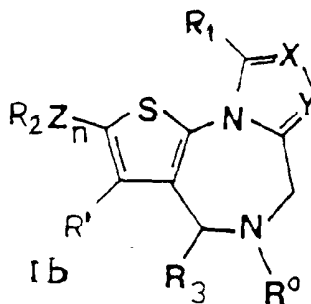
166367

1

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av nye tieno-1,4-diazepiner. De nye forbindelsene har den generelle formel



Ia



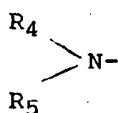
Ib

hvor

R_1 kan være hydrogen, en forgrenet eller uforgrenet alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, en forgrenet eller uforgrenet alkoksygruppe med 1-4 karbonatomer, fortrinnsvis metoksy, halogen, fortrinnsvis klor eller brom;

for $n > 0$

R_2 kan være halogen, hydroksy, $\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{OH} \\ | \quad | \\ -\text{CH}-\text{CH}_2 \end{array}$,



hvor R_4 og R_5 som kan være like eller forskjellige, kan være hydrogen, en forgrenet eller uforgrenet alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, som eventuelt kan være substituert med morfolin, furan eller indol, idet karbonkjeden kan være avbrutt av nitrogen, en forgrenet eller uforgrenet alkylkarbonylgruppe med 1-4 karbonatomer som eventuelt kan være substituert med en aminogruppe som eventuelt er enkelt- eller dobbeltsubstituert med en forgrenet eller uforgrenet alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, fenylkarbonyl, eventuelt substituert med acetyl eller amino, fenylsulfonyl, eventuelt substituert med acetylamino, eller

166367

2

tolylsulfonyl, en alkylsulfonylgruppe med 1-4 karbonatomer, eller

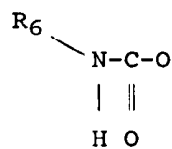
R₄ og R₅ sammen med nitrogenatomet danner en morfolin-, 4,4-dimetyloksazol-, piperidin-, 2,6-dimetylmorfolin-, 4-metyl-piperazin-, imidazol-, triazol-, pyrazol-, pyrrol- eller 3,3-dimetyloksazol-ring;

R₂ kan være tolylsulfonyloksy;

R₂ kan være en forgrenet eller uforgrenet alkylsulfonyloksy-gruppe med 1-4 karbonatomer;

R₂ kan være en forgrenet eller uforgrenet alkylkarbonyloksy-gruppe med 1-4 karbonatomer;

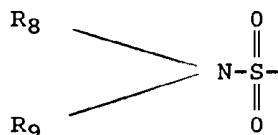
R₂ kan være



hvor

R₆ står for en forgrenet eller uforgrenet alkylgruppe med 1-4 karbonatomer; og

R₂ kan være

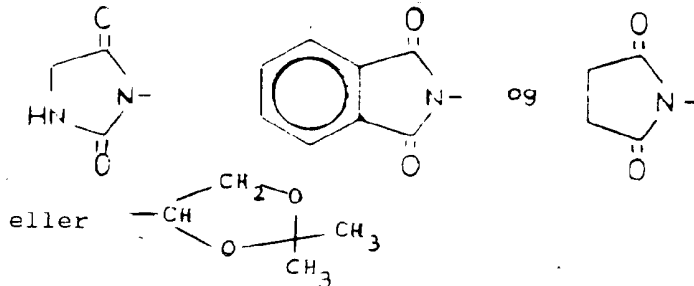


hvor

R₈ og R₉ sammen med nitrogenatomet utgjør en morfolino-gruppe;

R₂ kan være en forgrenet eller uforgrenet alkoksygruppe med 1-4 karbonatomer eller fenyloksy;

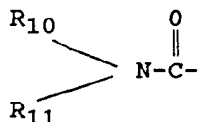
R₂ kan være en imidorest valgt fra



for n større eller lik 0,

R₂ kan være -CH=O; -COOH;

- R_2 kan være en forgrenet eller uforgrenet alkoksykarbonylgruppe med 1-4 karbonatomer, idet det forutsettes at når R' er hydrogen,
 R_3 er o-klorfenyl,
 X og Y begge er nitrogen,
 da kan ikke R_2Zn være metoksykarbonyletyl;
 R_2 kan være en rest med den generelle formel (forutsatt at X er CH når Z er en lineær alkylgruppe)



- hvor R_{10} og R_{11} som kan være like eller forskjellige, kan bety hydrogen, en forgrenet eller uforgrenet alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, eller
 R_{10} og R_{11} sammen med nitrogenatomet kan bety en morfolino-gruppe, eller
 R_2 kan være en 4,4-dimetyl-2-oksazolin-2-yl-gruppe;
 R_3 kan bety fenyl, hvor fenylringen fortrinnsvis i 2-stilling, kan være substituert én eller flere ganger med halogen, spesielt klor eller brom, eller metoksy;
 R^o kan bety hydrogen;
 R' kan bety hydrogen eller metyl;
 X,Y kan bety, uavhengig av hverandre, C- R_1 eller N, men ikke samtidig begge C- R_1 , med $R_1=H$ eller metyl, eller Y gruppen C-COOR*, hvor $R^*=alkyl$ med 1-4 C-atomer eller hydrogen, og X=nitrogen,
 Z kan bety en forgrenet eller uforgrenet alkyl- eller alkenylgruppe med n-karbonatomer, hvor Z eventuelt ytterligere kan være substituert med fenyl eller alkoksykarbonyl med 1-4 karbonatomer; og
 n kan bety et av tallene 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, i form av deres frie base eller fysiologiske akseptable syreaddisjonssalter.
 Om intet annet er angitt, betyr halogen et fluor-, klor-, brom- eller jodatome.

166367

4

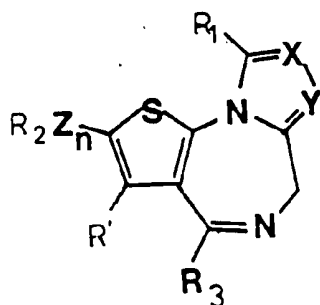
Som alkylgrupper foretrekkes om intet annet er angitt: metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl og t-butyl, hvorav metylgruppen er spesielt viktig. Foretrukket alkoksygruppe er metoksy.

De nye forbindelsene med den generelle formel Ia kan oppnås etter kjente fremgangsmåter fra tilsvarende tienodiazepintioner med den generelle formel II eller ved variasjon av funksjonelle grupper i sidekjeden av allerede foreliggende heteroazepin-skjelett.

De nye forbindelsene med den generelle formel Ib oppnår man ved reduksjon av forbindelser med den generelle formel Ia. Omsetningen foretas med kjente reduksjonsmidler i organiske oppløsningsmidler, f.eks. med sink i en blanding av iseddik og et inert organisk oppløsningsmiddel, som f.eks. halogenerte hydrokarboner, f.eks. diklormetan, ved temperaturer mellom romtemperatur og reaksjonsblandingens kokepunkt, eller ved hjelp av litiumaluminiumhydrid (om R_2 ikke reduseres).

Forbindelser med den generelle formel Ib, hvor R^O betyr en alkyl- eller acylgruppe, lar seg fremstille etter kjente fremgangsmåter av de tidligere nevnte forbindelser ved alkylering eller acylering.

Fremstilling av forbindelser med den generelle formel Ia



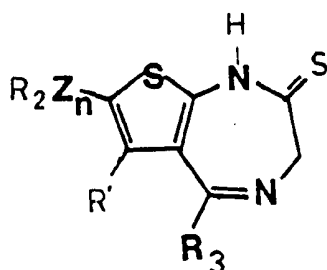
hvor R_2 betyr $-COOR^*$, en estergruppering med den tidligere angitte definisjon, fortrinnsvis $R' =$ lavere alkyl og spesielt foretrukket metyl og etyl, eller $R_2 = OH$, fortrinnsvis beskyttet som eddiksyreester, er farmakologisk virksomme og utgjør samtidig viktige mellomforbindelser for fremstilling av ytterligere R_2 -funksjonaliserte heteroazepiner med den generelle formel Ia, resp. Ib.

166367

5

Forbindelser med den generelle formel Ia, hvor R_2 er $-\text{COOR}^*$, betegnes i fortsættelsen også som formel I.

Forbindelser med den generelle formel Ia med en tilkondensert triazolring kan fremstilles på vanlig måte fra de tilsvarende tieno-1,4-diazepin-tioner med den generelle formel



II

($R_2 = -\text{COOR}^*$, (fortrinnsvis $R^* =$ lavere alkyl) eller R_2Z_n betyr en alkyldikarbonsyremetyl- eller -etylester med 1-10 karbonatomer i alkylkjeden eller $R_2 = \text{OCOCH}_3$ eller $\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$).

En forbindelse med formel II kan således enten

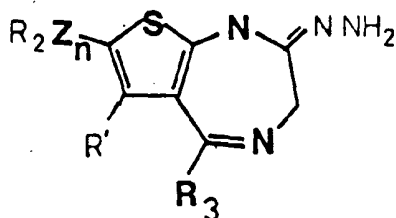
a) omsettes med et syrehydrazid med den generelle formel



III

eller

b) overføres med hydrazin i en forbindelse med den generelle formel

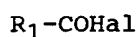


IV

og deretter omsettes med et syrehalogenid, fortrinnsvis et syreklorid, med den generelle formel

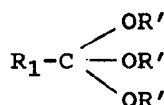
166367

6



V

eller med en ortoester med den generelle formel



VI

hvor R' betyr en lavere alkylgruppe, fortrinnsvis metyl eller etyl.

Omsetningen av tionet II med et syrehydrazid III etter fremgangsmåte a) skjer i et inert organisk oppløsningsmiddel, som f.eks. dioksan, dimetylformamid, tetrahydrofuran eller et egnet hydrokarbon som f.eks. benzen eller toluen ved temperaturer mellom romtemperatur og reaksjonsblandingens kokepunkt. Isoleringen av sluttproduktene skjer etter kjente fremgangsmåter, f.eks. ved krystallisasjon.

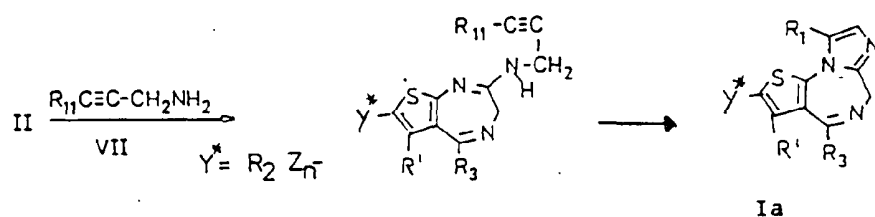
Omsetningen av tionet II med hydrazin etter fremgangsmåte b) skjer i inerte organiske oppløsningsmidler som f.eks. tetrahydrofuran, dioksan, halogenerte hydrokarboner, f.eks. metylenklorid, eller egnede hydrokarboner, ved temperaturer mellom romtemperatur og reaksjonsblandingens kokepunkt.

De derved dannede hydrazin-1,4-diazepiner kan isoleres etter vanlige fremgangsmåter eller også opparbeides videre direkte. Den videre omsetning med et syrehalogenid V eller en ortoester VI, foregår i et inert organisk oppløsningsmiddel, som f.eks. halogenerte hydrokarboner, cykliske eller alifatiske etere, men kan også skje direkte uten oppløsningsmiddel. Isoleringen av sluttproduktet Ia skjer etter kjente metoder, eksempelvis ved krystallisasjon.

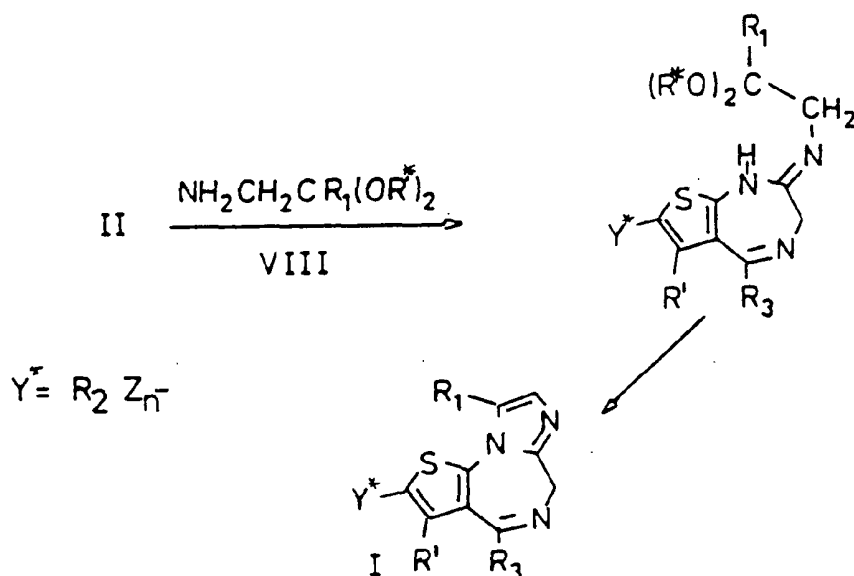
Syntese av heteroazepiner med den generelle formel Ia, hvor X betyr en CH-gruppe og Y betyr nitrogen, skjer på kjent måte fra tionet II ved omsetning med et aminoalkyn med den generelle formel VII, hvor R₁₁ betyr hydrogen eller en alkylgruppe, fortrinnsvis hydrogen, hvorved bruk av hydroklorider for heteroazepin-ringslutningen gjør hydrolyseømfintlige R₂-grupper tilgjengelige.

166367

7



Etter denne fremgangsmåte kan det fremstilles forbindelser med den generelle formel Ia, hvor R_1 betyr alkyl, fortrinnsvis en metylgruppe. En annen fremgangsmåte består i omsetning av tionet II med et α -aminoaldehyd-alkylacetal eller α -aminoketon-alkylketal med den generelle formel VIII etter følgende synteseskjema:



hvor R_1 betyr hydrogen eller en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer eller en cyklopropylgruppe og R^* betyr en lavere alkylgruppe.

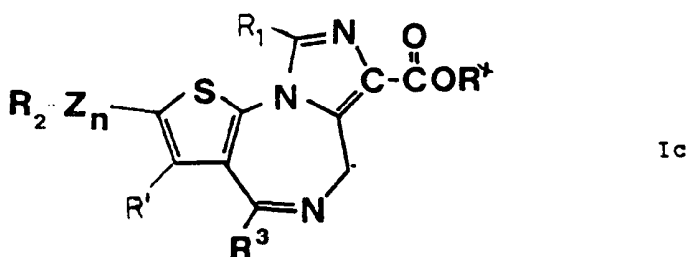
Analogifremgangsmåter for syntese av et acetal eller ketal

166367

8

med den generelle formel VIII og en analogifremgangsmåte for ringslutning er beskrevet i Sveitsisk patentskrift nr. 580.099.

Forbindelser med den generelle formel Ia, hvor X betyr nitrogen og Y betyr CH, kan oppnås ved dekarboksylering av forbindelser med den generelle formel



Forbindelser med den generelle formel Ic oppnås eksempelvis fra diazepintioner med den generelle formel II ved omsetning med isocyaneddiksyreestere. Analogifremgangsmåter for fremstilling av egnede forbindelser med den generelle formel Ic er for eksempel beskrevet i Nederlandsk patentsøknad 78 03 585.

Forbindelser med den generelle formel Ia som inneholder en [1,5-a]-tilknyttet imidazolring, kan eksempelvis også fremstilles analogt med fremgangsmåten beskrevet i DE-OS 25 40 522.

Forbindelser med den generelle formel Ia hvor R_1 betyr klor eller brom, fremstilles fra forbindelser hvor R_1 = hydrogen ved omsetning med klor eller brom i pyridin.

De tilsvarende alkoksyforbindelser oppnår man f.eks. av en av de tidligere nevnte klor- resp., bromforbindelser ved omsetning med det tilsvarende alkoholat.

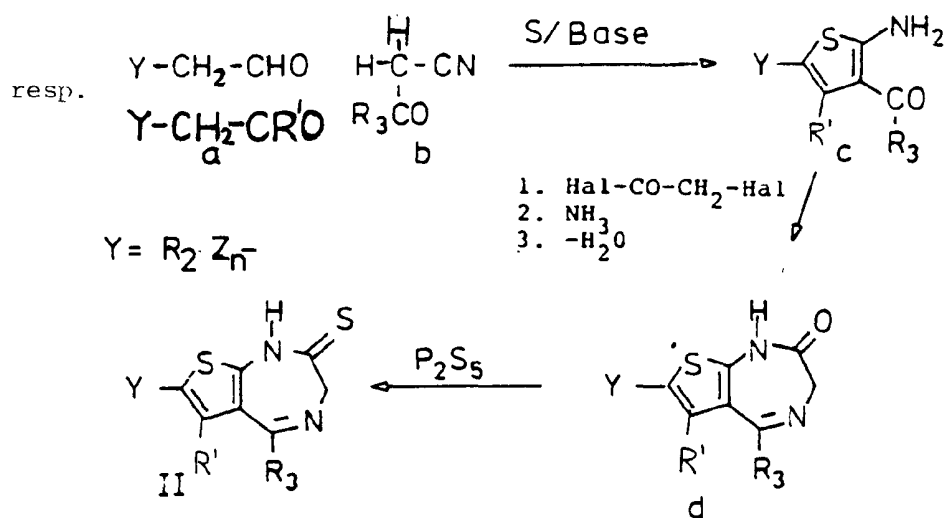
Fortrinnsvis innføres imidlertid restene R_1 for halogen og alkoksy først etter at det fullstendig funksjonaliserte heteroazepin Ia er oppbygget etter den beskrevne metode.

De ovenfor beskrevne fremgangsmåter for fremstilling av forbindelser med den generelle formel I, resp. Ia, skjer ut fra tionet II, hvor den funksjonelle rest R_2 ikke angripes under de anvendte reaksjonsbetingelsene eller hvor denne kan beskyttes ved tilsvarende beskyttelsesgrupper. Dette inntreer spesielt når R_2 er en esterfunksjon, en alkylkarbonyloksygruppe, substituert dioksolanyl eller når $R_2 = R_8R_9NSO_2^-$.

Diazepintioner med den generelle formel II lar seg således fremstille på følgende måte.

Analogt med den av Gewald et al., Chem. Ber. 98, 3571 (1965), ibid 99, 94 (1966) beskrevne fremgangsmåte, oppnår man ved å gå ut fra de tilsvarende funksjonaliserte aldehyder eller ketoner med den generelle formel a ved omsetning med det tilsvarende acetofenon b, de funksjonaliserte tiener c. Etter kjente fremgangsmåter overføres disse ved bromacetylering og påfølgende omsetning med ammoniakk i de cycliserte 1,4-diazepinonene som deretter overføres med fosforpentasulfid eller Lawesson reagens^R i tionet med den generelle formel II.

Synteseskjema I



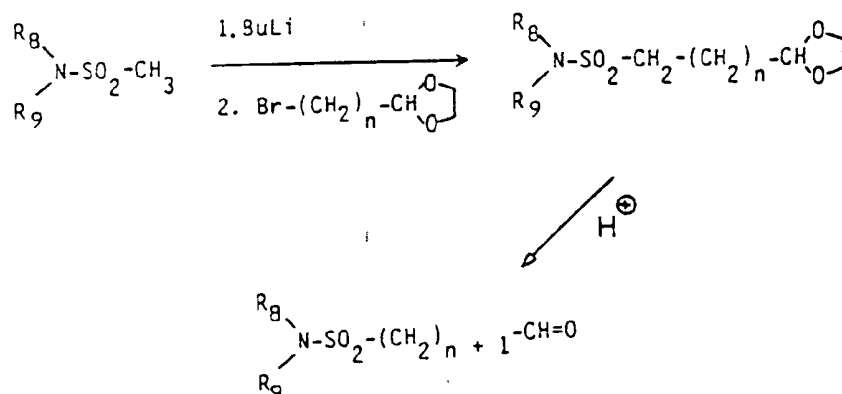
R₂ betyr fortrinnsvis en karboksylsyreester, f.eks. en karboksylsyremetyl- eller etylester, en alkylkarbonyloksygruppe eller en aminosulfonylgruppe.

De nødvendige omega-funksjonaliserte aldehydene a for denne fremstilling, kan eksempelvis oppnås ved reduktiv ozonspaltning av cycliske enoletere (L. Claisen, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 3907 og V. Schmid et P. Grafen, Liebigs Ann. Chem. 656, 97 (1962), egnede fettsyre-derivater så som eddiksyre-oleylester eller egnede umettede heterocykliske forbindelser. Ozoniseringen utføres fortrinnsvis i metylenklorid eller eddikester ved -78°C opp til +20°C, fortrinnsvis mellom -40°C og -20°C.

166367

10

Ytterligere en fremstillingsmetode er angitt i det følgende reaksjonsskjema



Omsetningen av aldehydene a fører på kjent måte, som angitt i Synteseskjema I, etter K. Gewald et al., Chem. Ber. 98, 3571 (1965) og Chem. Ber. 99, 94 (1966) til aminotiofen-derivatene c.

2-halogenacetylaminotiofen-derivatene som oppstår ved den videre omsetning av c med et halogenacetylhalogenid, kan enten isoleres eller overføres som råprodukt via 2-aminoacetylaminotiofen-derivatet i diazepinonet d som deretter reagerer med fosforpentasulfid eller Lawesson-reagens^R til tionet med den generelle formel II.

Er Z_n en forgrenet alkyl- eller alkenylgruppe, som eventuelt er substituert med aryl, fortrinnsvis fenyl eller dobbelt-substituert med R₂, kan oppbyggingen av forgreningen skje på det omega-funksjonaliserte aldehyd-trinn eller etter fullføring av det fullstendig oppbygde heteroazepin etter kjente metoder.

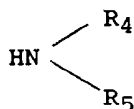
Dersom Z_n er dobbelt-funksjonalisert, kan de funksjonelle gruppene være bundet til det samme karbonatom eller til forskjellige karbonatomer.

Karboksylsyreesterne (R₂ = COOR* R* = C₁-C₄alkyl) med den generelle formel Ia er verdifulle utgangsforbindelser I for innføring av ytterligere funksjonelle grupper.

Ved å gå ut fra esterne kan de tilsvarende karboksylsyrer med den generelle formel Ia oppnås ved hydrolyse, f.eks. i alkoholisk vandig kalilut, f.eks. med KOH i etanol, ved

temperaturer mellom romtemperatur og reaksjonsblandingens kokepunkt.

Karboksytsyreamider med den generelle formel Ia kan fremstilles etter kjente fremgangsmåter, f.eks. av de tilsvarende karboksylsyrer eller karboksylsyre-ekvivalenter ved omsetning med et primært eller sekundært amin, eventuelt ammoniakk, med den generelle formel



Overføringen i et karboksylsyreklorid eller syreanhydrid eller omsetning av syren i nærvær av karbonyldiimidazol, sulfonyldiimidazol eller cykloheksylkarbodiimid er å foretrekke.

Omsetningen av den frie syre med aminet skjer i nærvær av et karbodiimid som f.eks. cykloheksylkarbodiimid, karbonyldiimidazol eller sulfonyldiimidazol i et inert oppløsningsmiddel som f.eks. dimetylformamid, tetrahydrofuran, dioksan eller halogenerte hydrokarboner, ved temperaturer mellom 0°C og reaksjonsblandingens kokepunkt.

Reaksjonen mellom aminet og et syrehalogenid eller syreanhydrid foregår ved at aminet omsettes i et inert oppløsningsmiddel, f.eks. dimetylformamid, tetrahydrofuran, dioksan eller et egnet hydrokarbon så som toluen, ved temperaturer mellom romtemperatur og reaksjonsblandingens kokepunkt, med syrehalogenidet eller syreanhydridet, hvorunder et syrebindende middel som natriumkarbonat, natriumbikarbonat eller en tertiær organisk base, eksempelvis pyridin eller trietylamin eventuelt tilsettes.

Er aminet en væske, kan omsetningen også foregå i et overskudd av aminet uten løsningsmiddeltilsetning.

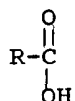
Syrehalogenidet, resp. syreanhydridet, oppnås på vanlig måte fra den frie syre, f.eks. ved omsetning av syren med et tionylhalogenid, resp. ved omsetning av et alkalisalt av syren, med acetylklorid eller klormaursyreklorid.

I stedet for reaksjonen med et amin, kan også omsetningen foretas med et aminosyre-derivat.

Estere med den generelle formel Ia, spesielt metyl- eller etylesteren, kan omdannes til den tilsvarende alkohol ved selektiv reduksjon av esterfunksjonen. Reaksjonen utføres under invers tilsetning av reduksjonsmidlet, f.eks. litiumaluminat eller natriumborhydrid (invers aktivering), under tradisjonelle reaksjonsbetingelser, f.eks. i inerte organiske oppløsningsmidler, f.eks. etere som tetrahydrofuran ved temperaturer mellom romtemperatur og reaksjonsblandingens kokepunkt.

Karbamater den generelle formel Ia, hvor $R_2 = R_6NHCOO$ - oppnås ved reaksjon av tilsvarende alkoholer eller aminer med det ønskede isocyanat i organiske oppløsningsmidler, som f.eks. tetrahydrofuran eller metylenklorid, ved temperaturer mellom romtemperatur og reaksjonsblandingens kokepunkt, fortrinnsvis ved de høyere temperaturer, under tilsetning av en base, fortrinnsvis DABCO (1,4-diazabicyklo(2,2,2)oktan).

Forbindelser hvor R_2 er alkyl- eller arylkarbonyloksy, fremstilles fra de tilsvarende alkoholer med den generelle formel Ia ved omsetning med en syre-ekvivalent avledet av en karboksylsyre med den generelle formel



hvor R er en arylrest eller fortrinnsvis en forgrenet eller uforgrenet alkylrest med 1-8 karbonatomer, hvor karbonkjeden kan være avbrutt av nitrogen, oksygen eller svovel. Herunder kan de samme reaksjonsbetingelsene som ved fremstillingen av syreamidene, benyttes.

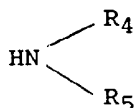
Ut fra karboksylsyrene med den generelle formel Ia, hvor $R_2 = COOH$, kan karboksylazidene fremstilles etter kjente fremgangsmåter. Disse kan deretter overføres i et inert organisk oppløsningsmiddel, f.eks. i dioksan, ved Curtius-omleiring til isocyanatene. Isocyanatene kan etter tradisjonelle fremgangsmåter omdannes til primære aminer og, som ovenfor beskrevet, til uretaner.

Ved å gå ut fra forbindelser med den generelle formel Ia, hvor $R_2 = OH$, oppnår man ved reaksjon med alkyl- resp. fenyl-

sulfonsyrehalogenider, forbindelser med den generelle formel Ia, hvor R_2 utgjør en alkyl- eller arylsulfonyloksygruppe.

Omsetningen skjer i et inert organisk oppløsningsmiddel, som f.eks. metylenklorid med sulfonsyrehalogenider under tilsetning av syrebindende midler, som f.eks. trietylamin.

De således oppnådde mesylater er egnede utgående grupper og er gjenstand for nukleofil substitusjon. Tilsvarende funksjonaliserte forbindelser med den generelle formel Ia, f.eks. $R_2 = \text{CH}_3\text{SO}_3^-$, kan omsettes med primære eller sekundære aminer med formel



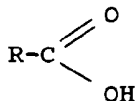
eller en imidorest, som definert ovenfor, f.eks. ftalimid. Man oppnår derved forbindelser med den generelle formel Ia hvor R_2 har gruppen NR_4R_5 eller en imidorest.

Omsetningen foretas i et inert organisk oppløsningsmiddel, som f.eks. tetrahydrofuran eller dioksan, mellom romtemperatur og reaksjonsblandingens kokepunkt, fortrinnsvis ved de høyere temperaturer.

Ved å gå ut fra de ovennevnte mesylater oppnår man forbindelser med den generelle formel Ia, hvor R_2 betyr en alkyloksyrest, ved omsetning med de tilsvarende alkoholater, enten i et overskudd av alkohol som oppløsningsmiddel, eller i inerte oppløsningsmidler, som f.eks. dioksan, mellom romtemperatur og oppløsningsmiddelblandingens kokepunkt, fortrinnsvis mellom 60 og 80°C.

Forbindelser med den generelle formel Ia hvor $R_2 = \text{NH}_2$ oppnås analogt etter kjente fremgangsmåter ved å spalte det tilsvarende ftalimid.

De således oppnådde primære eller sekundære aminene kan etter kjente fremgangsmåter omsettes med karboksylsyre-ekvivalenter avledet av karboksylsyrer med den generelle formel



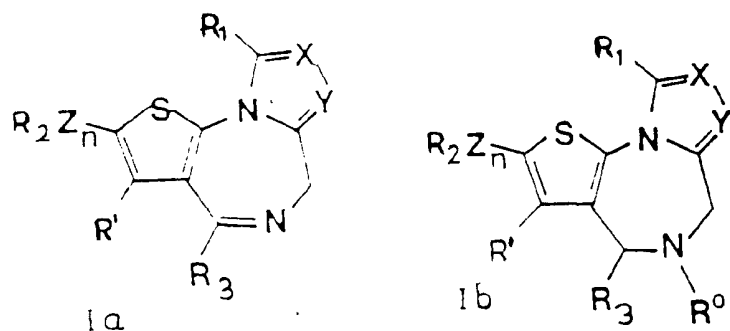
166367

14

hvor R har betydningen R_{10} , til forbindelser med den generelle formel Ia, hvor R_4 eller R_5 betyr en alkylkarbonylgruppe. Oksydasjonen av alkoholer fører til et kjedeledd kortere aldehyder.

Forbindelser med den generelle formel Ia, hvor R_2 er en heterocyklisk ring, som f.eks. oksazolin, tiazolin eller imidazolin, oppnås eksempelvis fra de tilsvarende karboksylsyrer med den generelle formel Ia ved omsetning med et bis-funksjonalisert amin, f.eks. en aminoalkohol, et aminomerkaptan eller et diamin, i nærvær av trifenyfosfin, tetraklormetan og en tertiær organisk base i acetonitril. Analogt med dette lar også de tilsvarende 6- og 7-leddede heterocykler seg fremstille. Reaksjonen skjer i temperaturområdet mellom 0°C og reaksjonsblandingens kokepunkt, fortrinnsvis mellom 0°C og romtemperatur. Forbindelser med den generelle formel Ia, hvor R_2 betyr en oksazolinrest, oppnår man fra de tilsvarende hydroksey-funksjonaliserte karboksylsyreamidene ved ringslutningsreaksjon med tionylklorid i et inert organisk oppløsningsmiddel, som f.eks. metylenklorid.

For fremstilling av forbindelser med formel



hvor

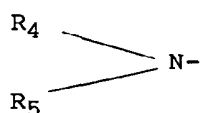
R_1 kan være hydrogen, en forgrenet eller uforgrenet alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, en forgrenet eller uforgrenet alkoksygruppe med 1-4 karbonatomer, fortrinnsvis metoksy, halogen, fortrinnsvis klor eller brom;

for $n > 0$

R_2 kan være halogen, hydroksey, $\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{OH} \\ | \quad | \\ -\text{CH}-\text{CH}_2 \end{array}$,

166367

15



hvor R_4 og R_5 som kan være like eller forskjellige, kan være hydrogen, en forgrenet eller uforgrenet alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, som eventuelt kan være substituert med morfolin, furan eller indol, idet karbonkjeden kan være avbrutt av nitrogen,

en forgrenet eller uforgrenet alkylkarbonylgruppe med 1-4 karbonatomer som eventuelt kan være substituert med en aminogruppe som eventuelt er enkelt- eller dobbeltsubstituert med en forgrenet eller uforgrenet alkylgruppe med 1-4 karbonatomer,

fenylkarbonyl, eventuelt substituert med acetyl eller amino, fenylsulfonyl eventuelt substituert med acetyl amino, eller tolylsulfonyl, en alkylsulfonylgruppe med 1-4 karbonatomer,

eller

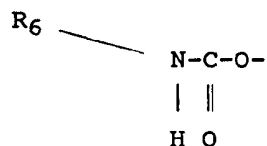
R_4 og R_5 sammen med nitrogenatomet danner en morfolin-, 4,4-dimetyloksazol-, piperidin-, 2,6-dimetylmorfolin-, 4-metylpiperazin-, imidazol-, triazol-, pyrazol-, pyrrol- eller 3,3-dimetyloksazol-ring,

R_2 kan være tolylsulfonyloksy;

R_2 kan være en forgrenet eller uforgrenet alkylsulfonyloksygruppe med 1-4 karbonatomer;

R_2 kan være en forgrenet eller uforgrenet alkylkarbonyloksygruppe med 1-4 karbonatomer;

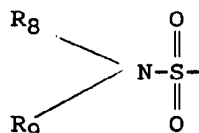
R_2 kan bety



hvor R_6 står for en forgrenet eller uforgrenet alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, eller

166367

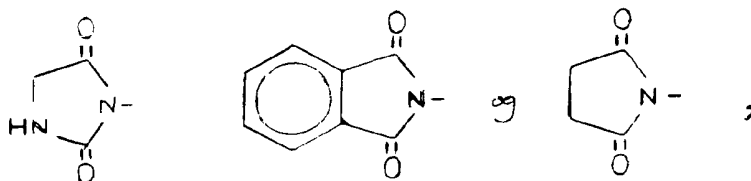
16



hvor R_8 og R_9 sammen med nitrogenatomet utgjør en morfolino-gruppe;

R_2 kan være en forgrenet eller uforgrenet alkoksygruppe med 1-4 karbonatomer eller fenyløksy;

R_2 kan være en imidorest valgt fra

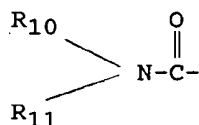


eller 2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl;

for n større eller lik 0;

R_2 kan være $-\text{CH}=\text{O}$; $-\text{COOH}$;

R_2 kan være en rest med den generelle formel (forutsatt at X er CH når Z er en lineær alkylgruppe)



hvor R_{10} og R_{11} som kan være like eller forskjellige, betyr hydrogen, en forgrenet eller uforgrenet alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, eller

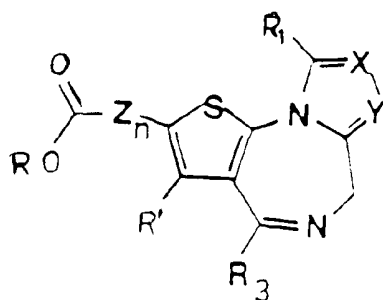
R_{10} og R_{11} sammen med nitrogenatomet betyr en morfolino-gruppe; eller

R_2 kan være en 4,4-dimetyl-2-oksazolin-2-yl-gruppe;

R_3 kan bety fenyl, hvor fenylringen fortrinnsvis i 2-stilling kan være substituert én eller flere ganger med halogen, spesielt klor eller brom, eller metoksy;

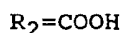
R° kan bety hydrogen;

- R' kan bety hydrogen eller metyl;
 X,Y kan bety uavhengig av hverandre, C-R₁ eller N, men ikke samtidig begge C-R₁, med R₁=H eller metyl, eller Y gruppen C-COOR*, hvor R*= alkyl med 1-4 C-atomer eller hydrogen, og
 X=nitrogen;
 Z kan bety en forgrenet eller uforgrenet alkyl- eller alkenylgruppe med n-karbonatomer, hvor Z eventuelt ytterligere kan være substituert med fenyl eller alkoksy-karbonyl med 1-4 C-atomer og;
 n kan bety et av tallene 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, behandles en utgangsforbindelse med den generelle formel I



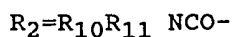
hvor R₁=hydrogen eller C₁-C₄alkyl;
 Z, X, Y, R', n og R₃ er som tidligere definert og R er en C₁-C₄alkylgruppe, eller en forbindelse med formel Ia, på følgende måte:

- 1) forbindelser med den generelle formel Ia med

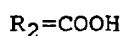


oppnås ved hydrolyse av forbindelser med formel I;

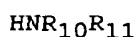
- 2) forbindelser med den generelle formel Ia med



oppnås ved omsetning av Ia med



med et amin med formel



eksempelvis i nærvær av sulfonyldiimidazol eller karbonyldiimidazol;

- 3) en forbindelse med den generelle formel Ia med

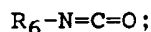


oppnås ved selektiv reduksjon av I, f.eks. med litium-aluminat eller natriumborhydrid;
eller ved hydrolyse av en forbindelse med den generelle formel Ia, hvor R_2 betyr en alkylkarbonyloksyrest;

4) forbindelser med den generelle formel Ia med



oppnås ved omsetning av alkoholen med formel Ia ($R_2 = OH$), f.eks. fremstilt etter 3), med et isocyanat med den generelle formel



5) forbindelser med den generelle formel Ia med

R_2 =alkylkarbonyloksy, oppnås ved omsetning av alkoholen med formel Ia ($R_2 = OH$), f.eks. fremstilt etter 3), med en syreekvivalent av en karboksylsyre med formel

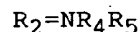


hvor R betyr en forgrenet eller uforgrenet alkylrest med 1-4 karbonatomer;

6) forbindelser med den generelle formel Ia med

R_2 =alkylsulfonyloksy eller tolylsulfonyloksy, oppnås ved omsetning av alkoholen med formel Ia ($R_2 = OH$), f.eks. fremstilt etter 3), med et alkyl- eller tolylsulfonylhalogenid under tilsetning av et syrebindende middel;

7) forbindelser med den generelle formel Ia med

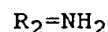


eller R_2 = en imidorest som definert ovenfor, oppnås ved omsetning av en forbindelse med formel I med R_2 = alkylsulfonyloksy, f.eks. fremstilt etter 6), med et amin med formel



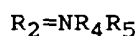
eller et imid som definert ovenfor;

8) forbindelser med den generelle formel Ia med

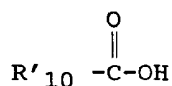


oppnås eksempelvis ved spaltning av en forbindelse med formel Ia med R_2 = en ftalimidrest, eller fra de tilsvarende isocyanater med formel Ia med $R_2 = N=C=O$, ved hydrolyse;

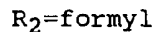
9) forbindelser med den generelle formel Ia med



hvor R_4 eller R_5 er alkyl- eller fenyلكarbonyl, oppnås ved omsetning av et primært eller sekundært amin med formel Ia med $R_2 = NR_4R_5$ hvor R_4 og/eller R_5 er H, f.eks. fremstilt etter 7) resp. 8), med en karboksylsyreekvivalent avledet av en karboksylsyre med formelen

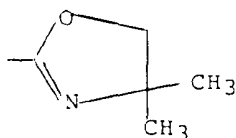


10) forbindelser med den generelle formel Ia med

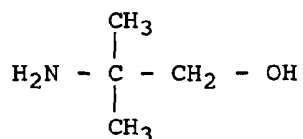


oppnås ved oksydasjon av alkoholen med formel Ia ($R_2 = OH$), f.eks. fremstilt etter 3), under kjedeforkortning fra n til n-1;

11) forbindelser med den generelle formel Ia hvor R_2 betyr en rest med formelen



får man ved omsetning av en forbindelse med den generelle formel Ia, hvor R_2 er COOH, med et amin med formelen



i nærvær av trifenylfosfin, CCl_4 og en base;

12) forbindelser med den generelle formel Ia hvor R_2 betyr en alkylsyrest, oppnås eksempelvis ved omsetning

av mesylatet med formel Ia med R_2 =alkylsulfonyloksy, f.eks. fremstilt etter 6), med de tilsvarende alkoholater;

13) forbindelser med den generelle formel Ia, hvor R_2 betyr alkylloksykarbonyl, oppnås eksempelvis ved omsetning av en syreekvivalent av I, R_2 COOH, med de tilsvarende alkoholer;

14) forbindelser med den generelle formel Ia hvor R_2 =halogen,

oppnås ved omsetning av tosylatet med formel Ia med R_2 =tolylsulfonyloksy, f.eks. fremstilt etter 6), med et halogeneringsmiddel, f.eks. klor eller brom;

hvorpå eventuelt de oppnådde forbindelsene Ia, hvor R_1 =hydrogen, omsettes i nærvær av en base med et halogeneringsmiddel, f.eks. klor eller brom, til en forbindelse med den generelle formel Ia, hvor R_1 er halogen, f.eks. klor eller brom; hvorpå halogenforbindelsen med formel Ia med R_1 =halogen eventuelt overføres i en forbindelse med den generelle formel Ia, hvor R_1 =alkoksy med 1-4 karbonatomer, ved omsetning med det tilsvarende alkoholat; hvorpå en forbindelse med den generelle formel Ia eventuelt reduseres selektivt til en forbindelse med den generelle formel Ib med R^* =hydrogen og derpå eventuelt alkyleres eller acyleres; og de oppnådde forbindelsene Ia eller Ib eventuelt overføres i akseptable syreaddisjonssalter.

Forbindelser med den generelle formel Ia, hvor R_2 er et halogenatom, f.eks. jod oppnås fra en forbindelse med den generelle formel Ia, hvor R_2 er en toluensulfonsyrerest, ved omsetning med et tilsvarende halogeneringsmiddel, f.eks. NaJ, i vannfrie oppløsningsmidler som f.eks. aceton.

Forbindelsene fremstillet i henhold til oppfinnelsen har PAF-antagonistisk virkning. Som kjent er det ved PAF (blodplate-aktiverende faktor) tale om foslipidet acetyl-glyceryl-eter-fosforyl-kolin (AGEPC), som er kjent som sterk lipidmediator, som frigjøres fra dyrs og menneskers proinflammatoriske celler. Blant denne type celler finnes hovedsakelig basofile og neutrofile

granulocytter, makrofager (fra blod og vev) samt trombocytter som er delaktige i betennelsesreaksjoner.

PAF oppviser ved farmakologiske eksperimenter bronko-konstriksjon, blodtrykkssenkning, oppløsning av trombocyttaggregasjoner samt en proinflammatorisk virkning.

Disse eksperimentelt påvisbare virkninger av PAF peker direkte eller indirekte på mulige funksjoner av denne mediator i anafylaksien, i patofysiologien for astma bronkiale og generelt ved betennelse.

PAF-antagonister trengs både for å oppklare patofysiologiske funksjoner av denne mediator på dyr og mennesker og for å behandle patologiske tilstander og sykdommer som PAF er delaktig i. Eksempler på indikasjoner for en PAF-antagonist er betennelsesprosesser i trakea bronkialtreet (akutt og kronisk bronkitt, astma bronkiale) eller nyren (glomerulonefritt), anafylaktiske tilstander, allergier og betennelser i slimhud- og hudområdet (f.eks. psoriasis) samt ved sjokktilstander betinget av sepsis, endotoksiner og forbrenninger. Andre viktige indikasjoner for en PAF-antagonist er lesjoner og betennelser i mave- og tarm-slimhudområdet, f.eks. gastritt, vanlig ulcus pepticum, og særlig ulcus ventriculi og ulcus duodeni.

Forøvrig egner forbindelsene fremstillet i henhold til oppfinnelsen seg til behandling av følgende tilstander: obstruktive lungelidelser, som f.eks. bronkial hyperreaktivitet, lungeveisbetennelser, som f.eks. kronisk bronkitt; hjerte-kretsløpssykdommer, som f.eks. polytraumer, anafylaksi, arteriosklerose, tarmbetennelser, EPH-gestoseødem-proteinuri-hypertensjon), sykdommer i det ekstrakorporale kretsløp, iskemiske lidelser, betennelser og immunologiske sykdommer, immunmodulasjon ved transplantasjoner av fremmed vev, immunmodulasjon ved leukemi; metastasespredning, f.eks. ved bronkial neoplasi, sykdommer i CNS, som f.eks. migrene, agorose-fobi (panic disorder). Dessuten viser de nye forbindelsene seg å være cyto- og organo-protoktive, f.eks. for neuroproteksjon, f.eks. ved levercirrhose, DIC (disseminert intravasal koagulering).

PAF-assosierte interaksjoner med vevshormoner (autocoid hormons), lymfokiner og andre mediatorer.

Den PAF-antagonistiske virkning av enkelte benzodiazepiner er kjent, sml. E. Kornecki et al., Science 226, 1454-1456 (1984). For Alprazolam ble det etter den nedenfor beskrevne metode målt en IK_{50} (konsentrasjon ved en 50% aggregasjonshemming) på 14 μM , for Triazolam en IK_{50} på 9 μM . Disse forbindelser som har vist seg egnet som tranquillizers, resp. hypnotika, og er kommersielt tilgjengelige, er i mange tilfeller, på tross av god PAF-antagonistisk virkning, uegnet som terapeutisk PAF-antagonist på grunn av deres utpregede sedative virkning. Mange av forbindelsene fremstillet i henhold til oppfinnelsen mangler derimot den sedative virkning, samtidig som den PAF-antagonistiske virkning sammenlignet med de kjente benzodiazepinene, er vesentlig bedre.

Farmakologiske undersøkelsesmetoder

Den PAF-antagonistiske virkning av noen av forbindelsene med formel I ble undersøkt med hensyn til hemmingen av blodplateaggregasjon in vitro og antagonisering av PAF-forårsaket bronkokonstriksjon på anestetiserte marsvin, med hensyn til blodtrykksenkning hos anestetiserte rottet og urticaria hos rotte. Dessuten ble disse forbindelsene også testet med henblikk på mulige bivirkninger på sentralnervesystemet.

1. In vitro undersøkelser: hemming av blodplateaggregasjonen

For å bestemme den PAF-antagonistiske virkning av substansene ble det gjort bruk av in vitro indusert aggregasjon av human-trombocytter forårsaket av PAF. For å oppnå trombocyttrikt plasma (TRP) ble blodprøven tatt fra en ikke-stuvet vene ved hjelp av en plastsprøyte som inneholdt 3,8% natriumcitratopløsning. Forholdet mellom natriumcitratopløsning og blod utgjorde 1:9. Etter forsiktig blanding ble citratblodet sentrifugert ved 150 x g (1200 omdr./min.) i 20 minutter. Målingen av trombocytt-aggregasjonen ble deretter foretatt etter fremgangsmåten utarbeidet av Born & Cross, (G.V.R. Born & M. J. Cross, J. Physiol. 168, 178 (1963)), hvorunder PAF under konstant omrøring av det trombocyttrike plasma ble tilsatt som aggregasjonsutløser.

De enkelte testsubstanser ble tilsatt i et volum på 10 µliter 2-3 minutter før aggregasjonsutløsningen. Herunder utgjorde enten destillert vann, etanol og/eller dimetylsulfoksyd oppløsningsmidlet. Kontrolldoser inneholdt tilsvarende volumer av disse oppløsningsmidlene. Etter registrering av utgangs-absorpsjonen (2-3 minutter) ble aggregasjonen indusert med PAF ($5 \times 10^{-8}M$).

Til bedømmelse av effekten av substansene ble maksimum av den første aggregasjonsbølge benyttet. Den maksimale absorpsjonsgrad (= maksimal aggregasjon x 100%) indusert av PAF, ble samtidig undersøkt i et parallellforsøk (= kontrollprøve i en av tokanal aggregometerets kanaler) sammen med hver prøve av testforbindelsene (kanal nr. 2) og benyttet som 100%-verdi.

Den aggregasjonsverdi som oppnås ved påvirkning av testforbindelsen angis i %.

Hver testsubstans ble undersøkt ved konsentrasjoner på 10^{-3} til $10^{-8}M$ i et stikkprøveantall på $n = 4$ med henblikk på en hemmende virkning på trombocyt-aggregasjon indusert av PAF. Deretter ble det satt opp en konsentrasjons-virkningskurve på basis av tre konsentrasjoner og IK_{50} -verdien (konsentrasjon ved en 50% aggregasjonshemming) bestemt. IK -verdiene av forbindelser med den generelle formel I ligger i alminnelighet ved lavere verdier enn $9 \mu M$.

2. In vivo undersøkelser

2.1. Antagonisering av bronkokonstriksjon bevirket av PAF på anestetiserte marsvin

Spontan pustende hannmarsvin med en vekt på 300-450 g, ble forbehandlet peroralt med testforbindelsen eller et kontrollbæremiddel 1 time før en i.v. infusjon av PAF ($30 \text{ ng}/(\text{kg} \times \text{min.})$). Forsøksdyrene ble deretter anestetisert intraperitonealt med 2 mg/kg uretan, hvorpå vena jugularis, arteria carotis og trakea ble kanylert. Hos kontrolldyrene induserer PAF-infusjonen en sterk vedvarende bronkokonstriksjon, som måles på basis av innåndningsvolum, Compliance og Resistance, og den induserer også en blodtrykkssenkning. Etter ca. 7-10 minutter inntreffer døden. Ved hjelp av de

beskrevne PAF-antagonistene kan pust- og blodtrykks-effektene, samt dødsfall, forhindres.

2.2 Antagonisering av blodtrykksenkning bevirket av PAF hos anestetiserte rotter

Normotone, Wistar hannrotter, med en vekt på 200-250 g, ble anestetisert intraperitonealt med 2 mg/kg uretan. Arteria carotis og vena jugularis ble kanylert. En intravenøs PAF-infusjon (30 ng/(kg x min.)) induserer hos kontrolldyrene en sterk, vedvarende blodtrykksenkning. Denne kan i avhengighet av dosen, oppheves gjennom intravenøse injeksjoner (kumulativ administrasjon) av de beskrevne forbindelser. Også peroral eller intravenøs administrasjon av forbindelsen før start av PAF-infusjonen kan gi en doseavhengig forhindring av den blodtrykksenkende virkning av de ovennevnte PAF-infusjoner.

2.3 Antagonisering av PAF-indusert urticaria hos rotte

(Modifisert etter P.P. Koelzer & K.H. Wehr, *Arzneim.-Forsch.* 8, 181 (1958)).

En intrakutan injeksjon av PAF induserer urticaria som er et uttrykk for en PAF-betinget økning av karpermeabiliteten. Hos Wistar-hannrotter med en vekt på 250 ± 220 g, ble bukpelsen (kort) klippet bort. Deretter ble 1 ml/kg av en 1% trypanblått-oppløsning injisert gjennom en vene i halen. Symmetrisk til midtlinjen (linea alba) ble det på tre steder med en avstand på ca. 1,5 cm foretatt intrakutane injeksjoner av fysiologisk koksaltoppløsning eller PAF-oppløsning (12,5-15,0 ng per injeksjonssted i 0,1 ml). Mens det ikke skjedde noen reaksjon i injeksjonsstedet for koksaltoppløsningen, bevirket PAF en hudreaksjon (urticaria), som ble synlig ved en blåfarving av forskjellig intensitet - avhengig av PAF-dosen. Ved samtidig intrakutan administrasjon av de beskrevne forbindelser eller ved en intravenøs forbehandling, kunne disse PAF-induserte hudreaksjonene forhindres.

3. Virkning på sentralnervesystemet

Det er allment kjent at substanser av denne strukturtype forårsaker sentralnervøse effekter som imidlertid ikke er ønskelige hos forbindelser med PAF-antagonistiske virkninger. De beskrevne forbindelsene ble derfor undersøkt med henblikk på deres hypnogene og antikonvulsive virkninger samt deres innflytelse på lokomosjonen. En mulig hypnotisk virkning ble undersøkt på 400-450 g tunge marsvin. Doser opp til 200 mg/kg p.o. av disse forbindelsene var ikke i stand til å frembringe en hypnotisk eller sedativ virkning på disse dyrene.

For å teste på en eventuell antikonvulsiv virkning, kan pentetrazol-antagonismen hos mus (20-25 g kroppsvekt) benyttes (M.I. Gluckmann, Current Therapeutic Research, 7:721, 1965). Doser opp til 100 mg/kg p.o. av disse forbindelsene (1 time før pentetrazol) hadde herunder ingen innflytelse på mortaliteten forårsaket av pentetrazol (125 mg/kg i.p., LD 100).

Virkningen på nattmotiliteten (lokomosjon) hos mus (20-25 g kroppsvekt) kan undersøkes i et "lysskranke-bur". Herunder måles antallet av avbrytningene av lysstrålene). Doser opp til 300 mg/kg p.o. av de ovennevnte forbindelsene viste ingen aktivitet.

I Tabell A er in vitro undersøkelsene med hensyn til hemmingen av blodplatene angitt slik som nedenfor beskrevet.

166367

26

Tabell A:

<u>Substans</u>	<u>IK₅₀ x 10⁻⁶ mol</u>
Alprazolam	14
Triazolam	9

Eksempel nr.

1	0,3
2	<0,2
4	<0,2
8	<0,3
9	0,2
10	1,7
11	<0,2
12	0,3
13	0,3
14i	0,4
14l	0,6
20	0,3
23	0,9
25	0,9
27	0,2
45	0,3
49	1,0
50	0,6
54	1,1
56	0,3
58	<0,2
60	0,9
64	<0,2
71	0,9
75	1,9
98	2,3
104	2,2

De nye forbindelsene med den generelle formel Ia og Ib kan gis topisk, oralt, parenteralt, transdermalt eller ved inhalasjon til varmblodige dyr. Forbindelsene foreligger herunder som virkestoff i vanlige administrasjonsformer, f.eks. i preparater som i det vesentlige består av et inert farmasøytisk bæremiddel og en effektiv dose av virkestoffet, som f.eks. tabletter, drasjeer, kapsler, oblater, pulvere, oppløsninger, suspensjoner, inhalasjonsaerosoler, salver, emulsjoner, siruper, suppositorier osv. En virksom dose av forbindelsene fremstillet i henhold til oppfinnelsen ligger ved peroral anvendelse mellom 1 og 50, fortrinnsvis mellom 3 og 20 mg/dose, ved intravenøs eller intramuskulær anvendelse mellom 0,01 og 50, fortrinnsvis mellom 0,1 og 10 mg/dose. Til inhalasjonsformål kan det benyttes oppløsninger som inneholder 0,01 til 1,0, fortrinnsvis 0,1 til 0,5% virkestoff.

De etterfølgende eksempler gir en nærmere belysning av oppfinnelsen:

Eksempel 1:

2-[4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]etan-1-sulfonsyre-N'-metylpipezid

1.1. 3-(1,3-dioksolan-2-yl)-propan-1-sulfonsyre-N'-metylpipezid

Til 23 g (0,13 mol) metansulfonsyre-N'-metylpipezid oppløst i 200 ml vannfri tetrahydrofuran, tilsettes dråpevis ved 0-5°C 87,5 ml av en 1,6 molar BuLi-oppløsning i heksan (0,14 mol), hvorpå den resulterende suspensjon omrøres ved romtemperatur i ytterligere 90 minutter og deretter dråpevis tilsettes 23,4 g 2-(2-brometyl)-1,3-dioksolan (0,13 mol) i 200 ml vannfri tetrahydrofuran, hvorved en klar oppløsning oppstår. Etter omrøring i 5 timer fordampes oppløsningsmidlet, hvorefter residuet tas opp i vann/metylenklorid og den vandige fase utristes flere ganger med metylenklorid. Metylenkloridoppløsningen tørkes og oppløsningsmidlet fordampes. Det oljeaktige residuum filtreres over en kiselgelsøyle

med metylenklorid/metanol (9:1) som eluent. Etter ny fordampning av løsningsmidlet blir det tilbake 20,7 g av den ønskede forbindelse som en lys olje. (Utbytte 57% av det teoretiske).

- 1.2. 3-formyl-propan-1-sulfonsyre-N'-metylpiperazid
20,7 g (0,074 mol) 3-(1,3-dioksolan-2-yl)-propan-1-sulfonsyre-N'-metylpiperazid og 800 ml 2N svovelsyre omrøres i 30 minutter ved 80°C, avkjøles og bringes til pH 6,5-7 med kons. ammoniakk. Oppløsningen mettes deretter med koksalt og ekstraheres grundig med metylenklorid. Etter tørking og fordampning av oppløsningsmidlet oppnås 13,2 g av aldehydet som lys olje. (Utbytte 76% av det teoretiske).

- 1.3. 2-amino-3-(2-klorbenzoyl)-5-[2-(N'-metylpiperazinyl-sulfonyl)etyl]tiofen
10,1 g (0,056 mol) o-klorcyanoacetofenon og 18 g (0,056 mol) svovel anbringes i 10 ml dimetylformamid og tilsettes dråpevis 7,8 ml (0,056 mol) trietylamin. Derpå tilsettes dråpevis 13,2 g 3-formyl-n-propan-1-sulfonsyre-N'-metylpiperazid i 50 ml dimetylformamid, og den resulterende oppløsning omrøres i 30 minutter ved 70°C. Etter 12 timer helles reaksjonsblandingen på 100 ml isvann og ekstraheres med etylacetat. Etter vasking, tørking og fordampning av oppløsningsmidlet blir det tilbake 18 g oljeaktig residuum som renses på en kiselgelsøyle med metylenklorid/metanol (9:1) som elueringsmiddel. Man oppnår derved 15,0 g av tiofenforbindelsen som en lys olje. (Utbytte 63% av det teoretiske).

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm 7,30-7,55 (4H, m, aryl-H); 7,14 (2H, s, bred, NH₂); 6,18 (1H, s, tiofen-H); 3,18-3,43 (4H, m, piperazin (CH₂)₂-N); 3,07 (4H, s, SO₂CH₂CH₂); 2,33-2,61 (4H, m, piperazin (CH₂)₂-N-SO₂); 2,33 (3H, s, N-CH₃).

- 1.4. 2-bromacetylamino-3-(2-klorbenzoyl)-5-[2-(N'-metylpiperazinylsulfonyl)etyl]-tiofen
14 g av forbindelsen fra Eksempel 1.3. og 4,6 ml trietylamin anbringes i 200 ml vannfri metylenklorid

og tilsettes dråpevis 2,85 ml bromacetylbromid ved romtemperatur. Etter 4 timer blir reaksjonsblandingen tilsatt vann, gjort svakt alkalisk og ekstrahert med metylenklorid. Etter vasking og tørking avdampes oppløsningsmidlet ved en vannbad-temperatur på 30°C. Det oppnådde residuum (17,9 g) må straks omsettes videre.

- 1.5. 2-aminoacetylamino-3-(2-klorbenzoyl)-5-[2-(N'-metyl-piperazinylsulfonyl)etyl]-tiofen
17,9 g (0,032 mol) av forbindelsen fra Eksempel 1.4. løses opp i 200 ml etylacetat, hvoretter det i 4 timer ledes inn ammoniakk. Reaksjonsblandingen omrøres i 12 timer ved romtemperatur, vaskes flere ganger med vann, hvoretter den organiske fase tørkes og oppløsningsmidlet fordampes. Man oppnår 6,1 g av et oljeaktig residuum.
(Utbytte 39% av det teoretiske).
- 1.6. 2-[4-(2-klorfenyl)-tieno[3,2-f][1,4]diazepin-7-on-2-yl]-etan-1-sulfonsyre-N'-metylpiperazid
6,1 g (0,013 mol) av forbindelsen fra Eksempel 1.5. og 20 g kiselgel i 150 ml toluen kokes under tilbaketilbakekjøling og med påsatt vannfelle i 3 timer. Kiselgelen suges av og ekstraheres med varm metanol. Etter opparbeidningen oppnås 5,3 g råprodukt som kromatograferes på kiselgel (eluent: metylenklorid/metanol 9:1). Man oppnår 2,6 g av diazepinonet (utbytte 44% av det teoretiske) med smp. 135-138°C (acetonitril).
- 1.7. 2-[4-(2-klorfenyl)-tieno[3,2-f][1,4]diazepin-7-tion-2-yl]-etan-1-sulfonsyre-N'-metylpiperazid
2,6 g (0,0056 mol) av diazepinonet, 1,25 g fosforpenta-sulfid (0,0028 mol) og 1 g natriumhydrogenkarbonat omrøres i 2 timer i 30 ml diglyme ved 80°C. Reaksjonsblandingen helles over i 100 ml vann og det utfelte faststoff frafiltreres. Det oppnådde diazepintion (utbytte: 2,7 g, 100% av det teoretiske) omsettes videre uten rensing.

- 1.8. 2-[4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]etan-1-sulfonsyre-N'-metylpiperazid
- 2,7 g (0,0056 mol) av forbindelsen fra Eksempel 1.7. og 0,3 ml (0,0062 mol) hydrazinhydrat omrøres ved romtemperatur i 1 time i 30 ml tetrahydrofuran. Etter fordampning av oppløsningsmidlet omrøres residuet med 10 ml ortoeddiksyretrietyler i 1 time ved 70-80°C. Overskuddet av ortoester fordampes deretter, hvorpå residuet tas opp i 2N saltsyre og ekstraheres med eter og metylenklorid. Den vandige fase gjøres alkalisk og det utfelte tienotriazolodiazepin ekstraheres med metylenklorid. Etter inndampning og tørking oppnås 1,2 g råprodukt som kromatograferes på aluminiumoksyd, nøytral, aktivitetstrinn III med metylenklorid/metanol 95:5 som elueringsmiddel. Man oppnår 1,0 g (utbytte 35%) av tienotriazolodiazepinet med smp. 148-150°C.
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm 7,30-7,61 (4H, m, aryl-H); 6,48 (1H, s, tiofen-H); 4,95 (2H, s, 7-ring CH₂); 3,00-3,47 (8H, m, piperazin-(CH₂)₂-N-SO₂, SO₂-CH₂-CH₂-); 2,72 (3H, s, triazol-CH₃); 2,30-2,61 (4H, m, piperazin-(CH₂)₂-N); 2,32 (3H, s, piperazin-CH₃).

Eksempel 2:

Eddiksyre-{3-[4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]-diazepin-2-yl]propylester}

- 2.1. 2-amino-3-(2-klorbenzoyl)-5-(3-acetoksypropyl)tiofen
- Analogt med Eksempel 1 syntetiseres 2-amino-3-(2-klorbenzoyl)-5-(3-hydroksypropyl)-tiofen ved å gå ut fra 5-hydroksypentanal. 1 g (0,0034 mol) av denne forbindelse oppløses under svak oppvarming i 40 ml etylacetat og etter innledning av hydrogenklorid i 20 minutter fortsettes omrøringen i 2 timer ved romtemperatur, hvorpå oppløsningsmidlet fordampes, residuet tas opp i metylenklorid og vaskes med vann. Etter tørking og fordampning av oppløsningsmidlet, kromatograferes det oljeaktige residuum på kiselgel med metylenklorid/metanol 9:1 som elueringsmiddel.

Man oppnår 0,75 g (utbytte 65% av det teoretiske) av den ovennevnte forbindelse.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,24-7,54 (4H, m, aryl-H); 7,09 (2H, s, bred, NH_2); 6,13 (1H, s, tiofen-H); 4,07 (2H, t, $J=6$ Hz, OCH_2); 2,61 (2H, t, $J=6$ Hz, tiofen- CH_2); 2,02 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C=O}$); 1,85 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{-}$).

2.2. Eddiksyre-{3-[4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]propylester}

Ved å gå ut fra forbindelsen fra Eksempel 2.1. oppnås analogt med Eksempel 1 2-bromacetylaminoforbindelsen i 92% utbytte, 2-amino-acetylaminoforbindelsen i 86% utbytte, det cycliserte diazepinon i 76% utbytte, det tilsvarende diazepintion i 70% utbytte og tittelforbindelsen i 76% utbytte. Smp. 153-155°C.

Eksempel 3:

2-(3-hydroksypropyl)-4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

a) Syntese ut fra forbindelsen i Eksempel 2:

3,0 g (0,0072 mol) av forbindelsen i Eksempel 2 omrøres med en ekvivalent kaliumhydroksyd i 40 ml etanol i 12 timer ved romtemperatur, hvorpå oppløsningsmidlet fordampes i vakuum og residuet tas opp i metylenklorid. Etter vasking, tørking og fordampning av oppløsningsmidlet oppnås 2 g av tittelforbindelsen med smp. 155-160°C (utbytte 74% av det teoretiske).

b) Syntese ut fra 2-[4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-etan-1-karboksylsyre metylester

2,5 g (0,0062 mol) av den tilsvarende metylester oppløses i 25 ml vannfri tetrahydrofuran og tilsettes i små porsjoner tilsammen 0,13 g (0,0034 mol) litiumaluminatpulver ved romtemperatur. Etter omrøring i 12 timer tilsettes under avkjøling 0,2 ml vann, deretter 0,2 ml 6N natronlut og så 0,4 ml vann, hvorefter blandingen omrøres grundig. Faststoffet suges av og filtratet kromatograferes, etter fordampning av oppløsningsmidlet, på kiselgel med metylen-

166367

32

klorid/metanol (4:1) som elueringsmiddel. Spor av utgangsforbindelsen kan fraskilles ved HPLC-kolonnekromatografi med metylenklorid/metanol (4:1) som elueringsmiddel. Man oppnår 1,6 g av forbindelse 3 (utbytte 69% av det teoretiske).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,30-7,52 (4H, m, aryl-H); 6,42 (1H, s, tiofen H); 4,91 (2H, s, 7-ring- CH_2); 3,69 (2H, t, $J=6$ Hz, OCH_2); 2,88 (2H, t, $J=6$ Hz, tiofen- CH_2); 2,69 (3H, s, triazol- CH_3); 1,91 (2H, m, OCH_2CH_2 -); 1,78 (1H, s, bred, OH).

Utgangsforbindelsen 2-[4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-etan-1-karboksytsyremetylerester oppnås som følger:

2-amino-3-o-klorbenzoyl-5-(2-dikarbetoksyetyl)-tiofen

53,9 g (0,3 mol) o-klorcyanoacetofenon, 9,6 g svovel, 30,4 g (0,3 mol) trietylamin og 120 ml dimetylformamid tilsettes under omrøring, innledningsvis ved romtemperatur, 64,8 g (0,3 mol) dikarbetoksybutyraldehyd (D.T. Warner, J. Am. Chem. Soc., 70, 3470 (1948); kp. $97^\circ\text{C}/0,1$ mbar), hvorved temperaturen stiger til $45-50^\circ\text{C}$. Blandingen omrøres 2-3 timer ved $60-70^\circ\text{C}$, avkjøles til romtemperatur og tilsettes 400 ml vann. Det dannede tiofenderivat ristes ut med tre 200 ml porsjoner metyl-tert-butylketon. Etter vasking med vann og tørking av den organiske fase, foretas inndampning og omkrystallisering av det krystallinske residuum fra isopropanol/vann 7:3. Utbytte: 90 g (74% av det teoretiske), smp. $96-98^\circ\text{C}$.

2-amino-o-klorbenzoyl-5-(2-karbometoksyetyl)tiofen

63 g (0,15 mol) av den ovenfor oppnådde forbindelse kokes under tilbakeløpskjøling i 2 timer med 120 ml etanol og 32,5 g kaliumhydroksyd i 50 ml vann. Blandingen inndampes i vakuum, fortynnes med 50 ml vann og surgjøres med HCl. Den utfelte klebrige syre utristes flere ganger med etylacetat. Ekstraktene tørkes og inndampes og residuet kokes under tilbakeløpskjøling i 2 timer med 300 ml toluen og 30 ml dimetylformamid. Etter inndampning til ca. 50 ml oppnås krystaller av monokarboksytsyren.

Utbytte: 20,5 g. Den rensede syren smelter ved $170-173^\circ\text{C}$.

Råsyren omrøres sammen med 400 ml absolutt metanol og 0,4 ml konsentrert svovelsyre i 18 timer ved romtemperatur. Etter fordampning av metanolen helles blandingen på is og utristes med metylenklorid, hvorpå ny inndampning og utgnidning med isopropyleter gir 15 g ester med smp. 89-90°C.

2-bromacetylamino-3-o-klorbenzoyl-5-(2-karbometoksyetyl)tiofen

27,8 g (0,09 mol) av den ovenfor oppnådde ester suspenderes i 700 ml toluen og tilsettes 10 g natriumbikarbonat i 57 ml vann. Under omrøring tilsettes 7,9 ml bromacetylbromid litt etter litt ved 40-50°C, hvorpå omrøringen fortsettes i 30 minutter. Blandingen vaskes med vann og toluenfasen tørkes og inndampes i vakuum og bringes til krystallisasjon med isopropyleter. Utbytte: 35-37 g, smp. 104-106°C.

2-aminoacetylamino-3-o-klorbenzoyl-5-(2-karbometoksyetyl)tiofen

35,8 g (0,08 mol) av den ovenfor oppnådde bromacetylforbindelse oppløses i 700 ml etylacetat, hvorpå det ledes inn tørr ammoniakk under omrøring i 2-3 timer ved romtemperatur. Blandingen får stå over natten og vaskes deretter med isvann, tørkes og inndampes, hvorved man oppnår 22-25 g oljeaktig aminosforbindelse.

7-(2-karbometoksyetyl)-5-o-klorfenyl-tieno-1,4-diazepinon

21,3 g (0,056 mol) av den ovenfor oppnådde forbindelse oppløses i 500 ml toluen og kokes under tilbakeløpskjøling i 2 timer med 75 g kiselgel med påsatt vannfelle. Kiselgelet frafiltreres og diazepinet ekstraheres med varm metanol. Etter inndampning av metanolen oppnås 12-15 g diazepin med smp. 160-162°C.

7-(2-karbometoksyetyl)-5-o-klorfenyl-tieno-1,4-diazepin-2-tion

10 g (0,03 mol) av den ovenfor oppnådde diazepinon omrøres i 100 ml diglyme med 6,8 g fosforpentasulfid og 5 g natriumhydrogenkarbonat i 3 timer ved 70-80°C. Suspensjonen helles på is, omrøres 30-45 minutter, hvorpå krystallene frafiltreres. Etter tørking oppnås 10 g tion med smp. 185-186°C.

166367

34

2-[4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]diazepin-2-yl]etan-1-karboksylsyremetylester

6,1 g (0,016 mol) av svovelforbindelsen løses opp i 100 ml tetrahydrofuran og omrøres etter tilsetning av 1 g hydrazinhydrat i 30 minutter ved 45-50°C. Inndampning i vakuum etterlater 5-5,2 g olje som krystalliserer med isopropyleter (smp. 175-177°C).

Hydrazinforbindelsen gir ved oppvarming til 80°C i 35 ml ortoeddiksyre-ester og inndampning fra metylenklorid/ester, 3 g av triazolodiazepinet med smp. 114-115°C.

Den samme forbindelse kan også oppnås fra tionet med eddiksyrehydrazid.

Eksempel 4

Eddiksyre-{7-[4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]heptylester}

Ifølge H.J. Bestmann et al., Chem. Ber. 104, 65 (1971) underkastes oleylacetat i metylenklorid ozonolyse ved -40°C, hvorefter det oppnådde ozonid spaltes reduktivt med den ekvivalente mengde trifenyylfosfin, hvorved grundig utgnidning med eter fører til utskillelse av det dannede trifenyylfosfinoksyd. Spor av uomsatt trifenyylfosfin kan felles ut som fosfoniums salt med metyljodid i eteroppløsning. Adskillelsen av nonanalet fra det ønskede 9-acetoksynonanal skjer hensiktsmessig ved destillasjon i en kolonne med speilbelegg. Ved å gå ut fra 9-acetoksynonanal oppnår man analogt med Eksempel 1 aminotiofenforbindelsen, 2-bromacetylaminoforbindelsen og 2-aminoacetylaminoforbindelsen i kvantitative utbytter, mens diazepinoncykliseringen gir 76% utbytte, diazepintionet oppnås i 65% utbytte og eddiksyre-{7-[4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-heptylester} som olje i 33% utbytte.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm 7,26-7,58 (4H, m, aryl-H); 6,36 (1H, s, tiofen-H); 4,92 (2H, s, 7-ring-CH₂); 4,06 (2H, t, J=6 Hz, OCH₂); 2,76 (2H, t, J=6 Hz, tiofen-CH₂); 2,72 (3H, s, triazol-CH₃); 2,05 (3H, s, CH₃-C=O); 1,15-1,86 (10H, m, OCH₂-(CH₂)₅-).

Eksempel 5:

2-metylpropionsyre-{3-[4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]propylester

0,5 g (0,0013 mol) 2-(3-hydroksypropyl)-4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (Eksempel 3), 0,12 g (0,0015 mol) pyridin og 0,2 g (0,0013 mol) isosmørsyreanhydrid omrøres i 4 timer ved 60°C. Etter videre omrøring i 12 timer ved romtemperatur tilsettes reaksjonsblanding 20 ml vann og ekstraheres med eter. Etter tørking og fordampning av oppløsningsmidlet kromatograferes det oljeaktige residuum på kiselgel med metylenklorid/metanol (9:1) som elueringsmiddel, hvilket gir den ønskede tittelforbindelse med smp. 124-125°C i kvantitativt utbytte.

Eksempel 6:

Metansulfonsyre-{3-[4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]propylester}

Til 3,9 g (0,0105 mol) 2-(3-hydroksypropyl)-4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (Eksempel 3) i 60 ml vannfritt metylenklorid tilsettes 1,7 g (0,015 mol) metansulfonsyreklorid, og blandingen tilsettes dråpevis ved 10°C 1,5 g (0,015 mol) trietylamin. Etter omrøring i 12 timer ved romtemperatur ekstraheres reaksjonsblanding grundig med vann, hvorpå den organiske fase tørkes, oppløsningsmidlet fordampes og residuet kromatograferes på kiselgel med metylenklorid/metanol (9:1) som elueringsmiddel. Man oppnår 3,8 g (utbytte 81% av det teoretiske) av tittelforbindelsen med smp. 130-135°C.

Eksempel 7:

2-(3-jodpropyl)-4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

0,6 g (0,0011 mol) p-toluensulfonsyre-{3-[4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]propylester}, fremstillet analogt med Eksempel 6, og en oppløsning av 0,2 g (0,0014 mol) vannfri natriumjodid i 15 ml

166367

36

vannfri aceton omrøres i 2 timer ved romtemperatur. Etter fordampning av oppløsningsmidlet, tas residuet opp i metylenklorid/-vann, hvoretter den organiske fase vaskes flere ganger med vann, tørkes, og oppløsningsmidlet fordampes slik at man oppnår 0,2 g (utbytte 36% av det teoretiske) av den amorfe tittelforbindelse. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,30-7,67 (4H, m, aryl-H); 6,44 (1H, s, tiofen-H); 4,94 (2H, s, 7-ring- CH_2); 3,20 (2H, t, $J=7$ Hz), $\text{CH}_2\text{-J}$); 2,92 (2H, t, $J=7$ Hz, tiofen- CH_2); 2,71 (3H, s, triazol- CH_3); 2,12 (2H, m, $\text{JCH}_2\text{CH}_2\text{-}$).

Eksempel 8:

2-(7-N-ftalimidoheptyl)-4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

3,0 g (0,006 mol) metansulfonsyre-{7-[4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-heptylester} og 1,1 g (0,006 mol) ftalimid-kalium omrøres i vannfri dimetylformamid i 5 timer ved 60-70°C. Etter avkjøling heller man reaksjonsblandingen i 150 ml isvann, ekstraherer med metylenklorid og filtrerer etter tørking og inndampning over en liten, bred kiselgelsøyle under bruk av metylenklorid/metanol (9:1) som elueringsmiddel. Ftalimid-forbindelsen dannes som en olje i kvantitativt utbytte.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,62-7,94 (4H, m, ftal-aryl-H); 7,26-7,55 (4H, m, aryl-H); 6,36 (1H, s, tiofen-H); 4,93 (2H, s, 7-ring CH_2); 3,52 (2H, t, $J=6$ Hz, $\text{N-CH}_2\text{-}$); 2,75 (2H, t, $J=6$ Hz), tiofen- CH_2); 2,69 (3H, s, triazol- CH_3); 1,14-1,93 (10H, m, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2)_5\text{-}$).

Eksempel 9:

2-(7-aminoheptyl)-4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

31,7 g (0,057 mol) av ftalimidoforbindelsen i Eksempel 8 løses opp i 300 ml etanol og omrøres med 13,8 ml hydrazinhydrat (0,29 mol) i 20 timer ved romtemperatur. Det utfelte faststoff suges av, hvorpå filtratet inndampes og tas opp med 2N saltsyre. Ved ekstraksjon med metylenklorid kan den uomsatte utgangsforbindelse fjernes. Den vandige fase gjøres alkalisk og ekstraheres på nytt med metylenklorid. Etter tørking og fordampning av opp-

løsningsmidlet oppnås 14,2 g (utbytte 58% av det teoretiske) av aminoforbindelsen som en olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,28-7,63 (4H, m, aryl-H); 6,38 (1H, s, tiofen-H); 4,95 (2H, s, 7-ring- CH_2); 2,55-3,10 (6H, m, NCH_2 , tiofen- CH_2 , NH_2); 2,72 (3H, s, triazol- CH_3); 1,07-1,90 (10H, m, $\text{N-CH}_2-(\text{CH}_2)_5$).

Eksempel 10:

2-(7-acetylaminoheptyl)-4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

Til 1,3 g (0,003 mol) av aminoforbindelsen i Eksempel 9 og 0,4 ml trietylamin (0,003 mol) i 35 ml vannfri metylenklorid tilsettes dråpevis 0,2 ml (0,003 mol) acetylklorid i 5 ml vannfri metylenklorid, hvorpå blandingen omrøres i 12 timer ved romtemperatur. Etter vasking med vann, tørking og fjerning av oppløsningsmidlet, kromatograferes residuet på kiselgel med metylenklorid/metanol (95:5) som elueringsmiddel og det oppnås 1,1 g av acetylaminoforbindelsen (utbytte 77% av det teoretiske) som en olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,30-7,58 (4H, m, aryl-H); 6,37 (1H, s, tiofen-H); 5,67 (1H, s, bred, NH); 4,94 (2H, s, 7-ring- CH_2); 3,24 (2H, m, N-CH_2); 2,76 (2H, t, $J=6$ Hz, tiofen CH_2); 2,72 (3H, s, triazol- CH_3); 1,98 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C=O}$); 1,21-1,83 (10H, m, $\text{N-CH}_2(\text{CH}_2)_5$).

Eksempel 11:

2-(3-(N-morfolinyl)propyl)-4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

2,7 g (0,006 mol) av forbindelsen i Eksempel 6 og 2,6 g (0,030 mol) morfolin kokes under tilbakeløpskjøling i 50 ml dioksan i 6 timer, hvorpå oppløsningsmidlet fordampes og residuet tas opp i metylenklorid/vann. Den organiske fase vaskes grundig med vann, tørkes og befris for oppløsningsmiddel. Residuet kromatograferes på kiselgel med metylenklorid/metanol (9:1) som elueringsmiddel. Man oppnår 1,3 g av morfolinforbindelsen (utbytte 50% av det teoretiske) med smp. 162-164°C.

166367

38

Ved oppløsning av substansen i metanolisk saltsyre og utfelling med eter oppnås hydrokloridet av tittelforbindelsen med smp. 95°C (dekomp.).

Eksempel 12:

2-(6-formylheksyl)-4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

Til 1,5 g (0,0075 mol) pyridinklorkromat i 20 ml metylenklorid tilsettes dråpevis 2,1 g (0,005 mol) 2-(7-hydroksyheptyl)-4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (fremstillet f.eks. av forbindelsen fra Eksempel 4 ved alkalisk hydrolyse) i 5 ml metylenklorid, hvorpå blandingen omrøres i ytterligere 90 minutter ved romtemperatur og oppløsningen tilsettes 50 ml eter. Den utfelte sorte, harpiksaktige olje omrøres flere ganger grundig med eter, hvorpå eteroppløsningene samles og avsuges over kiselgur. Filtratet inndampes og residuet kromatograferes på kiselgel med metylenklorid/metanol (9:1) som elueringsmiddel. Det oppnås 0,6 g (utbytte 29% av det teoretiske) av aldehydet som en farveløs olje.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm 9,77 (1H, t, J=<2 Hz, CHO); 7,25-7,59 (4H, m, aryl-H); 6,38 (1H, s, tiofen-H); 4,94 (2H, s, 7-ring-CH₂); 2,76 (2H, t, J=6 Hz, tiofen-CH₂); 2,71 (3H, s, triazol-CH₃); 2,41 (2H, m, -CH₂C=O); 1,17-1,90 (8H, O=CCH₂(CH₂)₄-).

Eksempel 13

2-(3-acetoksypropyl)-4-(2-klorfenyl)-9-brom-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

4 g (0,010 mol) 2-(3-acetoksypropyl)-4-(2-klorfenyl)-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin i 60 ml vannfri kloroform, 1,9 g (0,012 mol) brom og 1,2 g (0,015 mol) pyridin omrøres i 20 timer ved romtemperatur. Deretter utristes reaksjonsblandingen grundig med vann, hvorpå den organiske fase tørkes og inndampes og residuet renses kromatografisk på kiselgel med metylenklorid/metanol (9:1) som elueringsmiddel. Det oppnås 2,3 g (utbytte 48% av det teoretiske) av 9-brom-forbindelsen som en olje.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm 7,30-7,62 (4H, m, aryl-H); 6,43 (1H, s, tiofen-H); 4,90 (2H, s, 7-ring-CH₂); 4,11 (2H, t, J=7 Hz,

-O-CH₂); 2,89 (2H, t, J=7 Hz, tiofen CH₂); 2,03 (3H, s, CH₃C=O); 2,00 (2H, m, OCH₂CH₂-).

Eksempel 14

2-(3-hydroksypropyl)-4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f]imidazo[1,2-a][1,4]diazepin

Til 15 g (0,038 mol) 2-(3-acetoksypropyl)-4-(2-klorfenyl)-6H-7,8-dihydrotieno[3,2-f][1,4]diazepin-7-tion i 200 ml vannfri dioksan dryppes det ved romtemperatur inn 6,3 g (0,114 mol) propargylamin, hvorpå oppløsningsmidlet avdampes etter omrøring i 20 timer. Residuet tas opp i metylenklorid/vann og den organiske fase vaskes grundig med vann, tørkes og inndampes. Det oppnådde råprodukt gnis ut med isopropyleter, hvorved det krystalliserer. Man oppnår 13,5 g 2-(3-acetoksypropyl)-4-(2-klorfenyl)-6H-7-propargylamino-tieno[3,2-f][1,4]-diazepin (utbytte 86% av det teoretiske) med smp. 122-124°C.

11 g (0,027 mol) av den således oppnådde mellomforbindelse og 55 ml konsentrert svovelsyre oppvarmes i 10 minutter til 100°C på et forvarmet oljebad, hvorefter blandingen helles over på is og innstilles på pH 10 med konsentrert ammoniakk. Ekstraksjonen med metylenklorid gir 1,2 g residuum som tas opp i 100 ml metanol og omrøres med 0,2 g kaliumhydroksyd i 1 time ved 60°C. Etter fordampning av metanolen tas residuet opp i metylenklorid/vann og den organiske fase vaskes grundig med vann og tørkes. Opp-løsningsmidlet fordampes og residuet kromatograferes på kiselgel med metylenklorid/metanol (9:1) som elueringsmiddel, hvorved 0,7 g av imidazo-forbindelsen (utbytte 7% av det teoretiske) med smp. 131-134°C oppnås.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm 7,22-7,58 (4H, m, aryl-H); 6,89 (1H, q, J = <1 Hz, imidazol-H); 6,38 (1H, s, tiofen-H); 4,77 (2H, s, 7-ring CH₂); 3,68 (2H, t, J=7 Hz, OCH₂); 2,86 (2H, t, J=8 Hz, tiofen-CH₂); 2,42 (3H, d, J=<1 Hz, imidazol, CH₃); 1,88 (2H, m, -OCH₂-CH₂-); 2,00 (1H, s, bred, OH).

Eksempel 14a

2-(2-metoksykarbonyletyl)-7-etoksykarbonyl-6-(2-klorfenyl)-6H-tieno[3,2-f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin

166367

40

9,0 g (0,025 mol) 7-(2-metoksykarbonyletyl)-5-klorfenyl)-1,2-dihydro-3H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-on (W.D. Bechtel & K.H. Weber, J. Pharmac. Sci., 74, 1265 (1985) med smp. 152-154°C suspenderes i 25 ml dimetylformamid og tilsettes 3,5 g kalium-tert-butylat under nitrogen. Etter omrøring i 10-15 minutter foretas avkjøling til -30°C og i løpet av 10-15 minutter tilsettes 4,7 g dietylklorfosfat.

Til denne oppløsning tilsettes en blanding tilberedt av 3,3 g kalium-tert-butylat og 3,3 g isocyanoeddiksyre-etyler ved -40°C i 22 ml dimetylformamid og temperaturen holdes i 2 timer på -10°C, hvorpå reaksjonsblandingen oppvarmes til romtemperatur. Under avkjøling tilsettes 2,5 ml iseddik og deretter 350 ml vann, hvorefter reaksjonsblandingen ekstraheres med etylacetat. Etter vasking, tørking og inndampning av etylacetatfasen kromatograferes residuet over SiO₂. Eluatet fører etter eter-tilsetning til 4,0 g krystaller med smp. 139-140°C.

C₂₂H₂₀ClN₃O₄S (457,9)

Beregnet: C, 57,7; H, 4,40; N, 9,18; Cl, 7,74; S, 7,00

Funnet: 58,0; 4,44; 9,04; 7,55; 6,87

Eksempel 14b

2-[2-(morfolin-4-yl-karbonyl)-etyl]-4-(2-klorfenyl)-6H-tieno[3,2-f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin

3,5 g (0,0076 mol) av diesteren fremstillet ifølge Eksempel 14a kokes under tilbaketilskjøling i 75 ml tetrahydrofuran med 0,75 g NaOH i 75 ml metanol og 40 ml vann i 1 time. Oppløsningen surgjøres med 2,6 ml iseddik og inndampes. Krystallene av dikarboksylsyren som utfelles etter tilsetning av 50 ml vann smelter ved 275°C under dekomponering.

Utbytte 3,0 g.

Denne forbindelse oppvarmes sammen med 100 ml 1,2,4-triklorbenzen under nitrogen i 1 time. Det foretas filtrering og filtratet tilsettes petroleter, hvorved 2-(2-karboksyetyl)-forbindelsen utfelles. Fra denne karboksylsyre oppnår man analogt med Eksempel 3, morfolidet med smp. 158°C.

C₂₂H₂₁ClN₄O₂S (440,9)

Beregnet: C, 59,12; H, 4,80; N, 12,71; S, 7,27

Funnet: 60,12 4,91; 12,54; 7,06

Eksempel 14c

2-(2-dietylaminokarbonyletyl)-6-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno-
[3,2-f]imidazo[1,2-a][1,4]diazepin

Ved å gå ut fra 7-(2-metoksykarbonyletyl)-5-(2-klorfenyl)-
1,2-dihydro-3H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-tion (W.D. Bechtel &
K.H. Weber, J. Pharm. Sci., 74, 1265 (1985)) med smp. 190°C,
oppnås analogt med synteseveien beskrevet i Eksempel 14, det
tilsvarende dietylamid med smp. 201-203°C.

Eksempel 14d

2-[2-(morfolin-4-yl-karbonyl)-etyl]-6-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-
tieno[3,2-f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin

Fra den ovenfor beskrevne karboksylsyre oppnås tittelfor-
bindelsen ved å benytte morfolin i stedet for dietylamin.

Smp. 248-250°C.

Eksempel 14e

2-[1-(morfolin-4-yl-karbonyl)-prop-1-en-2-yl]-4-(2-klorfenyl)-
9-metyl-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

a) 48,8 g (0,2 mol) 2-acetyl-amino-3-(2-klorbenzoyl)-tiofen
kokes under tilbaketilbakekjøling med 500 ml acetanhydrid og 6 ml
85% fosforsyre i 1,5 timer under tilbaketilbakekjøling. Etter inn-
dampning i vakuum tilsettes residuet 200 ml vann og nøytraliseres
med 40% natronlut. Krystallene avsuges og vaskes med vann,
metanol og eter.

Utbytte: 49-51 g, smp. 228-230°C.

50,3 g av denne forbindelse i en oppløsning av 10 g KOH i
300 ml metanol tilsettes under nitrogen og omrøres i 1-2 timer
ved romtemperatur. Blandingen nøytraliseres med 2N saltsyre, og
aminoderivatet ekstraheres med metylenklorid. Etter kromatografi
av residuet oppnås 43 g 5-acetyl-2-amino-3-(2-klorbenzoyl)tiofen
med smp. 190-191°C.

b) 5,5 g (0,02 mol) av denne forbindelse tas, for å beskytte
acetylgruppen, opp i 50 ml kloroform og omrøres etter tilsetning
av 2 ml 1,3-propanditiol ved romtemperatur under innledning av

166367

tørr HCl-gass i 5 minutter. Deretter ekstraheres i rekkefølge med vann, fortynnet natronlut og deretter igjen med vann, hvorpå den organiske fase tørkes, oppløsningsmidlet fordampes og residuet kromatograferes over SiO₂ (metylenklorid/etanol). Av residuet fra hovedfraksjonen oppnår man med eter 4,3 g krystaller med smp. 162-163°C.

Denne forbindelse kan som tidligere beskrevet (f.eks. Eksempel 3), på analog måte, omsettes til diazepinon (smp. 260°C), diazepintion (smp. 218°C) og triazolodiazepin (smp. 212°C).

c) For å fjerne beskyttelsesgruppen omrøres 9 g (0,02 mol) av triazolodiazepinet med 20 g kloramin T i 200 ml metanol i 2 timer ved romtemperatur. Etter kromatografering over SiO₂ (metylenklorid/etanol 98:2) oppnår man 3,5-4 g 2-acetyl-4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin.

3,6 g (0,01 mol) av denne forbindelse suspenderes i 5 ml benzen, og tilsettes dråpevis til en oppløsning av 0,23 g natrium i 5 ml etanol som på forhånd er tilsatt 2,25 g fosforeddiksyre-trietyleter. Blandingen holdes i 20 timer ved 40°C og blir deretter opparbeidet. Den oppnådde ester hydrolyseres med etanolisk kalilut. Etter surgjøring og opparbeidning oppnår man 1,4-1,6 g krystaller med smp. 296-298°C.

Denne karboksylsyre kan analogt med tidligere beskrevne eksempler overføres i morfolidet som har smp. 194-196°C.

Eksempel 14f

2-[2-(morfolin-4-yl-karbonyl)-pent-4-en-1-yl]-4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

20 g (0,05 mol) 2-amino-3-(2-klorbenzoyl)-5-(2,2-dikarboetoksyetyl)-tiofen (W.D. Bechtel & K.H. Weber, J. Pharm. Sci., 74, 1265 (1985)) ble suspendert i 100 ml tetrahydrofuran. Suspensjonen ble dråpevis tilsatt til 2,5 g natriumhydrid, suspendert i tetrahydrofuran (100 ml) og omrørt i 1 time ved 30°C. Etter tilsetning av 4,5 ml allylbromid (0,05 mol) ble reaksjonsblandingen omrørt i 2 timer ved romtemperatur og deretter inndampet, hvorefter residuet ble tatt opp med metylenklorid og vasket med vann. Fra den organiske fase ble det oppnådd 13 g krystaller med smp. 151-152°C. 13 g (0,03 mol) av denne

dikarboksylsyre-ester ble hydrolysert med 30 ml etanol, 6 ml vann og 3,8 g kaliumhydroksyd. Man oppnår 11,3 g dikarboksylsyre som dekarboksyleres ved oppvarming i 1 time i 20 ml DMF (120-130°C) og gir 6-7 g monokarboksylsyre med smp. 202-203°C.

Metylesteren som kan oppnås herfra er en olje. Denne brom-acetyleres, analogt med beskrivelsen ovenfor, amineres og cykliseres til diazepinonet. Smp. 162-165°C.

Diazepintionet som kan oppnås fra diazepinonet med fosfor-pentasulfid, smelter ved 179°C og gir triazolo-tieno-diazepin-karboksylsyren med smp. 207-208°C. Fra dette oppnår man morfolidet via imidazolidet som en seig olje etter den tidligere beskrevne metode.

Eksempel 14g

2-[2-benzyl-2-(morfolin-4-yl-karbonyl)-etyl]-4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

Ved å gå ut fra 2-amino-3-(2-klorbenzoyl)-5-(2,2-dikarbetoksyetyl)-tiofen oppnås tittelforbindelsen analogt med Eksempel 14f ved omsetning med benzyklorid via følgende trinn:

Diazepinon, smp. 158-161°C

Diazepintion, smp. 170-172°C

Triazolotienodiazepinkarboksylsyre, smp. 158-162°C.

Eksempel 14h

2-[2-(N,N-dietylaminokarbonyl)-n-propyl]-4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

2-amino-3-(2-klorbenzoyl)-5-(2,2-dikarbetoksyetyl)-tiofen gir med metyljodid den tilsvarende C-metylforbindelse og videre tittelforbindelsen etter tidligere beskrevet syntesegang via følgende trinn:

Dikarboksylsyredietyler, smp. 181-182°C

Monokarboksylsyre, smp. 161-162°C

Diazepinonkarboksylsyremetyler, smp. 179-180°C

Triazolotienodiazepinkarboksylsyremetyler som olje

Tittelforbindelse (dietylamid), smp. 102-103°C.

166367

44

Eksempel 14i

2-[2-(morfolin-4-yl-karbonyl)-n-propyl]-4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

Analogt med Eksempel 14h oppnår man tittelforbindelsen ved å benytte morfolin i stedet for dietylamin. Olje.

Eksempel 14j

2-(2-(N,N-dietylaminokarbonyl-etyl)-4-(2-klorfenyl)-9-metyl-4,5-dihydro-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

2,5 g (0,006 mol) dietylamid (fremstillet fra karboksylsyren, W.D. Bechtel & K.H. Weber, J. Pharm. Sci., 74, 1265 (1985), med dietylamin og dicykloheksylkarbodiimid) omrøres sammen med 2 g sinkstøv, 50 ml iseddik og 50 ml metylenklorid i 15 timer ved romtemperatur. Deretter foretas filtrering over kiselgur, vasking med metylenklorid, hvorpå filtratet gjøres alkalisk med ammoniakk. Metylenkloridfasen skilles fra, vaskes med vann, tørkes og inndampes, hvorefter residuet kromatograferes over SiO₂. Man oppnår som hovedfraksjon 0,8 g olje.

Eksempel 14k

2-[2-(4,4-dimetyl-2-oksazolin-2-yl)-etyl]-4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

3 g (7,7 mmol) 2-[4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]etan-1-karboksylsyre, 0,69 g (7,7 mmol) 2-amino-2-metyl-propan-1-ol, 2,35 g (23 mmol) trietylamin og 4,8 g tetraklormetan omrøres i 15 ml pyridin/-acetonitril (1:1) ved romtemperatur. Blandingen tilsettes dråpevis i løpet av 2 timer en oppløsning av 6,2 g (23,6 mmol) trifenyldfosfin i 15 ml av den ovenfor nevnte pyridin/acetonitril-blanding.

Etter 15 timer inndampes suspensjonen og residuet ekstraheres med eter/etylacetat-blandinger (1:1). Ekstraktene inndampes og det gjenværende residuum kromatograferes på kiselgel med diklormetan/metanol (95:5). De rene fraksjonene inndampes, og ved omkrystallisasjon fra eter oppnår man 1,9 g (56%) av tittel-forbindelsen med smp. 168°C.

$C_{22}H_{22}ClN_5OS$ (439,97)

Beregnet: C, 60,05; H, 5,04; N, 15,92; Cl, 8,06; S 7,29

Funnet: 59,53; 5,08; 15,64; 8,11; 7,17

Eksempel 14l

2-[3-(N-morfolinyl)-n-propyl]-4-(2-klorfenyl)-9-metyl-4,5-dihydro-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin
1,2 g (0,0027 mol) 2-[3-(N-morfolinyl)-n-propyl]-4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-diazepin i 20 ml vannfri THF tilsettes dråpevis til en suspensjon av 0,1 g (0,0027 mol) litiumaluminiumhydrid i 20 ml vannfri THF ved romtemperatur og kokes deretter under tilbakeløpskjøling i 1 time. Reaksjonsblandingen tilsettes 0,1 ml vann, 0,1 ml 15% natronlut og 0,3 ml vann, omrøres i 30 minutter, hvorpå det utfelte bunnfall suges fra. Filtratet inndampes, tas opp i metylenklorid, vaskes, tørkes og inndampes. Residuet kromatograferes på kiselgel med metylenklorid/metanol (95:5) som elueringsmiddel. Man oppnår 0,16 g (utbytte 13%) av den ønskede forbindelse med smp. 135-138°C.

Eksempel 14m

2-(2-etoksykarbonyletyl)-3,9-dimetyl-4-(2-klorfenyl)-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

Ved å gå ut fra 5-(2-klorfenyl)-6-metyl-7-(2-etoksykarbonyletyl)-1,2-dihydro-3H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-on oppnår man tittelforbindelsen analogt med fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 3.

Utgangsforbindelsen fremstilles som følger:

11,6 g (0,073 mol) 5-okso-heksansyre-etylerester omsettes etter Gewald med ekvimolare mengder o-klor-2-cyano-acetofenon og svovel under tilsetning av 6,7 ml dietylamin i 30 ml etanol i 5 timer ved 60°C. Residuet som oppnås ved inndampning av reaksjonsoppløsningen kromatograferes på en kiselgelsøyle med kloroform som elueringsmiddel. Det således oppnådde aminoketon overføres analogt med Eksempel 3 i tittelforbindelsen. Diazepinonet har et smeltepunkt på 173-176°C (toluen/eter).

166367

46

$C_{19}H_{19}ClN_2O_3S$ (390,9)

Beregnet: C, 58,38; H, 4,90; Cl, 9,07; N, 7,17; S, 8,20

Funnet: 58,08; 4,83; 8,94; 7,11; 8,14

I de etterfølgende tabeller benyttes følgende forkortelser:

Et = etyl

Me = metyl

iPr = iso-propyl

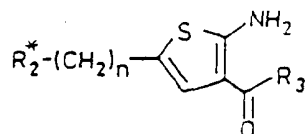
t-Bu = tert-butyl

Ac = acetyl

166367

47

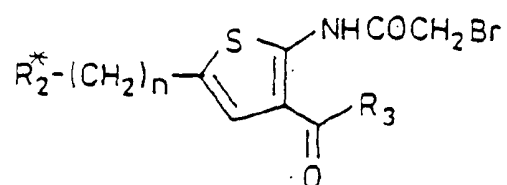
Følgende mellomforbindelser ble fremstillet analogt med fremgangsmåtene beskrevet i eksemplene:



Tabell 1

Nr.	n	R ₃	R ₂ *	Smp.
1	2		$-\text{SO}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{O}$	Olje
2	3		$-\text{OH}$	96-98°C
3	3	"	$-\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3$ $\parallel$ O	Olje
4	3		$-\text{OH}$	146-148°C
5	7	"	$-\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3$ $\parallel$ O	Olje
5a	3		$-\text{OH}$	Olje
5b	3	"	$-\text{OCOCH}_3$	Olje
5c	1		$-\text{CHOHCH}_2\text{OH}$	136-137°C
5d	1	"		Olje
5f	1	"		Olje

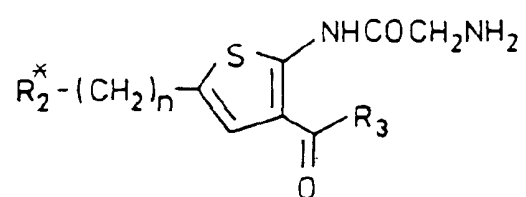
166367



Tabell 2

Nr.	n	R ₃	R ₂ [*]	Smp.
6	2		$-\text{SO}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \text{---} \end{array} \text{O}$	Olje
7	3		$-\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3$ $\parallel$ O	Olje
8	3		$-\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3$ $\parallel$ O	Olje
9	7	"	$-\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3$ $\parallel$ O	Olje
9a	0	"		Olje
9b	1	"	$-\text{CH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$	83-85°C
9d	1	"		Olje

166367

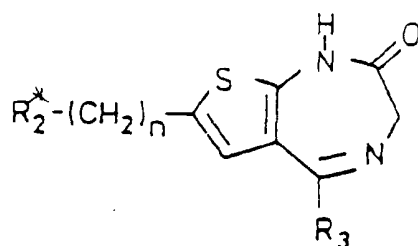


Tabell 3

Nr.	n	R ₃	R ₂ [*]	Smp.
10	2		-SO ₂ -N	90-92°C
11	3		-O-C(=O)-CH ₃	Olje
12	3		-O-C(=O)-CH ₃	Olje
13	7	"	-O-C(=O)-CH ₃	Olje
13a	0	"		Olje
13b	1	"	CH(COOC ₂ H ₅) ₂	Olje

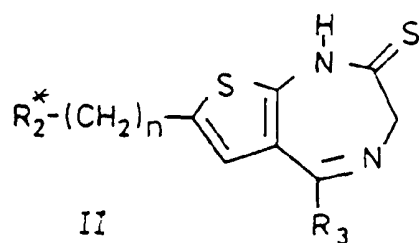
166367

50



Tabell. 4

Nr.	n	R ₃	R ₂ [*]	Smp.
14	2		-SO ₂ -N	>200°C
15	3		-O-C(=O)-CH ₃	122-124°C
16	3		-O-C(=O)-CH ₃	153-155°C
17	7	"	-O-C(=O)-CH ₃	Olje
17a	0	"		242-244°C
17b	1	"	CH(COOC ₂ H ₅) ₂	144-145°C
17c	1	"		> 200°C
17d	1	"	-CH(OH)-CH ₂ (OH)	Olje



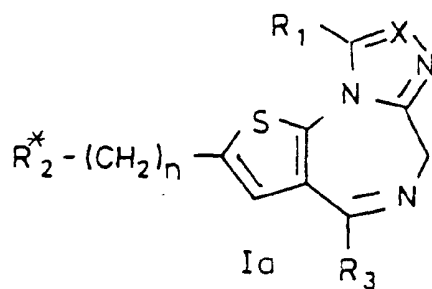
Tabell 5

Nr.	n	R ₃	R ₂ [*]	Smp.
18	2		$-\text{SO}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \text{---} \end{array} \text{O}$	215-218°C
19	3		$-\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3$ $\parallel$ O	170-172°C
20	3		$-\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3$ $\parallel$ O	184-185°C
21	7	"	$-\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3$ $\parallel$ O	132-135°C
21a	0	"		223-225°C
21b	1	"	$-\text{CH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$	158-160°C
21c	1	"		180°C

166367

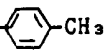
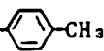
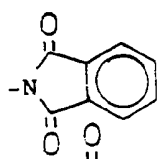
52

Analogt med de tidligere beskrevne eksempler, kan f.eks. forbindelsene med den generelle formel I fremstilles:



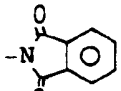
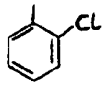
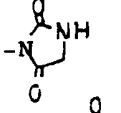
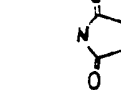
Tabell 6

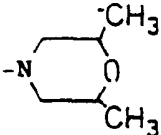
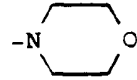
Nr.	R ₁	R ₂ [*]	R ₃	X	n	Smp. °C
15	CH ₃	OH		N	7	Olje
16	CH ₃	-Cl	"	N	3	142-144
17	CH ₃	-Cl	"	N	7	84-87
19	CH ₃	-NH ₂	"	N	3	Olje

Nr.	R ₁	R ₂ [*]	R ₃	X	n	Smp. °C
20	CH ₃	-SO ₂ -N 	"	N	2	126-128
22	CH ₃	-O-SO ₂ -  -CH ₃	"	N	3	Olje
23	CH ₃	-O-SO ₂ -CH ₃	"	N	7	Olje
24	CH ₃	-O-SO ₂ -  -CH ₃	"	N	7	Olje
25	CH ₃	-O-CO-t-Bu	"	N	3	163-165
26	CH ₃	-O-CO-i-Pr	"	N	7	Olje
27	CH ₃	-O-CO-t-Bu-	"	N	7	Olje
28	CH ₃	-O-CO-NHCH ₃	"	N	7	Olje
29	CH ₃	-N  O.	"	N	7	70-74 (HCl)
30	CH ₃		"	N	1	286-287
31	CH ₃		"	N	3	Olje

166367

54

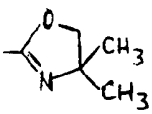
Nr.	R ₁	R ₂ [†]	R ₃	X	n	Smp. °C
32	CH ₃			N	3	Olje
33	CH ₃		"	N	7	Olje
34	CH ₃		"	N	7	Olje
35	CH ₃	-NH-CO-CH ₃	"	N	1	Dekomp.
36	CH ₃	-NH-CO-CH ₃	"	N	3	Olje
37	CH ₃	-NH-CO-i-Pr	"	N	3	75-85
38	CH ₃	-NH-CO- 	"	N	3	105-115
39	CH ₃	-NH-CO-CH ₂ N(CH ₃) ₂	"	N	3	Olje
40	CH ₃	-NH-SO ₂ -  -NH CO CH ₃	"	N	3	148-155
41	CH ₃	-NH-CO-i-Pr	"	N	7	Olje
42	CH ₃	-NH-CO- 	"	N	7	105/dekomp.
43	CH ₃	-NH-CO-CH ₂ N(CH ₃) ₂	"	N	7	Olje

Nr.	R ₁	R ₂ [*]	R ₃	X	n	Smp. °C
44	CH ₃	-NH-SO ₂ -  -NH- CO CH ₃		N	7	135/dekomp.
45	CH ₃	-N 	"	N	3	Olje
46	CH ₃	-N 	"	N	3	86-90
47	CH ₃	"	"	N	7	Olje
48	CH ₃	-N  N-CH ₃	"	N	3	Olje
49	CH ₃	-N  N-CH ₃	"	N	7	Olje
50	H	-O-CO-CH ₃	"	N	3	97-98
51	CH ₃	-O-CO-CH ₃		N	3	143-145
52	CH ₃	-OH	"	N	3	160-163
53	CH ₃	-O-SO ₂ -CH ₃	"	N	3	76-79
54	CH ₃	-N  O	"	N	3	Olje
56	CH ₃	-O-CO-CH ₃	"	CH	3	Olje

166367

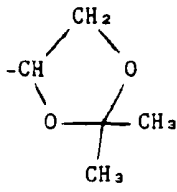
56

Nr.	R ₁	R ₂ [*]	R ₃	X	n	Smp. °C
58	CH ₃	-O-CO-CH ₃	"	CH	7	Olje
59	CH ₃	-N(CH ₃) ₂	"	N	7	92-95°C (HCl)
60	CH ₃	-NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	"	N	7	55-60°C (HCl)
61	CH ₃		"	N	7	80-83°C (HCl)
62	CH ₃		"	N	7	85-87°C (HCl)
63	CH ₃		"	N	3	56-60°C
64	CH ₃		"	N	3	61-65°C
65	CH ₃	-N(CH ₃) ₂	"	N	3	Olje
66	CH ₃	-NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	"	N	3	60-65°C

Nr.	R ₁	R ₂ [*]	R ₃	X	n	Smp. °C
69	CH ₃		"	N	7	Olje
70	OCH ₃	-OH	"	N	3	
71	CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	"	N	3	Olje
72	CH ₃		"	N	3	Olje
73	CH ₃		"	N	7	Olje
74	CH ₃		"	N	7	Olje
75	CH ₃	-NH(CH ₂) ₂ -N 	"	N	3	241
76	CH ₃	-NHCH ₂ - 	"	N	7	70-73
77	CH ₃	-NH(CH ₂) ₂ - 	"	N	7	Amorf
78	CH ₃		"	N	0	174-176

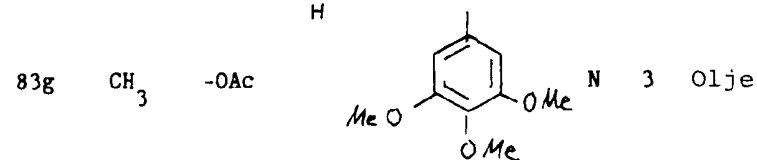
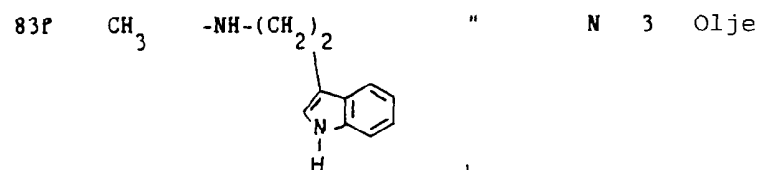
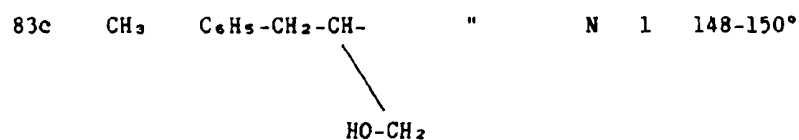
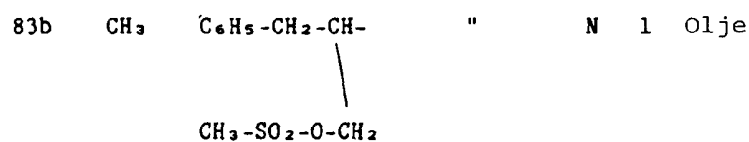
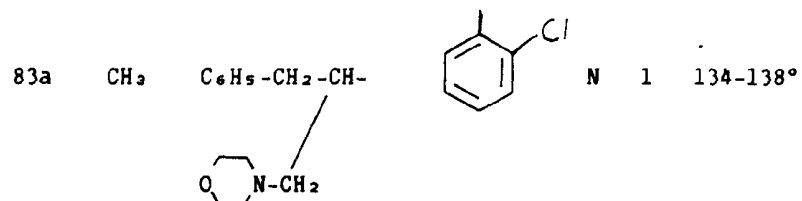
166367

58

Nr.	R ₁	R ₂ [*]	R ₃	X	n	Smp. °C
79	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ -\text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$		N	1	112-114
81	CH ₃		"	N	1	Olje
82	CH ₃	$\begin{array}{c} -\text{CH} - \text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$	"	N	1	Olje

166367

Nr.	R ₁	R ₂ [*]	R ₃	X	n	Smp. °C
-----	----------------	-----------------------------	----------------	---	---	---------

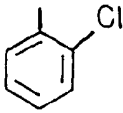


166367

60

Tabell 8

Forbindelser med formel Ib

Nr	R ₁	R ₂	Zn	R ₃	R°	R'	X	Y	Smp.
98	CH ₃	-OH	-(CH ₂) ₃ -		H	H	N	N	Olje
99	CH ₃	-OAc	-(CH ₂) ₃ -	"	H	H	N	N	Olje
100	CH ₃	-OAc	-(CH ₂) ₃ -	"	-Ac	H	N	N	Olje

I Tabell 9 er NMR-spektrene av utvalgte forbindelser med den generelle formel Ia/Ib oppført.

Tabell 9

Eksempel 15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7,23-7,62 (4H, m, aryl-H); 6,36 (1H, s, tiofen-H); 4,92 (2H, s, CH_2 -7-ring); 3,62 (2H, t, $J = 6$ Hz, OCH_2); 2,77 (2H, t, $J = 6$ Hz, CH_2 -tiofen); 2,72 (3H, s, triazol- CH_3); 2,07 (1H, s, bred, OH); 1,17-1,89 (10H, m, OCH_2 -(CH_2) $_5$).

Eksempel 19

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7,22-7,57 (4H, m, aryl-H); 6,44 (1H, s, tiofen-H); 4,95 (2H, s, 7-ring- CH_2); 2,85 (2H, t, $J = 6$ Hz, tiofen- CH_2); 2,80 (2H, t, $J = 6$ Hz, NCH_2); 2,71 (3H, s, triazol- CH_3); 2,44 (2H, s, bred, NH_2); 1,84 (2H, m, NCH_2 - CH_2 -).

Eksempel 22

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7,22-7,87 (8H, m, aryl-H); 6,40 (1H, s, tiofen-H); 4,92 (2H, s, 7-ring- CH_2); 4,06 (2H, t, $J = 6$ Hz, OCH_2); 2,87 (2H, t, $J = 6$ Hz, tiofen- CH_2); 2,67 (3H, s, triazol- CH_3); 2,44 (3H, s, aryl- CH_3); 2,01 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$).

Eksempel 23

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7,23-7,58 (4H, m, aryl-H); 6,37 (1H, s, tiofen-H); 4,93 (2H, s, 7-ring- CH_2); 4,21 (2H, t, $J = 7$ Hz, OCH_2); 2,99 (3H, s, CH_3SO_2); 2,75 (2H, t, $J = 7$ Hz, tiofen- CH_2); 2,70 (3H, s, triazol- CH_3); 1,14-1,98 (10H, m, OCH_2 -(CH_2) $_5$).

Eksempel 24

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7,22-7,84 (8H, m, aryl-H); 6,36 (1H, s, tiofen-H); 4,93 (2H, s, 7-ring- CH_2); 4,01 (2H, t, $J = 6$ Hz, OCH_2); 2,81 (2H, m, tiofen- CH_2); 2,71 (3H, s, triazol- CH_3); 2,49 (3H, s, aryl- CH_3); 1,16-1,89 (10H, m, OCH_2 -(CH_2) $_5$).

Eksempel 26

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7,30-7,59 (4H, m, aryl-H); 6,37 (1H, s, tiofen-H); 4,95 (2H, s, 7-ring- CH_2); 4,06 (2H, t, $J = 6$ Hz, OCH_2); 2,77 (2H, t, $J = 6$ Hz, tiofen- CH_2); 2,72 (3H, s, triazol- CH_3); 2,53 (1H, m, CH-C=O); 1,26-1,89 (10H, m, OCH_2 -(CH_2) $_5$); 1,28 (6H, d, $J = 5$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-}$).

Eksempel 27

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7,31-7,58 (4H, m, aryl-H); 6,37 (1H, s, tiofen-H); 4,94 (2H, s, 7-ring- CH_2); 4,04 (2H, t, $J = 6$ Hz,

166367

62

OCH₂); 2,71 (3H, s, triazol-CH₃); 2,77 (2H, t, J = 7 Hz, tiofen-CH₂); 1,23-1,93 (10H, m, OCH₂(CH₂)₅-); 1,20 (9H, s, C(CH₃)₃).

Eksempel 28

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7,31-7,59 (4H, m, aryl-H); 6,37 (1H, s, tiofen-H); 4,94 (2H, s, 7-ring-CH₂); 4,69 (1H, s, bred, NH); 4,04 (2H, t, J = 7 Hz, OCH₂); 2,78 (3H, d, J = 6 Hz, CH₃N); 2,76 (2H, t, J = 7 Hz, tiofen-CH₂); 2,71 (3H, s, triazol-CH₃); 1,20-1,85 (10H, m, OCH₂-(CH₂)₅-).

Eksempel 31

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7,30-7,61 (4H, m, aryl-H); 6,44 (1H, s, tiofen-H); 4,94 (2H, s, 7-ring-CH₂); 3,59 (2H, t, J = 7 Hz, N-CH₂); 2,81 (2H, t, J = 7 Hz, tiofen-CH₂); 2,71 (7H, s, succin-CH₂CH₂-, triazol-CH₃); 1,93 (2H, m, N-CH₂CH₂).

Eksempel 32

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7,62-7,95 (4H, m, ftalid-aryl-H); 7,28-7,56 (4H, m, aryl-H); 6,43 (1H, s, tiofen-H); 4,87 (2H, s, 7-ring-CH₂); 3,76 (2H, t, J = 6 Hz, N-CH₂); 2,86 (2H, t, J = 6 Hz, tiofen-CH₂); 2,70 (3H, s, triazol-CH₃); 2,06 (2H, m, N-CH₂CH₂-).

Eksempel 33

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7,28-7,58 (4H, m, aryl-H); 6,35 (1H, s, bred, NH); 6,35 (1H, s, tiofen-H); 4,93 (2H, s, 7-ring-CH₂); 3,92 (2H, s, imidazolidion-CH₂); 3,46 (2H, t, J = 7 Hz, N-CH₂); 2,75 (2H, t, J = 7 Hz, tiofen-CH₂); 2,71 (3H, s, triazol-CH₃); 1,13-1,86 (10H, m, N-CH₂-(CH₂)₅-).

Eksempel 34

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7,30-7,51 (4H, m, aryl-H); 6,44 (1H, s, tiofen-H); 4,98 (2H, s, 7-ring-CH₂); 3,51 (2H, t, J = 6 Hz, N-CH₂); 2,76 (2H, t, J = 6 Hz, tiofen-CH₂); 2,74 (3H, s, triazol-CH₃); 2,71 (4H, s, succin-CH₂); 1,23-1,74 (10H, m, N-CH₂-(CH₂)₅-).

Eksempel 35

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7,21-7,52 (4H, m, aryl-H); 7,27 (1H, t, J = 6 Hz, NH); 6,54 (1H, s, tiofen-H); 4,84 (2H, s, 7-ring-CH₂); 4,47 (2H, d, J = 6 Hz, N-CH₂); 2,66 (3H, s, triazol-CH₃); 2,00 (3H, s, CH₃-C=O).

Eksempel 36

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7,33-7,57 (4H, m, aryl-H); 6,54 (1H, t, J = 6 Hz, NH); 6,46 (1H, s, tiofen-H); 4,96 (2H, s, 7-ring-CH₂);

3,32 (2H, q, $J = 6$ Hz, NH-CH₂); 2,83 (2H, t, $J = 6$ Hz, tiofen-CH₂); 2,71 (3H, s, triazol-CH₃); 1,98 (3H, s, CH₃-CO); 1,88 (2H, m, N-CH₂-CH₂-).

Eksempel 39

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7,03-7,62 (5H, m, aryl-H og NH); 6,40 (1H, s, tiofen-H); 4,93 (2H, s, 7-ring-CH₂); 3,33 (2H, q, $J = 6,5$ Hz, CH₂-NH); 2,94 (2H, s, CH₂C=O); 2,82 (2H, m, CH₂-tiofen); 2,70 (3H, s, triazol-CH₃); 2,27 (6H, s, N-(CH₃)₂); 1,89 (2H, m, N-CH₂-CH₂-).

Eksempel 41

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7,25-7,60 (4H, m, aryl-H); 6,37 (1H, s, tiofen-H); 5,64 (1H, s, bred, NH); 4,94 (2H, s, 7-ring-CH₂); 3,23 (2H, m, N-CH₂); 2,76 (2H, t, $J = 6$ Hz, tiofen-CH₂); 2,71 (3H, s, triazol-CH₃); 2,33 (1H, m, CH-C=O); 1,21-1,87 (10H, m, N-CH₂-(CH₂)₅); 1,16 (6H, d, $J = 8$ Hz, (CH₃)₂-C).

Eksempel 43

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7,45-7,60 (4H, m, aryl-H); 7,17 (1H, s, bred, NH); 6,34 (1H, s, tiofen-H); 4,93 (2H, s, 7-ring-CH₂); 3,27 (2H, q, $J = 6,5$ Hz, CH₂NH); 2,94 (2H, s, CH₂C=O); 2,71 (3H, s, triazol-CH₃); 2,71 (2H, m, CH₂-tiofen); 2,28 (6H, s, N(CH₃)₂); 1,21-1,88 (10H, m, (CH₂)₅).

Eksempel 45

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7,24-7,58 (4H, m, aryl-H); 6,38 (1H, s, tiofen-H); 4,93 (2H, s, 7-ring-CH₂); 2,79 (2H, t, $J = 8$ Hz, N-CH₂); 2,69 (3H, s, triazol-CH₃); 1,24-2,49 (14H, m, piperidin-CH₂, tiofen-CH₂-CH₂).

Eksempel 47

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7,19-7,59 (4H, m, aryl-H); 6,36 (1H, s, tiofen-H); 4,93 (2H, s, 7-ring-CH₂); 3,68 (2H, m, 2,6-morfolin-CH-); 2,71 (3H, s, triazol-CH₃); 1,61-1,23 (6H, 2d, $J = 6$ Hz, 2,6-morfolin-CH₃); 1,01-2,91 (18H, m, morfolin-NCH₂/N-(CH₂)₇).

Eksempel 48

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7,24-7,56 (4H, m, aryl-H); 6,38 (1H, s, tiofen-H); 4,92 (2H, s, 7-ring-CH₂); 2,80 (2H, t, $J = 7$ Hz, N-CH₂); 2,70 (3H, s, triazol-CH₃); 2,42 (8H, s, piperazin-CH₂); 2,37 (2H, t, $J = 7$ Hz, tiofen-CH₂); 2,27 (3H, s, N-CH₃); 1,86 (2H, m, N-CH₂-CH₂).

166367

64

Eksempel 49

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7,24-7,59 (4H, m, aryl-H); 6,36 (1H, s, tiofen-H); 4,93 (2H, s, 7-ring- CH_2); 2,74 (2H, t, $J = 7$ Hz, N- CH_2); 2,71 (3H, s, triazol- CH_3); 2,44 (8H, s, piperazin- CH_2); 2,28 (2H, t, $J = 7$ Hz, tiofen- CH_2); 2,27 (3H, s, N- CH_3); 1,08-1,88 (10H, m, N- $\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_5$).

Eksempel 54

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7,20-7,73 (5H, m, aryl-H); 6,64 (1H, s, tiofen-H); 4,87 (2H, s, 7-ring- CH_2); 3,71 (4H, m, morfolin- OCH_2); 2,89 (2H, t, $J = 7$ Hz, N- CH_2); 2,69 (3H, s, triazol- CH_3); 2,21-2,57 (6H, m, morfolin-N- CH_2 /tiofen- CH_2); 1,90 (2H, m, N- CH_2-CH_2 -).

Eksempel 56

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7,21-7,62 (4H, m, aryl-H); 6,92 (qu, $J < 1$ Hz, CH=); 6,41 (s, 1H, tiofen-H); 4,81 (s, 2H, CH_2 -7-ring); 4,12 (t, $J = 7$ Hz, 2H, OCH_2); 2,86 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2 -tiofen); 2,45 (d, $J < 1$ Hz, 3H, CH_3 -imidazol); 2,05 (s, 3H, $\text{CH}_3-\text{C}=\text{O}$); 2,00 (m, 2H, OCH_2CH_2).

Eksempel 58

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7,21-7,60 (m, 4H, aryl-H); 6,91 (qu, $J < 1$ Hz, CH=); 6,35 (s, 1H, tiofen-H); 4,79 (s, 2H, CH_2 -7-ring); 4,06 (t, $J = 7$ Hz, 2H, OCH_2); 2,76 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2 -tiofen); 2,46 (d, $J = < 1$ Hz, 3H, CH_3 -imidazol); 2,05 (s, 3H, $\text{CH}_3-\text{C}=\text{O}$); 1,15-1,91 (m, 10H, $\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_5$).

Eksempel 65

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7,21-7,64 (m, 4H, aryl-H); 6,43 (s, 1H, tiofen-H); 4,97 (s, 2H, CH_2 -7-ring); 2,84 (t, $J = 8$ Hz, 2H, CH_2 -tiofen); 2,30 (t, $J = 8$ Hz, 2H, N- CH_2); 2,72 (s, 3H, CH_3 -triazol); 2,22 (s, 6H, N- $(\text{CH}_3)_2$); 1,81 (m, 2H, N- CH_2CH_2).

Eksempel 69

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7,22-7,58 (4H, m, aryl-H); 6,36 (1H, s, tiofen-H); 4,93 (2H, s, 7-ring- CH_2); 2,74 (2H, t, $J = 7$ Hz, N- CH_2); 2,71 (3H, s, triazol- CH_3); 2,09-2,51 (6H, m, piperidin- CH_2 tiofen- CH_2); 1,12-1,83 (16H, m, piperidin- CH_2 /N- $\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_5$).

Eksempel 70

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0 = 7,41 (4H, s, aryl-H); 6,30 (1H, s, tiofen-H); 4,77 (2H, s, CH_2 -7-ring); 3,61 (2H, t, $J = 6$ Hz, OCH_2); 3,41 (3H, s, OCG_3); 2,95 (2H, t, $J = 6$ Hz, tiofen- CH_2);

1,85 (2H, m, OCH₂CH₂); 3,5 (1H, s, bred, OH).

Eksempel 71

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7,21-7,60 (4H, m, aryl-H); 6,39 (1H, s, tiofen-H); 4,93 (s, 2H, CH₂-7-ring); 2,79 (t, J = 8 Hz, 2H, CH₂-tiofen); 2,69 (s, 3H, CH₃-triazol); 2,52 (qu, J = 7 Hz, 4H, N-(CH₂CH₂); 2,54 (t, J = 7 Hz, 2H, CH₂-tiofen); 1,83 (m, 2H, N-CH₂CH₂); 0,98 (t, J = 8 Hz, 6H, N-CH₂CH₃).

Eksempel 72

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7,22-7,63 (m, 6H, aryl-H, pyrazol H 3/5); 6,38 (s, 1H, tiofen-H); 6,22 (t, J = 2 Hz, 1H, pyrazol H 4); 4,94 (s, 2H, CH₂-7-ring); 4,17 (t, J = 6 Hz, 2H, N-CH₂); 2,78 (t, J = 6 Hz, 2H, CH₂-tiofen); 2,71 (s, 3H, CH₃-triazol); 2,26 (m, 2H, NCH₂CH₂-).

Eksempel 73

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7,22-7,66 (m, 6H, aryl-H, pyrazol H 3/5); 6,39 (s, 1H, tiofen-H); 6,25 (t, J = 2 Hz, 1H, pyrazol-H4); 4,97 (s, 2H, CH₂-7-ring); 4,15 (t, J = 7 Hz, 2H, N-CH₂); 2,78 (t, J = 7 Hz, 2 H, CH₂-tiofen); 2,72 (s, 3H, CH₃-triazol); 1,08-2,05 (m, 10H, N-CH₂(CH₂)₅-).

Eksempel 74

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7,29-7,62 (m, 4H, aryl-H); 6,67 (t, J = 2Hz, 2H, pyrrol-H 2/5); 6,39 (s, 1H, tiofen-H); 6,16 (t, J = 2 Hz, 2H, pyrrol-H/3/4); 4,98 (s, 2H, CH₂-7-ring); 3,91 (t, J = 7 Hz, 2H, N-CH₂); 2,72 (t, J = 7 Hz, 2H, CH₂-tiofen); 2,72 (s, 3H, CH₃-triazol); 1,07-2,06 (m, 10H, N-CH₂(CH₂)₅).

Eksempel 77

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 8,32 (s, 1H, NH-indol); 7,00-7,76 (m, 9H, aryl-H, indol-H); 6,35 (s, 1H, tiofen-H); 4,93 (s, 2H, CH₂-7-ring), 3,09 (s, 4H, CH₂CH₂N); 2,68 (s, 3H, CH₃-triazol); 2,45-2,94 (m, 4H, tiofen-CH₂CH₂N-); 1,07-1,92 (m, 11H, N-CH₂(CH₂)₅-, NH).

Eksempel 83b

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7,03-7,62 (9H, m, aryl-H); 6,46 (1H, s, tiofen-H); 5,00, 4,87 (2H, AB-system, JAB = 15 Hz, CH₂-ring); 4,10 (2H, m, OCH₂); 2,93 (3H, s, CH₃SO₂); 2,70 (3H, s, CH₃-triazol); 2,81 (4H, m, CH₂ aryl, CH₂-tiofen); 2,35 (1H, m, -CH-).

166367

66

Eksempel 83d

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 6,67-7,60 (9H, m, aryl-H); 6,42 (1H, s, tiofen-H); 4,91 (2H, s, CH_2 -7-ring); 3,98 (2H, t, $J = 6$ Hz, OCH_2); 2,98 (2H, t, $J = 6$ Hz, CH_2 -tiofen); 2,65 (3H, s, CH_3 -triazol); 2,11 (2H, m, $=\text{CH}_2\text{CH}_2$ -).

Eksempel 83e

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7,27-7,58 (4H, m, aryl-H); 6,41 (1H, s, tiofen-H); 4,95 (2H, s, CH_2 -7-ring); 3,39 (2H, t, $J = 6$ Hz, OCH_2); 3,31 (3H, s, OCH_3); 2,87 (2H, t, $J = 6$ Hz, CH_2 -tiofen); 2,71 (3H, s, CH_3 -triazol); 1,90 (2H, m, OCH_2CH_2 -).

Eksempel 83f

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 8,31 (1H, s, bred, NH); 6,95-7,70 (9H, m, aryl-indolyl-H); 6,32 (1H, s, tiofen-H); 4,90 (2H, s, CH_2 -7-ring); 2,95 (4H, s, NHCH_2CH_2); 2,66 (3H, s, CH_3 -triazol); 2,52-2,92 (4H, m, NHCH_2 , CH_2 -tiofen); 1,82 (2H, m, $\text{NH-CH}_2\text{CH}_2$ -).

Eksempel 83g

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 6,25 (2H, s, 2-aryl-H); 6,78 (1H, s, tiofen-H); 4,85 (2H, s, CH_2 -7-ring); 4,16 (2H, t, $J = 6$ Hz, OCH_2); 3,86; 3,89 (9H, 2s, OCH_3); 2,95 (2H, t, $J = 6$ Hz, CH_2 -tiofen); 2,72 (3H, s, CH_3 -triazol); 2,07 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C=O}$); 2,06 (2H, m, OCH_2CH_2 -). I Tabell 10 er NMR-spektra av utvalgte mellomforbindelser oppført.

Eksempel 98

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7,15-7,59 (4H, m, aryl-H); 6,14 (1H, s, tiofen-H); 5,60 (s, 1H, CH-N); 4,14 (s, 2H, CH_2 -7-ring); 3,67 (t, $J = 7$ Hz, 2H, OCH_2); 2,80 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2 -tiofen); 2,70 (s, 3H, CH_3 -triazol); 1,58-2,24 (m, 4H, OCH_2CH_2 , NH, OH).

Eksempel 99

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7,16-7,58 (m, 4H, aryl-H); 6,14 (s, 1H, tiofen-H); 5,61 (s, 1H, CH-N); 4,14 (s, 2H, CH_2 -7-ring); 4,08 (t, $J = 7$ Hz, OCH_2); 2,80 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2 -tiofen); 2,71 (s, 3H, CH_3 -triazol); 2,14 (s, bred, 1H, NH); 2,03 (s, 3H, CH_3CO); 1,96 (m, 2H, OCH_2CH_2 -).

Eksempel 100

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7,00-7,52 (m, 4H, aryl-H); 7,07 (s, 1H, tiofen-H); 6,56 (s, 1H, CH-N); 4,93/4,70 (AB-system, JAB = 15 Hz, 2H, CH_2 -7-ring); 4,12 (t, $J = 6$ Hz, 2H, OCH_2); 2,87 (t, $J = 6$ Hz,

2H, tiofen-CH₂); 2,61 (s, 3H, CH₃-triazol); 2,28 (s, 3H, CH₃CO N); 2,07 (s, 3H, CH₃CO O=); 1,98 (m, 2H, OCH₂CH₂).

Tabell 10

Forbindelse nr. 1

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7,29-7,54 (4H, m, aryl-H); 7,10 (2H, s, bred, NH₂); 6,17 (1H, s, tiofen-H); 3,75 (4H, m, morfolin-OCH₂); 3,24 (4H, m, morfolin-N-CH₂); 3,06 (4H, s, SO₂-CH₂).

Forbindelse nr. 3

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7,33-7,78 (5H, m, aryl-H); 6,97 (2H, s, bred, NH₂); 6,56 (1H, s, tiofen-H); 4,09 (2H, t, J = 6 Hz, OCH₂); 2,66 (2H, t, J = 7 Hz, tiofen-CH₂); 2,04 (3H, s, CH₃C=O); 1,89 (2H, m, -O-CH₂CH₂-).

Forbindelse nr. 5

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7,24-7,49 (4H, m, aryl-H); 7,07 (2H, s, bred, NH₂); 6,09 (1H, s, tiofen-H); 4,05 (2H, t, J = 7 Hz, OCH₂); 2,49 (2H, t, J = 7 Hz, tiofen-CH₂); 2,05 (3H, s, CH₃C=O); 1,08-1,83 (10H, m, OCH₂-(CH₂)₅).

Forbindelse nr. 5a

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 6,93 (s, 2H, aryl-H); 6,64 (s, 1H, tiofen-H); 3,91; 3,92 (2 s, 9H, 3 OCH₃); 3,71 (t, J = 7 Hz, 2H, OCH₂); 2,72 (t, J = 7 Hz, 2H, tiofen-CH₂); 1,85 (m, 2H, OCH₂CH₂); NH₂ og OH sterkt utbredd.

Forbindelse nr. 5b

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 6,89 (s, 2H, aryl-H); 6,59 (s, 1H, tiofen-H); 4,09 (t, J = 7 Hz, 2H, OCH₂); 3,90; 3,89 (2s, 9H, 3-OCH₃); 2,66 (t, J = 7 Hz, 2H, tiofen-CH₂); 2,03 (s, 3H, CH₃C=O); 1,88 (m, 2H, OCH₂-CH₂); NH₂ sterkt utbredd

Forbindelse nr. 5c

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7,19-7,52 (m, 4H, aryl-H); 7,07 (s, bred, 2H, NH₂); 6,18 (s, 1H, tiofen-H); 3,16-3,96 (m, 3H, OCH₂-CH); 2,67 (d, J = 6 Hz, CH₂-tiofen); 2,51 (d, J = 3 Hz, 1H, CHOH); 2,19 (t, J = 4 Hz, 1H, CH₂OH).

Forbindelse nr. 5d

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7,09-7,67 (m, 9H, aryl-H); 6,97 (s, bred, 2H, NH₂); 6,19 (t, J<1Hz, 1H, tiofen-H); 5,93, 5,79 (2s, 1H, O-CH-O); 3,56-4,53 (m, 3H, OCH₂CH); 2,88 (dd, J = 6 Hz, <1Hz, 2H, tiofen-CH₂).

166367

68

Forbindelse nr. 6

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 12,60 (1H, s, bred, NH); 7,24-7,61 (4H, m, aryl-H); 6,53 (1H, s, tiofen-H); 4,13 (2H, s, CH_2Br); 3,68 (4H, m, morfolin- OCH_2); 3,23 (4H, m, morfolin-N- CH_2); 3,17 (4H, s, $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -).

Forbindelse nr. 7

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 12,70 (1H, s, bred, NH); 7,34-7,62 (5H, m, aryl-H); 6,84 (1H, s, tiofen-H); 4,11 (2H, s, CH_2Br); 4,11 (2H, t, $J = 7$ Hz, OCH_2); 2,82 (2H, t, $J = 7$ Hz, tiofen- CH_2 -); 2,04 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C=O}$); 1,98 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -).

Forbindelse nr. 8

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 12,66 (1H, s, bred, NH); 7,33-7,61 (4H, m, aryl-H); 6,46 (1H, s, tiofen-H); 4,14 (2H, s, CH_2Br); 4,08 (2H, t, $J = 7$ Hz, OCH_2); 2,78 (2H, t, $J = 7$ Hz, tiofen- CH_2); 2,03 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C=O}$); 1,93 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{-CH}_2$ -).

Forbindelse nr. 9

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 12,64 (1H, s, bred, NH); 7,31-7,44 (4H, m, aryl-H); 6,41 (1H, s, tiofen-H); 4,14 (2H, s, CH_2Br); 4,05 (2H, t, $J = 6$ Hz, OCH_2); 2,68 (2H, t, $J = 6$ Hz, tiofen- CH_2); 2,04 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C=O}$); 1,02-1,83 (10H, m, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_5$ -).

Forbindelse nr. 9d

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 12,56 (1H, s, NH); 7,18-7,56 (4H, m, aryl-H); 6,48 (1H, s, tiofen-H); 4,11 (2H, s, CH_2Br); 3,45-4,47 (3H, m, $\text{OCH}_2\text{-CHO}$); 2,90 (2H, d, $J = 6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-tiofen}$); 1,40; 1,31 (6H, 2s, 2 CH_3).

Forbindelse nr. 11

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 13,10 (1H, s, bred, NH-C=O); 7,30-7,86 (5H, m, aryl-H); 6,80 (1H, s, tiofen-H); 4,11 (2H, t, $J = 7$ Hz, OCH_2); 3,64 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C=O}$); 2,81 (2H, t, $J = 7$ Hz, tiofen- CH_2); 2,04 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C=O}$); 2,00 (2H, m, OCH_2CH_2 -); 1,73 (2H, s, bred, NH_2).

Forbindelse nr. 12

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 12,24 (1H, s, bred, NH); 7,25-7,56 (4H, m, aryl-H); 6,41 (1H, s, tiofen-H); 4,07 (2H, t, $J = 6$ Hz, OCH_2); 3,67 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C=O}$); 2,74 (2H, t, $J = 6$ Hz, tiofen- CH_2); 2,00 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C=O}$); 1,92 (2H, m, OCH_2CH_2 -); 1,78 (2H, s, bred, NH_2).

Forbindelse nr. 13

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 13,60 (1H, s, bred, NH); 7,16-7,54 (4H, m, aryl-H); 6,38 (1H, s, tiofen-H); 4,04 (2H, t, $J = 6$ Hz, OCH_2);

3,66 (2H, s, CH₂-C=O); 2,65 (2H, t, J = 6 Hz, tiofen-CH₂); 1,87 (2H, s, bred, NH₂); 2,04 (3H, s, CH₃C=O); 1,23-1,72 (10H, m, OCH₂-(CH₂)₅-).

Forbindelse 14

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 9,29 (1H, s, bred, NH); 7,29-7,56 (4H, m, aryl-H); 6,31 (1H, s, tiofen-H); 4,48 (2H, s, 7-ring-CH₂); 3,75 (4H, m, morfolin-OCH₂); 3,23 (4H, m, morfolin-N-CH₂); 3,14 (4H, s, -SO₂-CH₂-CH₂).

Forbindelse nr. 17

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 10,03 (1H, s, bred, NH); 7,17-7,56 (4H, m, aryl-H); 6,16 (1H, s, tiofen-H); 4,47 (2H, s, 7-ring-CH₂); 4,02 (2H, t, J = 6 Hz, OCH₂); 2,62 (2H, t, J = 6 Hz, tiofen-CH₂); 2,02 (3H, s, CH₃-C=O); 1,03-1,82 (10H, m, OCH₂-(CH₂)₅-).

Forbindelse nr. 17c

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 9,33 (1H, s, bred, NH); 7,18-7,56 (4H, m, aryl-H); 6,25 (1H, s, tiofen-H); 4,46 (2H, s, CH₂-7-ring); 3,45-4,37 (3H, m, OCH₂-CH-O); 2,88 (2H, d, J = 6 Hz, CH₂-tiofen); 1,40; 1,32 (6H, 2s, 2CH₃).

Forbindelse nr. 17d

¹H-NMR (CD₃OD/CDCl₃) 1 : 1): δ 7,42 (4H, s, aryl-H); 6,29 (1H, s, tiofen-H); 4,35 (2H, s, CH₂-7-ring); 3,53-3,87 (1H, m, CH-O); 3,45 (2H, d, J = 5Hz, OCH₂); 2,52 (2H, m, CH₂-tiofen); NH, OH, er oppløsningsmidlets blindtopp.

Eksempel 81

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm 7,26-7,67 (4H, m, aryl-H); 6,47 (1H, s, tiofen-H); 4,96 (2H, s, CH₂-7-ring); 4,35 (1H, m, X-del av ABX-system, OCH); 4,08, 3,63 (2H, m, AB-del av ABX-system, OCH₂); 3,02 (2H, d, J=7 Hz, CH₂-tiofen); 2,72 (3H, s, CH₃-triazol); 1,43, 1,37 (6H, 2s, C(CH₃)₂).

Eksempel 82

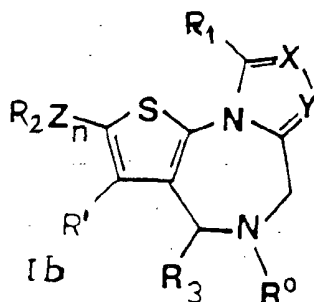
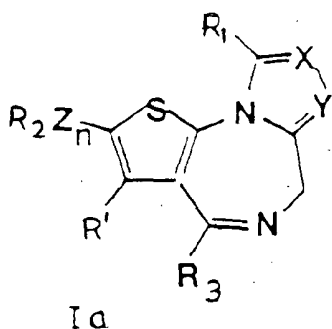
¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm 7,11-7,71 (4H, m, aryl-H); 6,46 (1H, s, tiofen-H); 4,88 (2H, s, CH₂-7-ring); 4,10 (2H, s, bred, 2 OH); 3,33-4,07 (3H, m, ABX-system, OCH₂-CH-O); 2,92 (2H, d, J=5 Hz, CH₂-tiofen); 2,65 (3H, s, CH₃-triazol).

166367

70

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive tieno-1,4-diazepiner med den generelle formel

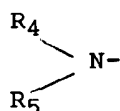


hvor

R₁ kan være hydrogen, en forgrenet eller uforgrenet alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, en forgrenet eller uforgrenet alkoksygruppe med 1-4 karbonatomer, fortrinnsvis metoksy, halogen, fortrinnsvis klor eller brom;

for n > 0

R₂ kan være halogen, hydroksy, $\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{OH} \\ | \quad | \\ -\text{CH}-\text{CH}_2 \end{array}$,



hvor R₄ og R₅ som kan være like eller forskjellige, kan være hydrogen, en forgrenet eller uforgrenet alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, som eventuelt kan være substituert med morfolin, furan eller indol, idet karbonkjeden kan være avbrutt av nitrogen, en forgrenet eller uforgrenet alkylkarbonylgruppe med 1-4 karbonatomer som eventuelt kan være substituert med en aminogruppe som eventuelt er enkelt- eller dobbeltsubstituert med en forgrenet eller uforgrenet alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, fenylkarbonyl, eventuelt substituert med acetyl eller amino, fenylsulfonyl, eventuelt substituert med acetylamino, eller

tolylsulfonyl, en alkylsulfonylgruppe med 1-4 karbonatomer, eller

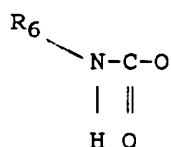
R₄ og R₅ sammen med nitrogenatomet danner en morfolin-, 4,4-dimetyloksazol-, piperidin-, 2,6-dimetylmorfolin-, 4-metyl-piperazin-, imidazol-, triazol-, pyrazol-, pyrrol- eller 3,3-dimetyloksazol-ring;

R₂ kan være tolylsulfonyloksy;

R₂ kan være en forgrenet eller uforgrenet alkylsulfonyloksy-gruppe med 1-4 karbonatomer;

R₂ kan være en forgrenet eller uforgrenet alkylkarbonyloksy-gruppe med 1-4 karbonatomer;

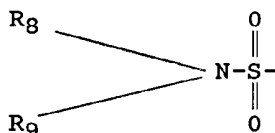
R₂ kan være



hvor

R₆ står for en forgrenet eller uforgrenet alkylgruppe med 1-4 karbonatomer; og

R₂ kan være

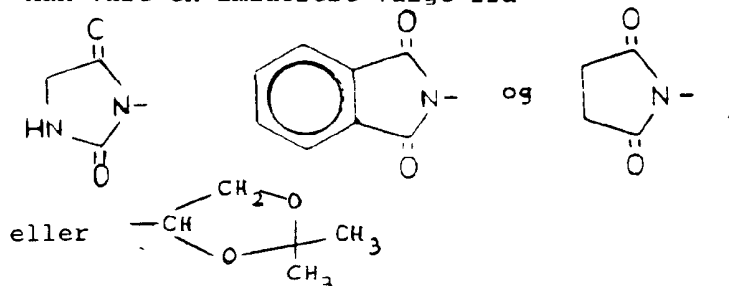


hvor

R₈ og R₉ sammen med nitrogenatomet utgjør en morfolino-gruppe;

R₂ kan være en forgrenet eller uforgrenet alkoksygruppe med 1-4 karbonatomer eller fenyloksy;

R₂ kan være en imidorest valgt fra



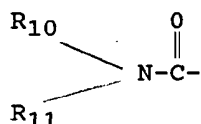
for n større eller lik 0,

R₂ kan være -CH=O; -COOH;

166367

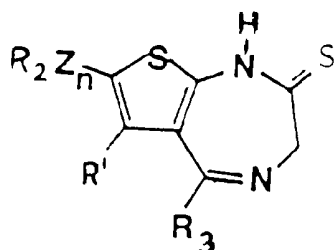
72

- R₂ kan være en forgrenet eller uforgrenet alkoksykarbonylgruppe med 1-4 karbonatomer, idet det forutsettes at når R' er hydrogen,
 R₃ er o-klorfenyl,
 X og Y begge er nitrogen,
 da kan ikke R₂Zn være metoksykarbonyletyl;
 R₂ kan være en rest med den generelle formel (forutsatt at X er CH når Z er en lineær alkylgruppe)



- hvor R₁₀ og R₁₁ som kan være like eller forskjellige, kan bety hydrogen, en forgrenet eller uforgrenet alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, eller
 R₁₀ og R₁₁ sammen med nitrogenatomet kan bety en morfolino-gruppe, eller
 R₂ kan være en 4,4-dimetyl-2-oksazolin-2-yl-gruppe;
 R₃ kan bety fenyl, hvor fenylringen fortrinnsvis i 2-stilling, kan være substituert én eller flere ganger med halogen, spesielt klor eller brom, eller metoksy;
 R' kan bety hydrogen;
 R' kan bety hydrogen eller metyl;
 X,Y kan bety, uavhengig av hverandre, C-R₁ eller N, men ikke samtidig begge C-R₁, med R₁=H eller metyl, eller Y gruppen C-COOR*, hvor R*=alkyl med 1-4 C-atomer eller hydrogen, og X=nitrogen,
 Z kan bety en forgrenet eller uforgrenet alkyl- eller alkenylgruppe med n-karbonatomer, hvor Z eventuelt ytterligere kan være substituert med fenyl eller alkoksykarbonyl med 1-4 karbonatomer; og
 n kan bety et av tallene 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, i form av deres frie base eller fysiologiske akseptable syreaddisjonssalter,
 k a r a k t e r i s e r t v e d a t
 I) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel
 Ia,

hvor R_1 , R_3 , R' , Z , X , Y og n er som tidligere definert og R_2 kan bety $-\text{COOR}^*$ hvor $R^*=\text{alkyl}$, eller R_2 kan bety hydroksy, alkylkarbonyloksy, alkoksykarbonyl, 2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl eller $R_8R_9\text{NSO}_2-$, en tilsvarende forbindelse med den generelle formel



II

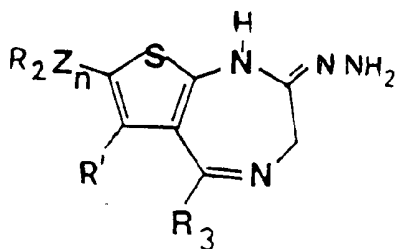
A) dersom X og Y betyr nitrogen:

a) omsettes med et syrehydrazid med den generelle formel

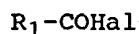


eller

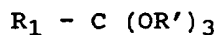
b) overføres med hydrazin i en forbindelse med den generelle formel



og deretter omsettes med en syrehalogenid med den generelle formel



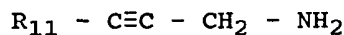
eller med en ortoester med den generelle formel



hvor R' betyr en $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylgruppe, eller

B) dersom X betyr en C-H og Y betyr nitrogen:

a) omsettes med et aminoalkyn med den generelle formel



hvor R_{11} betyr hydrogen eller en $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylgruppe, eller

166367

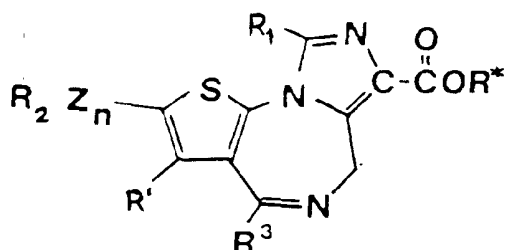
74

b) omsettes med et α -aminoaldehyd-alkylacetal eller α -amino-keton-alkylketal med den generelle formel



hvor R_1 betyr en $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkylgruppe;

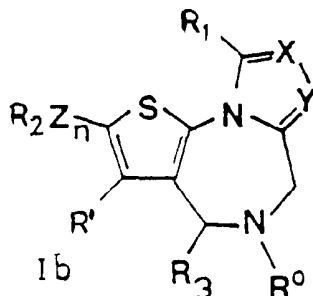
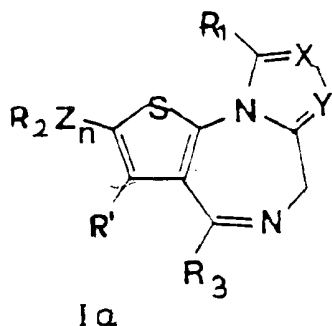
c) dersom X betyr nitrogen og Y betyr C-H:
en forbindelse med den generelle formel



$\text{R}^* = \text{lavere alkyl}$

dekarboksyleres, eller

II) for fremstilling av forbindelser med formel

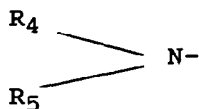


hvor

R_1 kan være hydrogen, en forgrenet eller uforgrenet alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, en forgrenet eller uforgrenet alkoksygruppe med 1-4 karbonatomer, fortrinnsvis metoksy, halogen, fortrinnsvis klor eller brom;

for $n > 0$

R_2 kan være halogen, hydroksy, $\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{OH} \\ | \quad | \\ -\text{CH}-\text{CH}_2 \end{array}$,



hvor R_4 og R_5 som kan være like eller forskjellige, kan være hydrogen, en forgrenet eller uforgrenet alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, som eventuelt kan være substituert

med morfolin, furan eller indol, idet karbonkjeden kan være avbrutt av nitrogen, en forgrenet eller uforgrenet alkylkarbonylgruppe med 1-4 karbonatomer som eventuelt kan være substituert med en aminogruppe som eventuelt er enkelt- eller dobbeltsubstituert med en forgrenet eller uforgrenet alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, fenylkarbonyl, eventuelt substituert med acetyl eller amino, fenylsulfonyl eventuelt substituert med acetylamino, eller tolylsulfonyl, en alkylsulfonylgruppe med 1-4 karbonatomer, eller

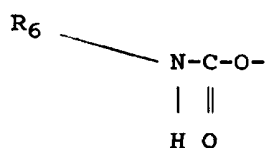
R_4 og R_5 sammen med nitrogenatomet danner en morfolin-, 4,4-dimetyloksazol-, piperidin-, 2,6-dimetylmorfolin-, 4-metylpiperazin-, imidazol-, triazol-, pyrazol-, pyrrol- eller 3,3-dimetyloksazol-ring,

R_2 kan være tolylsulfonyloksy;

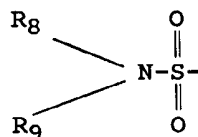
R_2 kan være en forgrenet eller uforgrenet alkylsulfonyloksygruppe med 1-4 karbonatomer;

R_2 kan være en forgrenet eller uforgrenet alkylkarbonyloksygruppe med 1-4 karbonatomer;

R_2 kan bety



hvor R_6 står for en forgrenet eller uforgrenet alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, eller

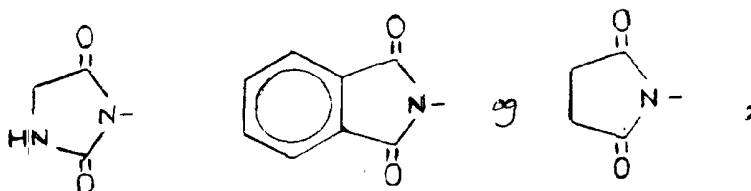


hvor R_8 og R_9 sammen med nitrogenatomet utgjør en morfolino-gruppe;

166367

76

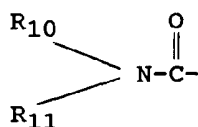
- R₂ kan være en forgrenet eller uforgrenet alkoksygruppe med 1-4 karbonatomer eller fenyloksi;
 R₂ kan være en imidorest valgt fra



eller 2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl;

for n større eller lik 0;

- R₂ kan være -CH=O; -COOH;
 R₂ kan være en rest med den generelle formel (forutsatt at X er CH når Z er en lineær alkylgruppe)



hvor R₁₀ og R₁₁ som kan være like eller forskjellige, betyr hydrogen, en forgrenet eller uforgrenet alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, eller

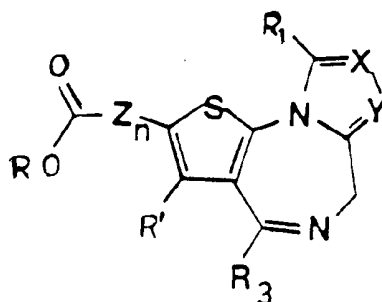
R₁₀ og R₁₁ sammen med nitrogenatomet betyr en morfolino-gruppe; eller

- R₂ kan være en 4,4-dimetyl-2-oksazolin-2-yl-gruppe;
 R₃ kan bety fenyl, hvor fenylringen fortrinnsvis i 2-stilling kan være substituert én eller flere ganger med halogen, spesielt klor eller brom, eller metoksy;
 R° kan bety hydrogen;
 R' kan bety hydrogen eller metyl;
 X,Y kan bety uavhengig av hverandre, C-R₁ eller N, men ikke samtidig begge C-R₁, med R₁=H eller metyl, eller Y gruppen C-COOR*, hvor R*= alkyl med 1-4 C-atomer eller hydrogen, og
 X=nitrogen;

166367

77

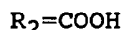
- Z kan bety en forgrenet eller uforgrenet alkyl- eller alkenylgruppe med n-karbonatomer, hvor Z eventuelt ytterligere kan være substituert med fenyl eller alkoksylkarbonyl med 1-4 C-atomer og;
- n kan bety et av tallene 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, behandles en utgangsforbindelse med den generelle formel I



hvor R_1 =hydrogen eller C_1 - C_4 alkyl;

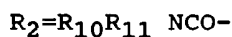
Z, X, Y, R' , n og R_3 er som tidligere definert og R er en C_1 - C_4 alkylgruppe, eller en forbindelse med formel Ia, på følgende måte:

- 1) forbindelser med den generelle formel Ia med

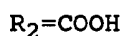


oppnås ved hydrolyse av forbindelser med formel I;

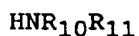
- 2) forbindelser med den generelle formel Ia med



oppnås ved omsetning av Ia med



med et amin med formel



eksempelvis i nærvær av sulfonyldiimidazol eller karbonyldiimidazol;

- 3) en forbindelse med den generelle formel Ia med



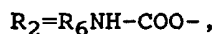
oppnås ved selektiv reduksjon av I, f.eks. med litiumaluminat eller natriumborhydrid;

eller ved hydrolyse av en forbindelse med den generelle formel Ia, hvor R_2 betyr en alkylkarbonyloksyrest;

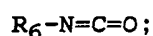
166367

78

- 4) forbindelser med den generelle formel Ia med



oppnås ved omsetning av alkoholen med formel Ia ($R_2 = OH$), f.eks. fremstilt etter 3), med et isocyanat med den generelle formel



- 5) forbindelser med den generelle formel Ia med

$R_2 =$ alkylkarbonyloksy, oppnås ved omsetning av alkoholen med formel Ia ($R_2 = OH$), f.eks. fremstilt etter 3), med en syreekvivalent av en karboksylsyre med formel



hvor R betyr en forgrenet eller uforgrenet alkylrest med 1-4 karbonatomer;

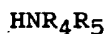
- 6) forbindelser med den generelle formel Ia med

$R_2 =$ alkylsulfonyloksy eller tolylsulfonyloksy, oppnås ved omsetning av alkoholen med formel Ia ($R_2 = OH$), f.eks. fremstilt etter 3), med et alkyl- eller tolylsulfonylhalogenid under tilsetning av et syrebindende middel;

- 7) forbindelser med den generelle formel Ia med

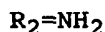


eller $R_2 =$ en imidorest som definert ovenfor, oppnås ved omsetning av en forbindelse med formel I med $R_2 =$ alkylsulfonyloksy, f.eks. fremstilt etter 6), med et amin med formel



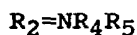
eller et imid som definert ovenfor;

- 8) forbindelser med den generelle formel Ia med

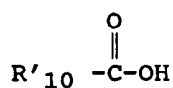


oppnås eksempelvis ved spaltning av en forbindelse med formel Ia med $R_2 =$ en ftalimidrest, eller fra de tilsvarende isocyanater med formel Ia med $R_2 = N=C=O$, ved hydrolyse;

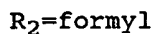
- 9) forbindelser med den generelle formel Ia med



hvor R_4 eller R_5 er alkyl- eller fenyلكarbonyl, oppnås ved omsetning av et primært eller sekundært amin med formel Ia med $R_2=NR_4R_5$ hvor R_4 og/eller R_5 er H, f.eks. fremstilt etter 7) resp. 8), med en karboksylsyreekvivalent avledet av en karboksylsyre med formelen

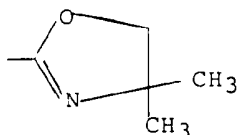


10) forbindelser med den generelle formel Ia med

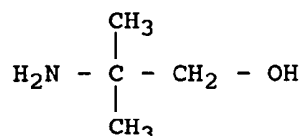


oppnås ved oksydasjon av alkoholen med formel Ia ($R_2 = OH$), f.eks. fremstilt etter 3), under kjedeforkortning fra n til n-1;

11) forbindelser med den generelle formel Ia hvor R_2 betyr en rest med formelen



får man ved omsetning av en forbindelse med den generelle formel Ia, hvor R_2 er $COOH$, med et amin med formelen



i nærvær av trifenylfosfin, CCl_4 og en base;

12) forbindelser med den generelle formel Ia hvor R_2 betyr en alkyloksyrest, oppnås eksempelvis ved omsetning av mesylatet med formel Ia med $R_2 = \text{alkylsulfonyloksy}$, f.eks. fremstilt etter 6), med de tilsvarende alkoholater;

13) forbindelser med den generelle formel Ia, hvor R_2 betyr alkyloksykarbonyl, oppnås eksempelvis ved

166367

80

omsetning av en syreekvivalent av I, R_2 COOH, med de tilsvarende alkoholer;

14) forbindelser med den generelle formel Ia hvor

R_2 =halogen,

oppnås ved omsetning av tosylatet med formel Ia med R_2 =tolylsulfonyloksy, f.eks. fremstilt etter 6), med et halogeneringsmiddel; f.eks. klor eller brom;

hvorpå eventuelt de oppnådde forbindelsene Ia, hvor R_1 =hydrogen, omsettes i nærvær av en base med et halogeneringsmiddel, f.eks. klor eller brom, til en forbindelse med den generelle formel Ia, hvor R_1 er halogen, f.eks. klor eller brom;

hvorpå halogenforbindelsen med formel Ia med R_1 =halogen eventuelt overføres i en forbindelse med den generelle formel Ia, hvor R_1 =alkoksy med 1-4 karbonatomer, ved omsetning med det tilsvarende alkoholat;

hvorpå en forbindelse med den generelle formel Ia eventuelt reduseres selektivt til en forbindelse med den generelle formel Ib med R' =hydrogen og derpå eventuelt alkyleres eller acyleres; og de oppnådde forbindelsene Ia eller Ib eventuelt overføres i akseptable syreaddisjonssalter.