



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) **NO**

(11) **176357**

(13) **B**

(51) **Int Cl⁵ C 07 D 513/04**

Styret for det industrielle rettsvern

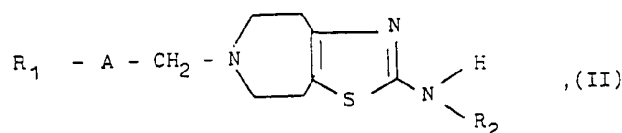
(21) Søknadsnr	892435	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	13.06.89	søknadsnummer	
(24) Løpedag	13.06.89	(85) Videreføringsdag	
(41) Alm. tilgj.	21.12.89	(30) Prioritet	20.06.88, DE, 3820775
(44) Utlegningsdato	12.12.94		

(71) Patentsøker Dr. Karl Thomae GmbH, Postfach 720, DW-7950 Biberach, DE
(72) Oppfinner Wolfgang Grell, Biberach, DE
Rudolf Hurnaus, Biberach, DE
Manfred Reiffen, Biberach, DE
Robert Sauter, Laupheim, DE
Ludwig Pichler, Wien, AT
Walter Kobinger, Wien, AT
Michael Entzeroth, Warthausen, DE
Günter Schingnitz, Bad Kreuznach, DE
Joachim Mierau, Mainz, DE
(74) Fullmektig Johan H. Gørbitz, Bryn & Aarflot AS, Oslo

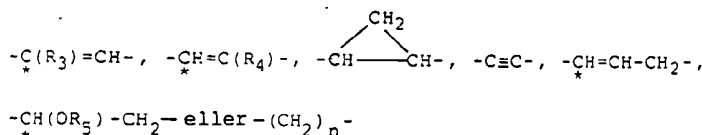
(54) Benevnelse **Analogifremgangsmåte for fremstilling av 4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo [5,4-d]-azepiner**

(56) Anførte publikasjoner **GB A 1321509**

(57) Sammendrag Nye 4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepiner med den generelle formel II



hvor A er en gruppe med formel



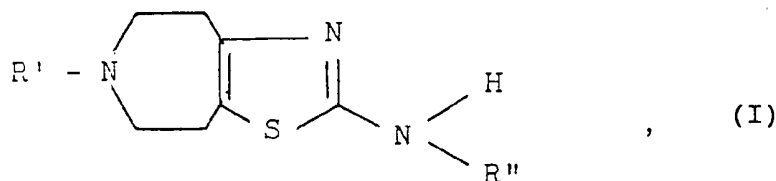
hvor

n er tallet 2, 3 eller 4,

R₃ betyr hydrogen eller metyl, R₄ alkyl eller fenyl og R₅ hydrogen, metyl eller etyl og karbonatomet merket med * er forbundet med resten R₁, og R₁ er en eventuelt substituert fenylgruppe, en eventuelt substituert pyridylrest, en naftyl-, kinolyl-, isokinolyl-, indolyl-, furyl-, tienyl-, (2-indolinon)-yl-, karbostyryl- eller 3,4-dihydrokarbostyrylrest, en eventuelt substituert tiazolylrest, en benzotiofenyl- eller benzofuranylrest, en eventuelt substituert benzotiazolyl-, benzoksazolyl- eller benzimidazolylrest eller hvor A er en karbon-karbonbinding og R₁ er en indenyl- eller dihydronaftalenylgruppe, eller en eventuelt substituert benzopyran- eller benzotiopyrangruppe og R₂ er et hydrogenatom, eller en eventuelt substituert acetyl- eller propionylgruppe og deres syreaddisjonssalter. De nye forbindelsene oppviser verdifulle farmakologiske egenskaper, idet de har selektive virkninger på det dopaminerge system som påvirkes ved stimulering av (først og fremst D2)-dopaminreseptorer.

Fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene er beskrevet.

I Britisk patentskrift 1.321.509 beskrives bl.a. forbindelser med den generelle formel I



10 hvor

R' betyr et hydrogenatom, en rettkjedet eller forgrenet alkylrest med 1 til 4 karbonatomer, som eventuelt er substituert med en hydroksylgruppe, en allyl-, cykloalkyl-, heksahydrobenzyl-, fenyl-, fenyletyl- eller benzylrest, hvor benzylresten i kjernen kan være substituert med ett eller to halogenatomer, med 1 til 3 metoksygrupper, med en trifluor-

15 metyl- eller alkylgruppe med 1 til 3 karbonatomer, og R'' betyr et hydrogenatom, en rettkjedet eller forgrenet alkylrest med 1 til 5 karbonatomer, en allyl-, cykloalkyl-, fenyl-, benzyl- eller fenyletylrest. Disse forbindelsene oppviser verdifulle farmakologiske egenskaper, spesielt har de en blodtrykkssenkende, sederende, hostedempende og/eller anti-

20 flogistisk virkning.

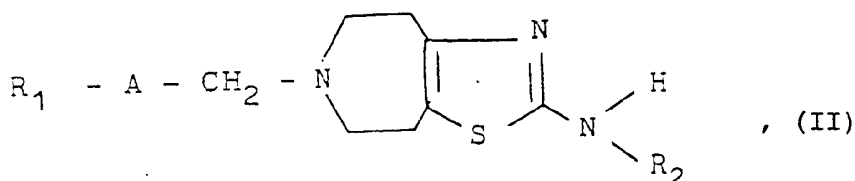
25 Av forbindelser beskrevet i det britiske patentskrift 1.321.509 ble forbindelsen 2-amino-6-allyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin (Forbindelse A) og 2-amino-6-(4-klorbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin (Forbindelse B) (fra henholdsvis eks. 41 og 11) senere undersøkt nærmere.

30 For forbindelsen A (= B-HT 920) er således dens affinitet til α_2 -adrenoseptorer [R. Hammer, W. Kobinger & L. Pichler, Europ. J. Pharmacol. 62, 277 (1980)]; dens anvendelse mot angina pectoris [DE-A-2.820.808, L. Benedikter et al.,]; dens agonistiske virkning på dopamin-autoreseptorer [N.-E. Andèn et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 321, 100 (1982)]

samt J. Neural Transmission 57, 129 (1983)]; dens in vivo hemming av den endogene dopamin-syntese i hjernen [N.-E. Andèn et al., Acta Pharmacol. et toxicol. 52, 51 (1983)]; dens nedsettelse av prolaktin-speilet i blodet [V. Brantl et al., EP-A-0.195.888]; dens virkning som post-synaptisk dopamin-agonist i denerverte dopaminreseptorer i striatum og dens anvendelse som middel til behandling av Parkinsonisme [O. Hornykiewicz, DE-A-3.503.963; samt D. Hinzen, O. Hornykiewicz, et al., Europ. J. Pharmacol. 131, 75 (1986)] og dens affinitet til dopamin-D2-reseptorer [G. Griss, R. Hurnaus et al; EFMC-IXth International Symposium on Medicinal Chemistry, Berlin (West), September 14-18, 1986, Short Communication No. 64, Abstract, side 114] samt for forbindelsen B (= B-HT 958) dens $\alpha 2$ -agonistiske aktivitet med et høyt pre/postsynaptisk aktivitetsforhold [L. Pichler, H. Hörtnagl & W. Kobinger, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 320, 110 (1982)] dens anvendelse til bekjempelse av angina pectoris [DE-A-2.820.808, L. Benedikter et al.]; dens kardiovaskulære effekter [W. Kobinger & L. Pichler, Europ. J. Pharmacol. 97, 67 (1984)]; dens sentrale $\alpha 2$ -antagonistiske virkning og dens agonistiske effekt på dopamin-autoreseptorer i hjernen [H. Hörtnagl, L. Pichler, U. Holzer-Petsche, O. Hornykiewicz & W. Kobinger, Europ. J. Pharmacol. 106, 335 (1985); dens blodtrykks- og hjerterefrekvenssenkende virkning ved stimulering av (sannsynligvis i CNS-lokaliserte) dopamin-reseptorer [M.J. Brown & D. Harland, Brit. J. Pharmacol. 87, 361 (1986)] og dens affinitet til $\alpha 2$ - og D2-reseptorer [G. Griss, R. Hurnaus et al.; EFMC-IXth Intern. Symp. on Medicinal Chemistry, Berlin (West), September 14-18, 1986 Short Communication No. 64, Abstract, side 114] kjent.

Foreliggende oppfinnelse har hatt som formål å frembringe nye dopaminergika med gunstigere egenskaper, som til forskjell fra tidligere kjente forbindelser med den generelle formel I, har en vesentlig lavere affinitet til $\alpha 2$ -adrenoseptorer slik at faren for $\alpha 2$ -forårsakede bivirkninger (sedasjon, ataksi, hypotoni) nedsettes.

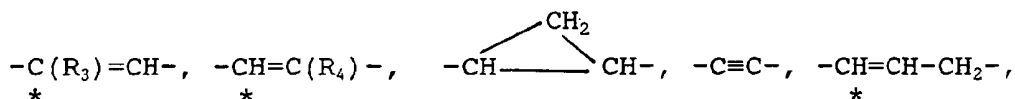
Foreliggende oppfinnelse angår således en fremgangsmåte for fremstilling av nye 4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepiner med den generelle formel II



deres syreaddisjonssalter, og for den farmasøytiske anvendelse, spesielt deres fysiologisk akseptable syreaddisjonssalter med uorganiske eller organiske syrer, som egner seg til bruk som legemidler.

De nye forbindelsene oppviser verdifulle farmakologiske egenskaper, idet de har selektive virkninger på det dopaminerge system som formidles ved stimulering av (først og fremst D2) dopaminreseptorer. Dessuten kan det også iakttas analgetiske og antiinflammatoriske virkninger samt serotonin-2-antagonistiske virkninger. Som følge av deres farmakologiske egenskaper er forbindelsene fremstillet i henhold til oppfinnelsen spesielt egnet til behandling av sykdommer i sentralnervesystemet, så som Parkinsonisme, hyperprolaktinemi og schizofreni, samt til behandling av kardiovaskulære sykdommer.

I den ovenfor angitte formel II betyr A en gruppe med formel



eller $-CH(OR_5)-CH_2-$

*

hvor

R₃ er et hydrogenatom eller en metylgruppe,

R₄ er en alkylgruppe med 1 til 3 karbonatomer eller en fenylgruppe og

R₅ er et hydrogenatom, en metyl- eller etylgruppe og hvor

5 karbonatomer merket med * er forbundet med resten R₁, og

R₁ betyr en fenylrest som eventuelt er monosubstituert med et halogenatom, med en alkoksygruppe med 1 til 4 karbonatomer, en metyl-, trifluormetyl-, fenyl-, nitro-, amino-, dimetylamino-,
10 piperidino-, acetylamino-, metyltio-, metylsulfinyl-, metylsulfonfyl-, cyano-, aminokarbonyl-, karboksy-, metoksykarbonyl-, etoksykarbonyl-, benzyloksy-, pyridylmetoksy- eller hydroksygruppe, en fenylrest som er disubstituert med metoksy-, benzyloksy-, hydroksy- eller metylgrupper, hvor
15 substituentene kan være like eller forskjellige, eller en fenylrest som er trisubstituert enten med tre metoksygrupper, tre hydroksygrupper eller en hydroksy- eller aminogruppe og to klor- eller bromatomer,

20 en pyridylrest som eventuelt er substituert med et kloratom, med en metyl-, metoksy-, benzyloksy- eller hydroksygruppe,

en naftyl-, kinolyl-, isokinolyl-, indolyl-, furyl-, tienyl-, (2-indolinon)yl-, karbostyryl- eller 3,4-dihydrokarbostyryl-
25 rest,

en tiazolylrest som i 2-stilling eventuelt er substituert med en metyl- eller aminogruppe,

30 en benzotiofenyl- eller benzofuranylrest,

en benzotiazolyl-, benzoksazolyl- eller benzimidazolylrest som i 2-stilling eventuelt er substituert med en metyl-, fenyl- eller aminogruppe, eller hvor

35

A er en karbon-karbonbinding og

R₁ er en 1H-inden-2-yl- eller 1,2-dihydronaftalen-3-yl-gruppe, eller en eventuelt enkelt eller dobbelt metylert 2H-1-benzopyran-3-yl eller 2H-1-benzotiopyran-3-yl-gruppe og

R₂ er et hydrogenatom eller en acetyl- eller propionylgruppe som eventuelt er substituert i omega-stilling med en fenyl- eller 4-metoksyfenylrest.

Aktuelle betydninger av de innledningsvis nevnte definisjoner av rester er eksempelvis

for A vinylen-, 2-metylvinylen-, 1-metylvinylen-, 1-etylvin-
10 inylen-, 1-n-propylvinylen-, 1-isopropylvinylen-, 1-fenylvinylen-, cyklopropylen-, etynylen-, n-2-propenylen-, 2-hydroksyetylen-, 2-metoksyetylen-, eller 2-etoksyetylen-, og

for R₁ fenyl-, 2-klorfenyl-, 3-klorfenyl-, 4-klorfenyl-, 2-
15 metoksyfenyl-, 3-metoksyfenyl-, 4-metoksyfenyl-, 2-etoksyfenyl-, 3-etoksyfenyl-, 4-etoksyfenyl-, 2-n-propoksyfenyl-, 3-n-propoksyfenyl-, 4-n-propoksyfenyl-, 2-isopropoksyfenyl-, 3-isopropoksyfenyl-, 4-isopropoksyfenyl-, 2-n-butoksyfenyl-, 3-n-butoksyfenyl-, 4-n-butoksyfenyl-, 2-sek.butoksyfenyl-, 3-
20 sek.butoksyfenyl-, 4-sek.butoksyfenyl-, 2-isobutoksyfenyl-, 3-isobutoksyfenyl-, 4-isobutoksyfenyl-, 2-tert.butoksyfenyl-, 3-tert.butoksyfenyl-, 4-tert.butoksyfenyl-, 2-metylphenyl-, 3-metylphenyl-, 4-metylphenyl-, 2-trifluormetylphenyl-, 3-trifluormetylphenyl-, 4-trifluormetylphenyl-, 2-bifenyl-, 3-bifenyl-, 4-
25 bifenyl-, 2-nitrofenyl-, 3-nitrofenyl-, 4-nitrofenyl-, 2-aminofenyl-, 3-aminofenyl-, 4-aminofenyl-, 2-dimetylaminofenyl-, 3-dimetylaminofenyl-, 4-dimetylaminofenyl-, 2-piperidinofenyl-, 3-piperidinofenyl-, 4-piperidinofenyl-, 2-acetylaminofenyl-, 3-acetylaminofenyl-, 4-acetylaminofenyl-,
30 2-metyltiofenyl-, 3-metyltiofenyl-, 4-metyltiofenyl-, 2-metylsulfinylfenyl-, 3-metylsulfinylfenyl-, 4-metylsulfinylfenyl-, 2-metylsulfonylphenyl-, 3-metylsulfonylphenyl-, 4-metylsulfonylphenyl-, 2-cyanofenyl-, 3-cyanofenyl-, 4-cyanofenyl-, 2-aminokarbonylphenyl-, 3-aminokarbonylphenyl-, 4-aminokarbonyl-
35 fenyl-, 2-karboksyfenyl-, 3-karboksyfenyl-, 4-karboksyfenyl-, 2-metoksykarbonylphenyl-, 3-metoksykarbonylphenyl-, 4-metoksykarbonylphenyl-, 2-etoksykarbonylphenyl-, 3-etoksykarbonyl-

fenyl-, 4-etoksykarbonylfenyl-, 2-benzyloksyfenyl-, 3-benzyl-
oksyfenyl-, 4-benzyloksyfenyl-, 2-(2-pyridylmetoksy)fenyl-, 3-
(2-pyridylmetoksy)fenyl-, 4-(2-pyridylmetoksy)fenyl-, 2-(3-
pyridylmetoksy)fenyl-, 3-(3-pyridylmetoksy)fenyl-, 4-(3-
5 pyridylmetoksy)fenyl-, 2-(4-pyridylmetoksy)fenyl-, 3-(4-
pyridylmetoksy)fenyl-, 4-(4-pyridylmetoksy)fenyl-, 2-hidroksy-
fenyl-, 3-hidroksyfenyl-, 4-hidroksyfenyl-, 2,3-dihidroksy-
fenyl-, 2,4-dihidroksyfenyl-, 2,5-dihidroksyfenyl-, 2,6-
dihidroksyfenyl-, 3,4-dihidroksyfenyl-, 3,5-dihidroksyfenyl-,
10 2,3-dimetoksyfenyl-, 2,4-dimetoksyfenyl-, 2,5-dimetoksyfenyl-,
2,6-dimetoksyfenyl-, 3,4-dimetoksyfenyl-, 3,5-dimetoksyfenyl-,
2,3-dimetylfenyl-, 2,4-dimetylfenyl-, 2,5-dimetylfenyl-, 2,6-
dimetylfenyl-, 3,4-dimetylfenyl-, 3,5-dimetylfenyl-, 2,3-
di(benzyloksy)fenyl-, 2,4-di(benzyloksy)fenyl-, 2,5-di(benzyl-
15 oksy)fenyl-, 3,4-di(benzyloksy)fenyl-, 3,5-di(benzyloksy)-
fenyl-, 2-hidroksy-3-metoksyfenyl-, 2-hidroksy-4-metoksy-
fenyl-, 2-hidroksy-5-metoksyfenyl-, 2-hidroksy-6-metoksy-
fenyl-, 3-hidroksy-2-metoksyfenyl-, 3-hidroksy-4-metoksy-
fenyl-, 3-hidroksy-5-metoksyfenyl-, 5-hidroksy-2-metoksy-
20 fenyl-, 4-hidroksy-2-metoksyfenyl-, 4-hidroksy-3-metoksy-
fenyl-, 3-benzyloksy-2-hidroksyfenyl-, 2-benzyloksy-3-metoksy-
fenyl-, 2-benzyloksy-4-metoksyfenyl-, 2-benzyloksy-5-metoksy-
fenyl-, 2-benzyloksy-6-metoksyfenyl-, 3-benzyloksy-2-metoksy-
fenyl-, 3-benzyloksy-4-metoksyfenyl-, 3-benzyloksy-5-metoksy-
25 fenyl-, 5-benzyloksy-2-metoksyfenyl-, 4-benzyloksy-2-metoksy-
fenyl-, 4-benzyloksy-3-metoksyfenyl-, 2-hidroksy-3-metyl-
fenyl-, 2-hidroksy-4-metylfenyl-, 2-hidroksy-5-metylfenyl-, 2-
hidroksy-6-metylfenyl-, 3-hidroksy-2-metylfenyl-, 3-hidroksy-
4-metylfenyl-, 3-hidroksy-5-metylfenyl-, 5-hidroksy-2-metyl-
30 fenyl-, 4-hidroksy-2-metylfenyl-, 4-hidroksy-3-metylfenyl-, 2-
benzyloksy-3-metylfenyl-, 2-benzyloksy-4-metylfenyl-, 2-
benzyloksy-5-metylfenyl-, 2-benzyloksy-6-metylfenyl-, 3-
benzyloksy-2-metylfenyl-, 3-benzyloksy-4-metylfenyl-, 3-
benzyloksy-5-metylfenyl-, 5-benzyloksy-2-metylfenyl-, 4-
35 benzyloksy-2-metylfenyl-, 4-benzyloksy-3-metylfenyl-, 2-
metoksy-3-metylfenyl-, 2-metoksy-4-metylfenyl-, 2-metoksy-5-
metylfenyl-, 2-metoksy-6-metylfenyl-, 3-metoksy-2-metylfenyl-,

3-metoksy-4-metylfenyl-, 3-metoksy-5-metylfenyl-, 5-metoksy-2-metylfenyl-, 4-metoksy-2-metylfenyl-, 4-metoksy-3-metylfenyl-, 2,3,4-trimetoksyfenyl-, 3,4,5-trimetoksyfenyl-, 2,4,5-trimetoksyfenyl-, 2,4,6-trimetoksyfenyl-, 2,3,4-trihidroksyfenyl-, 3,4,5-trihidroksyfenyl-, 2,4,5-trihidroksyfenyl-, 2,4,6-trihidroksyfenyl-, 3,5-diklor-4-hidroksyfenyl-, 3,5-diklor-2-hidroksyfenyl-, 3,5-dibrom-4-hidroksyfenyl-, 3,5-dibrom-2-hidroksyfenyl-, 2-amino-3,5-diklorfenyl-, 4-amino-3,5-diklorfenyl-, 2-amino-3,5-dibromfenyl-, 4-amino-3,5-dibromfenyl-, 2-pyridyl-, 3-pyridyl-, 4-pyridyl-, 3-metyl-2-pyridyl-, 4-metyl-2-pyridyl-, 5-metyl-2-pyridyl-, 6-metyl-2-pyridyl-, 3-metoksy-2-pyridyl-, 4-metoksy-2-pyridyl-, 5-metoksy-2-pyridyl-, 6-metoksy-2-pyridyl-, 3-benzylloksy-2-pyridyl-, 4-benzylloksy-2-pyridyl-, 5-benzylloksy-2-pyridyl-, 6-benzylloksy-2-pyridyl-, 3-klor-2-pyridyl-, 4-klor-2-pyridyl-, 5-klor-2-pyridyl-, 6-klor-2-pyridyl-, 3-hidroksy-2-pyridyl-, 4-hidroksy-2-pyridyl-, 5-hidroksy-2-pyridyl-, 6-hidroksy-2-pyridyl-, 2-metyl-3-pyridyl-, 4-metyl-3-pyridyl-, 5-metyl-3-pyridyl-, 6-metyl-3-pyridyl-, 2-metyl-4-pyridyl-, 3-metyl-4-pyridyl-, 1-naftyl-, 2-naftyl-, kinolin-2-yl-, kinolin-3-yl-, kinolin-4-yl-, kinolin-5-yl-, kinolin-6-yl-, kinolin-7-yl-, kinolin-8-yl-, isokinolin-1-yl-, isokinolin-3-yl-, isokinolin-4-yl-, isokinolin-5-yl-, isokinolin-6-yl-, isokinolin-7-yl-, isokinolin-8-yl-, 3-indolyl-, 5-indolyl-, 2-furyl-, 3-furyl-, 2-tienyl-, 3-tienyl-, indolin-2-on-4-yl-, indolin-2-on-5-yl-, indolin-2-on-6-yl-, indolin-2-on-7-yl-, 5-karbostyryl-, 6-karbostyryl-, 7-karbostyryl-, 8-karbostyryl-, 3,4-dihydro-5-karbostyryl-, 3,4-dihydro-6-karbostyryl-, 3,4-dihydro-7-karbostyryl-, 3,4-dihydro-8-karbostyryl-, 2-tiazolyl-, 4-tiazolyl-, 5-tiazolyl-, 2-metyl-4-tiazolyl-, 2-metyl-5-tiazolyl-, 2-amino-4-tiazolyl-, 2-amino-5-tiazolyl-, 2-benzotiofenyl-, 3-benzotiofenyl-, 4-benzotiofenyl-, 5-benzotiofenyl-, 6-benzotiofenyl-, 7-benzotiofenyl-, 2-benzofuranyl-, 3-benzofuranyl-, 4-benzofuranyl-, 5-benzofuranyl-, 6-benzofuranyl-, 7-benzofuranyl-, 2-benzotiazolyl-, 4-benzotiazolyl-, 5-benzotiazolyl-, 6-benzotiazolyl-, 7-benzotiazolyl-, 2-metyl-4-benzotiazolyl-, 2-metyl-5-benzotiazolyl-,

2-metyl-6-benzotiazolyl-, 2-metyl-7-benzotiazolyl-, 2-fenyl-4-benzotiazolyl-, 2-fenyl-5-benzotiazolyl-, 2-fenyl-6-benzotiazolyl-, 2-fenyl-7-benzotiazolyl-, 2-amino-4-benzotiazolyl-, 2-amino-5-benzotiazolyl-, 2-amino-6-benzotiazolyl-, 2-amino-7-benzotiazolyl-, 2-benzoksazolyl-, 4-benzoksazolyl-, 5-benzoksazolyl-, 6-benzoksazolyl-, 7-benzoksazolyl-, 2-metyl-4-benzoksazolyl-, 2-metyl-5-benzoksazolyl-, 2-metyl-6-benzoksazolyl-, 2-metyl-7-benzoksazolyl-, 2-fenyl-4-benzoksazolyl-, 2-fenyl-5-benzoksazolyl-, 2-fenyl-6-benzoksazolyl-, 2-fenyl-7-benzoksazolyl-, 2-amino-4-benzoksazolyl-, 2-amino-5-benzoksazolyl-, 2-amino-6-benzoksazolyl-, 2-amino-7-benzoksazolyl-, 2-benzimidazolyl-, 4-benzimidazolyl-, 5-benzimidazolyl-, 2-metyl-4-benzimidazolyl-, 2-metyl-5-benzimidazolyl-, 2-fenyl-4-benzimidazolyl-, 2-fenyl-5-benzimidazolyl-, 2-amino-4-benzimidazolyl- eller 2-amino-5-benzimidazolylgruppe, eller

for A en karbon-karbonbinding og

for R_1 1H-inden-2-yl-, 1,2-dihydronaftalen-3-yl-, 2H-1-benzopyran-3-yl-, 2-metyl-2H-1-benzopyran-3-yl-, 2,2-dimetyl-2H-1-benzopyran-3-yl-, 2H-1-benzotiopyran-3-yl-, 2-metyl-2H-1-benzotiopyran-3-yl- eller 2,2-dimetyl-2H-1-benzotiopyran-3-ylgruppe

samt for R_2 et hydrogenatom, en acetyl-, fenylacetyl-, (4-metoksyfenyl)acetyl-, propionyl-, 3-fenylpropionyl- eller 3-(4-metoksyfenyl)propionylgruppe.

Foretrukne forbindelser med den ovenfor angitte generelle formel II er imidlertid slike hvor

R_2 er som ovenfor definert,

A betyr en gruppe med formel

$$\begin{array}{ccccccc}
 & & & \text{CH}_2 & & & \\
 & & & / \quad \backslash & & & \\
 -\text{C}(\text{R}_3)=\text{CH}-, & -\text{CH}=\text{C}(\text{R}_4)-, & -\text{CH}- & \text{CH}- & , & -\text{C}\equiv\text{C}-, & -\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-, \text{ eller} \\
 * & * & & & & * & *
 \end{array}$$

$-\text{CH}(\text{OR}_5)-\text{CH}_2-$

*

hvor

5 R_3 er et hydrogenatom eller en metylgruppe,

R_4 er en alkylgruppe med 1 til 3 karbonatomer eller en fenylgruppe, og

R_5 er et hydrogenatom, en metyl- eller etylgruppe, og hvor karbonatomer merket med * er forbundet med resten R_1 , og

10

R_1 er en fenylrest som eventuelt er substituert med et fluor-, klor- eller bromatom, eller med en alkoksygruppe med 1 til 4 karbonatomer, en metyl-, trifluormetyl-, fenyl-, hydroksy-, benzyloksy-, nitro-, amino-, dimetylamino-, piperidino-,
15 cyano-, aminokarbonyl-, metoksykarbonyl-, etoksykarbonyl-, metylmerkaptogruppe, metylsulfinyl-, metylsulfonyl- eller pyridylmetoksygruppe, en dimetoksyfenyl-, dihydroksyfenyl-, 4-hydroksy-3,5-diklorfenyl-, 4-hydroksy-3,5-dibromfenyl-, 4-amino-3,5-diklorfenyl-, 4-amino-3,5-dibromfenyl-, 3,4,5-tri-
20 metoksyfenyl-, naftyl-, 6-klor-2-pyridyl-, tienyl-, furyl-, kinolyl-, isokinolyl-, benzotiofenyl-, indolyl- eller indolin-2-on-4-yl-gruppe eller en eventuelt metylsubstituert pyridylgruppe, eller

20

25 A er en karbon-karbonbinding og

R_1 betyr en 1H-inden-2-yl-, 1,2-dihydronaftalen-3-yl- eller 2H-1-benzopyran-3-yl-gruppe, spesielt forbindelser med den generelle formel II, hvor R_1 og A er som ovenfor definert og R_2
30 utgjør et hydrogenatom, samt deres syreaddisjonssalter, spesielt deres fysiologisk akseptable syreaddisjonssalter med uorganiske eller organiske syrer.

Spesielt foretrukne forbindelser med den generelle formel II, er slike hvor

35

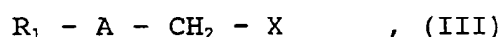
A betyr en vinylen-, etynylen-, syklopropylen- eller etylen-gruppe,

R₁ er en fenylgruppe som eventuelt er substituert med et kloratom, eller med en hydroksy-, metoksy-, benzyloksy-, isobutoksy-, fenyl-, nitro-, amino-, cyano- eller piperidino-
 5 metylgruppe, eller en dimetoksyfenyl-, naftyl-, isokinolyl-, 2-metyltiazolyl-, furyl- eller tienylgruppe og

R₂ er et hydrogenatom, samt deres syreaddisjonssalter, spesielt deres fysiologisk akseptable syreaddisjonssalter med
 10 uorganiske eller organiske syrer.

Ifølge oppfinnelsen oppnår man de nye forbindelsene etter følgende fremgangsmåte:

a) Omsetning av en forbindelse med den generelle formel III

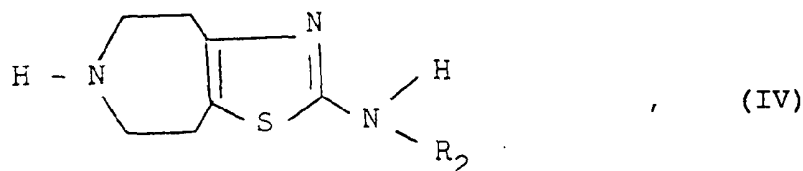


hvor

A og R₁ er som innledningsvis definert og

20 X er en nukleofil utgående gruppe, så som et klor- eller bromatom, en metansulfonyloksy-, trifluormetansulfonyloksy- eller tosyloksyrest,

med en forbindelse med den generelle formel IV



hvor

R₂ er som innledningsvis definert.

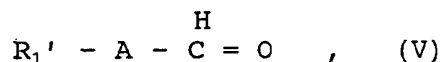
35 Omsetningen foretas fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel som aceton, dioksan, tetrahydrofuran, metylenklorid, kloroform, acetonitril, dimetylformamid eller dimetylsulfoksyd,

hensiktsmessig i nærvær av et syrebindende middel som kaliumkarbonat, trietylamin, pyridin eller i nærvær av et overskudd av en til tre ekvivalenter av den anvendte forbindelse med formel IV,

ved temperaturer mellom -10 og 100°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 0 og 80°C. Det kan dessuten være en fordel å foreta omsetningen under en beskyttelsesgass, f.eks. under nitrogen.

b) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel II, hvor R_1 har de betydninger som innledningsvis er nevnt for R_1 med unntak av en eventuell klor-, metyl-, metoksy-, benzyl-, oksy- eller hydroksysubstituert 2-pyridylrest, en 2-kinolyl-, 1-isokinolyl-, 3-isokinolyl-, 2-tiazolyl-, 2-benzoksazolyl- eller 2-benzimidazolylrest:

reduktiv aminering av et aldehyd med den generelle formel V

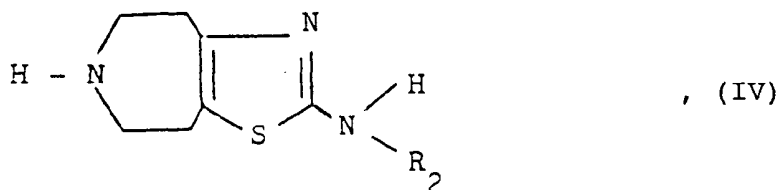


hvor

A er som innledningsvis definert og

R_1' har de betydninger som innledningsvis er nevnt for R_1 med unntak av en klor-, metyl-, metoksy-, benzyloksy- eller hydroksysubstituert 2-pyridylrest, en 2-kinolyl-, 1-isokinolyl-, 3-isokinolyl-, 2-tiazolyl-, 2-benzoksazolyl- eller 2-benzimidazolylrest,

med en forbindelse med den generelle formel IV

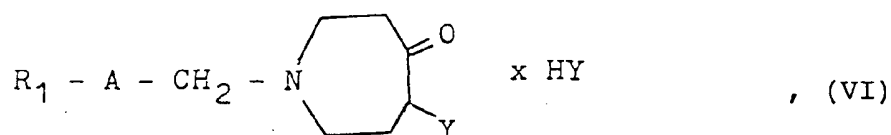


hvor

R_2 er som innledningsvis definert.

Den reductive aminering som går via den tilsvarende intermediære immoniumforbindelse, utføres i et egnet oppløsningsmiddel som metanol, etanol, tetrahydrofuran eller dioksan i nærvær av en syre, fortrinnsvis en ekvivalent av en syre som iseddik, og i nærvær av et egnet reduksjonsmiddel, så som et komplekst metallhydrid, men fortrinnsvis i nærvær av natriumcyanoborhydrid, ved temperaturer mellom -10 og 50°C , fortrinnsvis ved temperaturer mellom 0 og 20°C .

c) Omsetning av et 5-halogen-azepin-4-on med den generelle formel VI

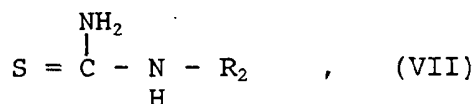


hvor

A og R_1 er som innledningsvis definert og

Y betyr et brom- eller kloratom,

med et tiourea med den generelle formel VII



hvor

R_2 er som innledningsvis definert.

Omsetningen foretas i smelte eller i et oppløsningsmiddel som etanol, kloroform, dioksan, pyridin, tetrahydrofuran eller dimetylformamid, eventuelt i nærvær av et syrebindende middel som natriumacetat, kaliumkarbonat, trietylamin eller pyridin,

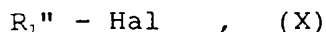
d) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel
II hvor R_2 betyr et hydrogenatom:
omsetning av et azepin-4-on med den generelle formel VIII
hvor :


$$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \quad \text{NH}_2 \\ | \quad | \\ \text{H}-\text{N}=\text{C}-\text{S}-\text{S}-\text{C}=\text{NH} \times 2 \text{ HZ} \end{array} \quad , \quad (\text{IX})$$

Omsetningen foretas i smelte eller i et oppløsningsmiddel som glykol, dimetylformamid, iseddik, propionsyre eller i iseddik/glykol, ved temperaturer mellom 50 og 150°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 70 og 100°C.

e) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel II, hvor R₁ betyr en fenyl-, naftyl-, pyridyl-, kinolinyl-, isokinolinyl-, furyl-, tienyl-, benzofuryl-, benzotienyl-, (2-indolinon)yl-, karbostyryl- eller 3,4-dihydrokarbostyrylrest og A en etynylengruppe:

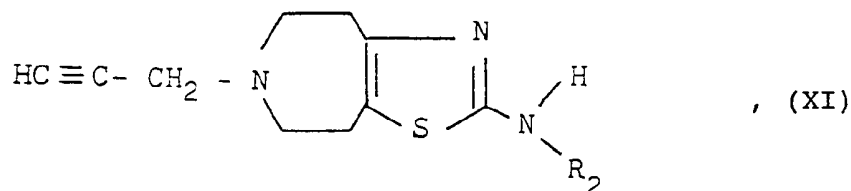
omsetning av en forbindelse med den generelle formel X



hvor

R_1 " betyr en fenyl-, naftyl-, pyridyl-, kinolinyl-, isokinolinyl-, furyl-, tienyl-, benzofuryl-, benzotienyl-, (2-indolinon)yl-, karbostyrl- eller 3,4-dihydrokarbostyrlrest, og

Hal står for et brom- eller jodatomb, med en propargylforbindelse med den generelle formel XI

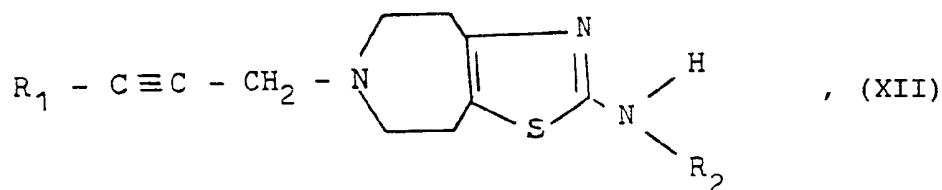


hvor

R_2 er som innledningsvis definert.

Omsetningen foretas fortrinnsvis i et basisk oppløsningsmiddel som dietylamin, trietylamin, trietylamin/acetonitril eller trietylamin/N,N-dimetylacetamid, i nærvær av katalytiske mengder kobber(I)jodid og et nikkel- eller palladium-trifenylfosfin-kompleks, fortrinnsvis bis(trifenylfosfin)-palladiumklorid, ved temperaturer mellom 0 og 120°C; fortrinnsvis ved temperaturer mellom 20 og 100°C.

f) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel II, hvor A betyr en vinylengruppe: reduksjon av en propargylforbindelse med den generelle formel XII



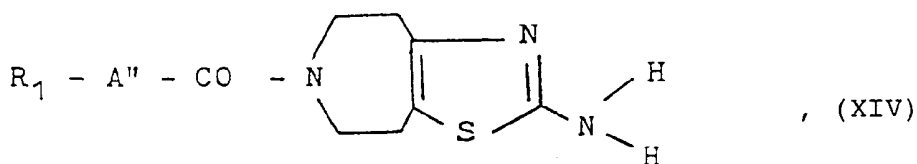
hvor

R_1 og R_2 er som innledningsvis definert.

Reduksjonen utføres i et egnet oppløsningsmiddel som etanol, etylacetat, tetrahydrofuran, iseddik eller dioksan, med et egnet reduksjonsmiddel så som nascerende hydrogen, f.eks. i nærvær av sink/iseddik, tinn/saltsyre eller tinn(II)klorid/saltsyre, eller fortrinnsvis med hydrogen, f.eks. med et hydrogentrykk på 1 til 5 bar, i nærvær av en egnet katalysator som palladium/bariumsulfat, ved temperaturer mellom 0 og 50°C, fortrinnsvis ved romtemperatur.

Ved den katalytiske hydrering oppnår man fortrinnsvis den tilsvarende Z-isomer.

g) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel II, hvor A betyr en cyklopropylengruppe og R_2 er et hydrogenatom:
reduksjon av et amid med den generelle formel XIV



hvor

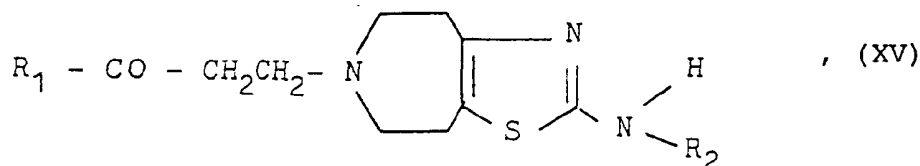
R_1 er som innledningsvis definert, og

A'' betyr en cyklopropylengruppe med 2 til 4 karbonatomer.

Reduksjonen foretas i et egnet oppløsningsmiddel som dietyleter, tetrahydrofuran, dioksan, iseddik, trifluor-eddiksyre, metanol eller etanol, i nærvær av et egnet reduksjonsmiddel så som et komplekst metallhydrid, eksempelvis litiumaluminiumhydrid, natriumborhydrid/bortrifluorid, natriumborhydrid/aluminiumklorid, diboran eller boran-dime-

tylsulfidkompleks, fortrinnsvis med litiumaluminiumhydrid i tetrahydrofuran, ved temperaturer mellom 0 og 80°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 20 og 40°C.

- 5 h) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel II, hvor A betyr en gruppe med formel $-\text{CH}(\text{OR}_5)-\text{CH}_2-$:
 reduksjon av et keton med den generelle formel XV

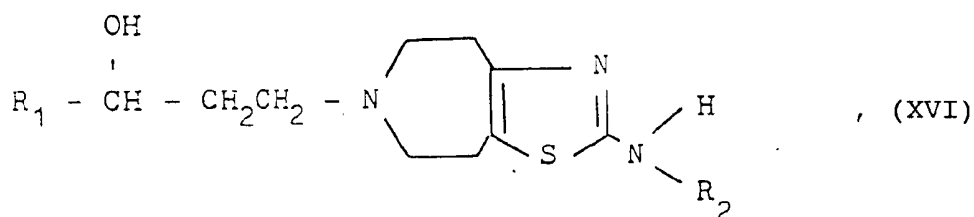


hvor

R_1 og R_2 er som innledningsvis definert.

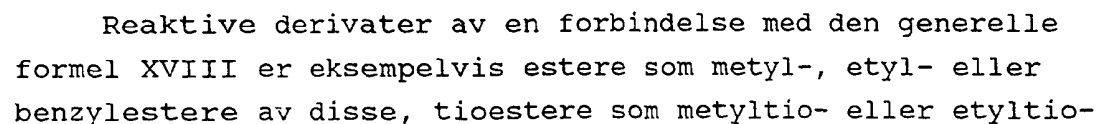
- 20 Reduksjonen utføres i et egnet oppløsningsmiddel som metanol, metanol/vann, etanol, etanol/vann, tetrahydrofuran/vann eller dioksan/vann, i nærvær av et egnet komplekst metallhydrid som natriumborhydrid, ved temperaturer mellom 0 og 40°C, fortrinnsvis ved romtemperatur.

- 25 i) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel II, hvor A betyr en vinylengruppe:
 dehydratisering av en alkohol med den generelle formel XVI



R_1 og R_2 er som innledningsvis definert.

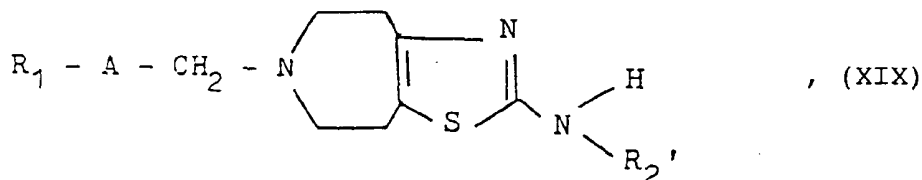
acyltering av et amin med den generelle formel XVII:



estere, halogenider som syrekloridet, anhydrider eller imidazolider.

Omsetningen utføres fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel som metylenklorid, kloroform, tetraklormetan, eter, tetra-
 5 hydrofuran, dioksan, benzen, toluen, acetonitril eller dimetylformamid, eventuelt i nærvær av et syreaktiverende middel eller i et vanntiltrekkende middel, f.eks. i nærvær av klormaursyreetyler, tionylklorid, fosfortriklorid, fosfor-
 10 pentoksyd, N,N'-dicykloheksylkarbodiimid, N,N'-dicykloheksylkarbodiimid/N-hydroksysuccinimid, N,N'-karbonyldiimidazol eller N,N'-tionyldiimidazol eller trifenylfosfin/-tetraklormetan, eller et middel som aktiverer aminogruppen, f.eks. fosfortriklorid, og eventuelt i nærvær av en uorganisk base som natriumkarbonat, eller en tertiær organisk base, så
 15 som trietylamin eller pyridin, som samtidig kan tjene som oppløsningsmiddel, ved temperaturer mellom -25°C og 250°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom -10°C og det anvendte oppløsningsmiddels kokepunkt. Omsetningen kan også utføres uten oppløsningsmiddel, og vann som oppstår under omsetningen
 20 kan dessuten fjernes ved azeotropisk destillasjon, f.eks. ved oppvarming med toluen med vannavskiller, eller ved tilsetning av et tørkemiddel som magnesiumsulfat eller molekylarsikt.

k) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel
 25 II, hvor R₂ betyr et hydrogenatom:
 desacylering av en forbindelse med den generelle formel XIX



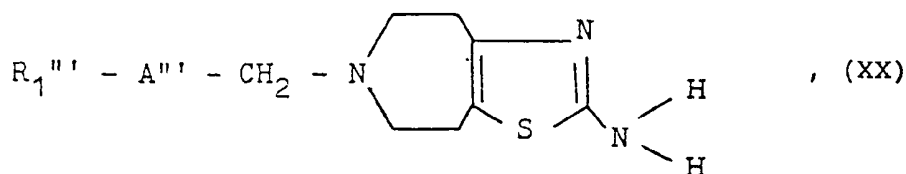
35 hvor

A og R₁ er som innledningsvis definert, og

R_2' utgjør en hydrolytisk avspaltbar rest, så som en acyl- eller karboksylsyre- eller esterrest, f.eks. en acetyl-, propionyl-, benzoyl-, metoksykarbonyl-, etoksykarbonyl- eller benzyloksykarbonylgruppe.

Desacyleringen skjer fortrinnsvis hydrolytisk, enten i nærvær av en syre som saltsyre, svovelsyre, fosforsyre eller trikloreddiksyre, eller i nærvær av en base som natriumhydroksyd eller kaliumhydroksyd, i et egnet oppløsningsmiddel som vann, metanol, metanol/vann, etanol, etanol/vann, vann/isopropanol eller vann/dioksan, ved temperaturer mellom -10°C og 120°C , f.eks. ved temperaturer mellom romtemperatur og reaksjonsblandingens kokepunkt.

1) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel II, hvor A med unntak av $-\text{CH}(\text{OR}_5)-\text{CH}_2$ -gruppen, har de betydninger som innledningsvis er nevnt for A, og R_1 betyr en hydroksysubstituert fenyl-, metylfenyl-, metoksyfenyl- eller pyridylrest, eller en fenylrest som er substituert med to eller tre hydroksygrupper, og R_2 er et hydrogenatom: eterspaltning av en forbindelse med den generelle formel XX



hvor

A''' med unntak av $-\text{CH}(\text{OR}_5)-\text{CH}_2$ -gruppen, har de betydninger som innledningsvis er nevnt for A, og

R_1''' betyr en fenyl-, metylfenyl-, metoksyfenyl- eller pyridylrest som er substituert med en benzyloksy- eller metoksygruppe, eller en fenylrest som er substituert med to eller tre benzyloksy- eller metoksygrupper.

Eterspaltningen utføres fortrinnsvis i nærvær av en syre som saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovelsyre, borttribromid, aluminiumtriklorid eller pyridinhydroklorid, og hensiktsmessig

i et egnet oppløsningsmiddel som metylenklorid, iseddik eller vann, eller i blandinger av disse, ved temperaturer mellom -78 og 250°C. Eterspaltningen utføres herunder med en protonsyre hensiktsmessig ved temperaturer mellom 0 og 150°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 50 og 150°C, eller med en Lewis-syre, fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel som metylenklorid, ved temperaturer mellom -78 og 20°C.

Oppnår man i henhold til oppfinnelsen:

en forbindelse med den generelle formel II, hvor R_1 betyr en nitrofenylrest, kan denne ved reduksjon overføres i en tilsvarende forbindelse, hvor R_1 betyr en aminofenylrest, eller en forbindelse med den generelle formel II, hvor R_1 betyr en cyanofenylrest, kan denne ved hydratisering overføres i en tilsvarende forbindelse hvor R_1 betyr en aminokarbonyl-

fenylrest, eller

en forbindelse med den generelle formel II, hvor R_1 betyr en cyanofenylrest, kan denne ved alkoholyse overføres i en forbindelse hvor R_1 betyr en metoksykarbonylfenyl- eller etoksykarbonylfenylrest, eller

en forbindelse med den generelle formel II, hvor R_1 betyr en cyanofenylrest, kan denne ved hydrolyse overføres i en forbindelse hvor R_1 betyr en karboksyfenylrest, eller

en forbindelse med den generelle formel II, hvor R_1 betyr en hydroksyfenylrest, kan denne ved hjelp av benzylalkohol eller en pyridylmetanol og en azodikarboksylsyre-diester, overføres i en forbindelse hvor R_1 betyr en benzyloksyfenyl- eller pyridylmetoksyfenylrest.

Den påfølgende reduksjon av nitroforbindelsen foretas fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel som vann, vann/etanol, metanol, iseddik, eddiksyreetyler eller dimetylformamid, hensiktsmessig med hydrogen i nærvær av en hydreringskatalysator som Raney-nikkel, platina eller palladium/kull, med metaller som jern, tinn eller sink, i nærvær av en syre som eddiksyre, saltsyre eller svovelsyre, med salter som jern(II)sulfat, tinn(II)klorid eller natriumditionitt, eller med hydrazin i nærvær av Raney-nikkel, ved temperaturer mellom 0 og 50°C, fortrinnsvis ved romtemperatur.

Den påfølgende hydratisering til en aminokarbonyl-forbindelse foretas fortrinnsvis ved oppvarming i polyfosforsyre til temperaturer på mellom 50 og 150°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 80 og 100°C.

5 Den etterfølgende alkoholyse til en esterforbindelse foretas hensiktsmessig i nærvær av halogenhydrogenider, fortrinnsvis hydroklorid, i nærvær av en tilsvarende alkohol som metanol eller etanol, ved høyere temperaturer, f.eks. ved reaksjonsblandingens kokepunkt.

10 Den etterfølgende hydrolyse til en karboksyforbindelse foretas fortrinnsvis i nærvær av en syre som saltsyre, svovelsyre, fosforsyre eller trifluorediksyre, eller i nærvær av en base som natriumhydroksyd eller kaliumhydroksyd, i et egnet oppløsningsmiddel som vann, etanol, vann/etanol, 15 vann/isopropanol eller vann/dioksan, ved høyere temperaturer, f.eks. ved reaksjonsblandingens kokepunkt.

Den etterfølgende overføring i en benzyloksy- eller pyridylmetoksyforbindelse foretas etter den såkalte Mitsunobu-reaksjon, fortrinnsvis i nærvær av azodikarboksylsyredimetylester eller -dietyler og i et inert oppløsningsmiddel som tetrahydrofuran, metylenklorid eller acetonitril, ved 20 temperaturer mellom 0 og 40°C, fortrinnsvis ved romtemperatur.

Videre kan de oppnådde forbindelser med formel II overføres i deres syreaddisjonssalter, spesielt for farmasøytisk 25 anvendelse, i deres fysiologisk akseptable salter, med uorganiske eller organiske syrer. Aktuelle syrer for formålet er eksempelvis saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovelsyre, fosforsyre, fumarsyre, ravsyre, melkesyre, sitronsyre, vinsyre eller maleinsyre.

30 De forbindelsene med den generelle formel III til XX som benyttes som utgangsmaterialer, er tildels kjent fra litteraturen eller syntetiserbare etter publiserte metoder.

Således oppnår man utgangsforbindelsene III fra de tilsvarende alkoholer, ved for eksempel å omsette med tionylklorid, mesylklorid, fosfortribromid eller tetrabrommetan/-trifenylfosfin. De tilsvarende alkoholer er selv tilgjengelige 35

fra de tilsvarende aldehyder eller tilsvarende karboksylsyre-
estere ved reduksjon.

Allylalkoholer med formel $R_1-CH=CH-CH_2OH$ oppnår man fra de
tilsvarende aldehyder ved Wittig-olefinering med de
5 tilsvarende derivater av 2-hydroksyetylidentrifenyfosforan,
hvorunder hydroksygruppen er beskyttet ved ketalisering,
hvorpå den anvendte beskyttelsesgruppe fjernes.

Utgangsforbindelsene V oppnår man fra de tilsvarende
alkoholer ved oksydasjon med for eksempel mangandioksyd, fra
10 de tilsvarende syreklorider ved reduksjon, for eksempel med
organo-tinnhydrid eller amino-organosilisiumhydrid, fra de
tilsvarende karboksylsyre, for eksempel med amino-organo-
silisiumhydrid eller, når A betyr en vinylengruppe, ved
Wittig-olefinering med formylmetyltrifenyfosforan, fra de
15 tilsvarende aldehyder med den generelle formel $R_1-CH=O$.

Utgangsforbindelsene VIII oppnår man eksempelvis fra
heksahydro-4H-4-azepinon-hydroklorid ved omsetning med for-
bindelser med den generelle formel III, fortrinnsvis i
dimetylformamid ved romtemperatur i nærvær av kaliumkarbonat,
20 eller ved tilsvarende omsetning av etylenketalet av
heksahydro-4H-4-azepinon og påfølgende deketalisering.

Utgangsforbindelsene VI oppnår man eksempelvis fra for-
bindelsene VIII ved omsetning med brom i iseddik i nærvær av
hydrogenbromid.

25 Utgangsforbindelsene IV er tildels beskrevet i
GB-A-1.321.509.

Utgangsforbindelsene med formel XI til XV, XVII, XIX og
XX, oppnår man fra forbindelsene IV ved omsetning med de
tilsvarende forbindelser under alkylering, resp. reduktiv
30 aminering eller acylering.

Utgangsforbindelsene XVI oppnås ved reduksjon av for-
bindelsene XV, eksempelvis ved hjelp av natriumborhydrid.

Som allerede nevnt innledningsvis, oppviser de nye for-
bindelsene verdifulle farmakologiske egenskaper, nemlig
35 selektive virkninger på det dopaminerge system som formidles
ved stimulering av (først og fremst D2) dopaminreseptorer. De
nye forbindelsene egner seg spesielt til behandling av

sykdommer i sentralnervesystemet, så som Parkinsonisme, hyperprolaktinemi og schizofreni, og dessuten til behandling av kardiovaskulære sykdommer, ischemier og kardiogene sjokk. Dessuten sees også analgetiske og antiinflammatoriske virkninger samt serotonin-2-antagonistiske virkninger og en hemmende virkning på granulocytt-avhengige prosesser, f.eks. dannelsen av oksygenradikaler. Forbindelser fremstillet i henhold til oppfinnelsen, hvor R_2 betyr en av de innledningsvis definerte acylrester, er sannsynlig promedikamenter av de tilsvarende forbindelser hvor R_2 betyr et hydrogenatom.

De biologiske egenskaper av de senere angitte nye forbindelser, ble undersøkt ved hjelp av følgende metoder:

1. Bestemmelse av affiniteten til dopamin D_2 -reseptorer ved fortrenningseksperimenter med [3H]-Spiperon.
[Modifikasjon av metode beskrevet av W. Billard et al., Life Sci. 35, 1885 (1984) samt D. J. de Vries & P. M. Beart, Eur. J. Pharmacol. 109, 417 (1985)].

Membranpreparering

Hannrotter (stamme, Chbb:Thom, ca. 200 g) ble avlivet ved et slag mot nakken. Hjernene ble tatt ut og preparert på is. Striata ble utpreparert, veiet og homogenisert i 25 volumina Tris-buffer (50 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, 5 mM $MgCl_2$ og 1 mM ascorbinsyre) 30 sekunder i Ultra-Turrax ved maksimal hastighet, etterfulgt av 10 runder i en Potter-Elvehjem ved 1400 rpm. Etter sentrifugering ved 50.000 x g. ved 4°C i 15 minutter, ble den oppnådde pellet tatt opp på nytt i 25 ml Tris-buffer og sentrifugert under de ovenfor angitte betingelser. Den overstående væske ble kassert og den oppnådde pellet inkubert i 25 ml Tris-buffer i 30 minutter ved 37°C og deretter på nytt sentrifugert med 50.000 x g. ved 4°C i 15 minutter. Tilslutt ble den oppnådde pellet tilsatt Tris-buffer til en homogenatfortynning på 1:500 (beregnet på vekten av striata).

Bindingsassay

Alikvoter på 1 ml av membranpreparatet ble inkubert med 1 ml av en oppløsning av 0,25 nM [^3H]-Spiperon (0,75 GBq/mMol, DuPont NEN) og økende konsentrasjoner av testforbindelsen (10⁻¹¹ til 10⁻⁴M) ved romtemperatur i 1 time. Inkuberingen ble avsluttet ved tilsetning av 5 ml iskald Tris-buffer og filtrering gjennom Whatman GF/B-filter. Filteret ble vasket to ganger med 5 ml porsjoner iskald buffer. Radioaktiviteten av filteret ble bestemt ved væskescintillasjonsmåling i Instagel^(R) (Canberra Packard).

Den uspesifikke bindingen ble bestemt i nærvær av 10⁻⁵M haloperidol (Sigma Chemical Co.).

Data-analyse

Fortrengningskurver ble trukket opp på basis av de oppnådde data ved hjelp av TOPFIT-programpakken (G. Heinzel i "Pharmacokinetics During Drug Development: Data Analysis and Evaluation Techniques", G. Bozler & J. M. van Rossum Eds., G. Fischer Verlag, Stuttgart, Vest-Tyskland, 1982, 207).

Substansene fortrenger radioligandene på en bifasisk måte som er typisk for agonister. De angitte D₂-K_i-verdier [$K_i = IC_{50} / (1 + C_L / K_L)$, hvor C_L og K_L står for henholdsvis konsentrasjonen og dissosiasjonskonstanten av den anvendte radioligand (se Cheng & Prusoff i Biochem. Pharmacol. 22, 3099 (1973))] er relatert til den høy-affine form av dopaminreseptoren.

2 Bestemmelse av affiniteten til alfa₂-reseptorer ved fortrengringseksperimenter med [^3H]-Clonidin [modifisert metode av B. Jarrott, W. J. Louis & R. J. Summers, Biochem. Pharmacol. 27, 141 (1979)]

Membranpreparering

En hannrotte (stamm, Chbb:Thom, ca. 200 g) ble avlivet ved slag mot nakken. Hjernen ble tatt ut og cortex preparert, veiet og homogenisert i 25 volumina Tris-buffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,50) i 30 sekunder i Ultra-Turrax ved maksimal hastighet, etterfulgt av 10 runder i en Potter-Elvehjem ved

14.000 rpm. Homogenatet ble tilsatt Tris-buffer til en homogenatfortynning på 1:50 (beregnet på cortex-vekten).

Bindingsassay

5 Alikvoter på 1 ml av membranpreparatet ble inkubert med
1 ml av en oppløsning av 0,25 nM [^3H]-Clonidin (2,2 TBq/mMol, DuPont NEN) og økende konsentrasjoner av testforbindelsen (10^{-11} til 10^{-6}M) ved romtemperatur i 3 timer. Inkuberingen ble avsluttet ved tilsetning av 5 ml iskald Tris-buffer og filtrering gjennom Whatman GF/B-filter. Filteret ble vasket to
10 ganger med 5 ml porsjoner iskald buffer. Radioaktiviteten av filteret ble bestemt ved væskescintillasjonsmåling i Instagel^(R) (Canberra Packard).
Den uspesifikke bindingen ble bestemt i nærvær av 10^{-6}M
15 Oxymetazolin (Sigma Chemical Co.).

Data-analyse

Fortrengningskurver ble trukket opp på basis av de oppnådde data ved hjelp av TOPFIT-programpakken (G. Heinzel i
20 "Pharmacokinetics During Drug Development: Data Analysis and Evaluation Techniques", G. Bozler & J. M. van Rossum, Eds., G. Fischer Verlag, Stuttgart, Vest-Tyskland, 1982, 207).

I den etterfølgende Tabell 1 er D2-Ki-verdiene og $\alpha 2\text{-IC}_{50}$ -verdiene angitt for forbindelser fremstillet i henhold til
25 oppfinnelsen. Kvotienten $\alpha 2\text{-IC}_{50}/\text{D2-Ki}$ utgjør et måltall for den relative affinitet av en substans til dopamin-D2-reseptorer sammenlignet med $\alpha 2$ -adrenoseptorer. Jo høyere dette måltall er, dess høyere er D2/ $\alpha 2$ -selektiviteten.

Tabell 1

Forbindelse Eks. nr.	D2-Ki [nM]	$\alpha 2$ -IC ₅₀ [nM]	$\alpha 2$ -IC ₅₀ D2-Ki
3a	7	620	88
4d	10	890	89
4e	3	190	63
4g	2	240	120
4i	13	2,050	157
4o	1,3	550	423
4p	0,89	89	100
4t	3,1	460	148
4u	6,9	2,200	318
4v	8	2,300	287
4w	3	2,200	733
4y	0,73	300	410
4z	8,4	3,800	452
7a	0,92	3,100	3,370
8n	15	2,000	133
8o	14	3,300	235
9	6,7	15,000	79
10	17	760	882
11a	4,3	1,500	176
11g	2,6	760	576
11i	3,2	820	256
11m	9,9	3,000	303
12b	4,4	2,000	450

Forbindelse	D2-Ki	$\alpha 2$ -IC ₅₀	$\alpha 2$ -IC ₅₀
Eks. nr.)	[nM]	[nM]	D2-Ki
14b	2,6	500	192
15	0,95	590	621
16	1,4	400	285
24	1,7	900	529
Forb. A	5	24	4,8
Forb. B	13	410	31,5
Forb. C*	410	5.100	12,4

* Forbindelse C = 2-amino-6-(2-fenyletyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin
(se GB-A-1.321.509), eks. 30)

3. Bestemmelse av affinitet til serotonin-1A(5-HT_{1A})-reseptorer ved fortrenningseksperimenter med [³H]-8-OH-DPAT. [Metode av S. J. Peroutka, J. Neurochem. 47, 529 (1986), modifisert etter H. Gozlan et al., J. Receptor Research 7, 195 (1987)]

Membranpreparering

En hannrotte (stamme, Chbb:Thom, ca. 200 g) ble dekapitert. Hjernen ble tatt ut og anbragt i iskald buffer (50 mMol/liter Tris-HCl pluss saltsyre til pH = 7,4) ved romtemperatur. Den frontale cortex ble utpreparert og våtvekten bestemt. Den ble homogenisert i et 40 ganger volum buffer (Polytron, innstilling 6, 10 sekunder), og deretter sentrifugert i 20 minutter ved 45.000 x g. i en kjølesentrifuge. Den oppnådde pellet ble vasket i 100 x volumet buffer og sentrifugert på nytt som ovenfor. Den oppnådde pellet ble resuspendert i 40 x volumet og inkubert i 10 minutter ved 37°C. 60 ganger volumet buffer ble tilsatt og sentrifugert som

ovenfor. Den oppnådde pellet ble vasket med 100 ganger volumet og sentrifugert som ovenfor. Den ble deretter resuspendert i buffer (0,8 ml/10 mg) og Polytron-homogenisert. Det ferdige vevshomogenat ble avkjølt i is inntil inkubering.

5

Bindingsassay

0,8 ml vevshomogenat (= 10 mg våtvekt) ble inkubert sammen med 0,1 ml av en oppløsning av [^3H]-8-OH-DPAT (ca. 0,1 nMol/liter sluttkonsentrasjon) samt med 0,1 ml av en
10 oppløsning av testsubstansen (økende konsentrasjon) i 30 minutter ved romtemperatur (trippebestemmelse). Inkuberingen ble stanset ved hurtig filtrering gjennom Whatman GF/B-filter. Filteret ble spylt to ganger med 5 ml porsjoner iskald buffer (Filter Prep, Firma Ismatec). Radioaktiviteten av filteret ble
15 bestemt ved væskescintillasjonsmåling. Den uspesifikke binding ble bestemt i nærvær av 10^{-4} mol Serotonin.

Data-analyse

Den spesifikke binding fremkommer ved å subtrahere den
20 uspesifikke binding fra totalbindingen. Middelerdien av trippelbestemmelsene ble inntegnet i et koordinatsystem (Abscisse (log.): testsubstanskonsentrasjon (mol/liter), ordinat (lin.): radioaktivitet av prøvene (x dpm). - IC_{50} -verdien er den konsentrasjon som hemmer den spesifikke
25 binding av [^3H]-8-OH-DPAT [= [^3H]-8-hydroksy-2-(di-n-propyl-amino)tetralin] med 50%.

4. Bestemmelse av affiniteten til serotonin-2(5-HT₂)-reseptorer ved fortrenngningseksperimenter med [^3H]-
30 Spiperon [modifisert metode av S. J. Peroutka et al., Mol. Pharmacol. 16, 700 (1979)].

Membranpreparering:

En hannrotte (stamme, Chbb:Thom, ca. 200 g) ble
35 dekapitert. Hjernene ble tatt ut, den frontale cortex ble utpreparert og anbragt i iskald 0,32M sakkaroseoppløsning; våtvekten ble bestemt. Den ble homogenisert i 10 ganger

volumet (0,32M) sakkaroseoppløsning i 1 minutt ved 800 omp. i en Potter S (firma Braun, Melsungen, Vest-Tyskland).

Homogenatet ble sentrifugert i 10 minutter ved 1000 x g

(=3.000 omp. ved rotor 8 x 38 ml) i en kjølesentrifuge. Den

overstående væske ble avdekantert og homogenisert (Polytron, innstilling 5, 1 minutt); sedimentet ble kassert.

5 ml (=0,5 g våtvekt) av den således oppnådde vevssuspensjon ble ved romtemperatur fylt opp til 40 ml med buffer (50 mmol Tris-HCl; pH=7,7).

Bindingsassay:

0,8 ml av det buffer-holdige vevshomogenat (=10 mg våtvekt) ble inkubert sammen med 0,1 ml av en oppløsning av [³H]-Spiperon (ca. 0,2 nmol/liter sluttkonsentrasjon), samt med

0,1 ml av en oppløsning av testsubstansen (økende konsentrasjon) 15 minutter ved 37°C (trippelbestemmelse).

Inkuberingen ble stanset ved hurtigfiltrering over Whatman GF/B-filter, som ble vasket tre ganger med 5 ml porsjoner iskald buffer i løpet av maksimalt 10 sekunder (Filter Prep Firma Ismatec). Radioaktiviteten av filteret ble bestemt ved væskescintillasjonsmåling.

Den uspesifikke binding ble bestemt i nærvær av 10⁻⁴ mol/liter Ketanserin.

Data-analyse:

Den spesifikke binding fremkommer som totalbinding minus den uspesifikke binding. Middelverdien av trippelbestemmelsen ble overført til et koordinatsystem som ved 1.3. - IC₅₀-verdien er den konsentrasjon som hemmer den spesifikke binding av [³H]-Spiperon med 50%.

I den etterfølgende Tabell 2 er 5-HT_{1A}-Ki-verdiene og 5-HT₂-Ki-verdiene av forbindelser fremstillet i henhold til oppfinnelsen, angitt:

Tabell 2

	Forbindelse (Eks. nr.)	5-HT _{1A} -Ki [nM]	5-HT ₂ -Ki [nM]
5			
	1	4.340	356
10	4d	14.160	1.800
	4t	350	26
15	4u	14.000	350
	4w	36.280	1.030
	4y	23.000	470
20	7a	1.100	120
	11m	1.770	558
25	12b	53.000	860
	14b	7.800	15.000
	17	1.060	339
30	24	3.500	560
35	Forb. A	4.690	20.172
	Forb. B	ikke unders.	18.430
	8-OH-DPAT	1,2	2.876
40	Ketanserin	2.830	7,7
	Serotonin	1,1	2.833
45			

5. Motilitetsutløsning hos mus som 24 timer tidligere var behandlet med Reserpin [metode: D. Hinzen et al., Europ. J. Pharmacol. 131, 75 (1986)]

I denne undersøkelse ble først og fremst agonistiske virkninger på hypersensitive dopaminreseptorer registrert.

Forsøksbeskrivelse:

Hannmus ble behandlet med 5 mg/kg i.p. Reserpin 24 timer før eksperimentet. Dyrene ble holdt ved 25-30°C og behandlet tre ganger, hver gang med 2 ml av en 5% druesukkeroppløsning i Tyrode s.c. (1. ved tidspunktet for Reserpin-tilførselen, 2. på behandlingsdagen, 3. om morgenen på behandlingsdagen).

Grupper à 6 dyr fikk 5 mg/kg testsubstans injisert s.c. (Injeksjonsvolumet utgjorde i alminnelighet 0,1 ml/10 g KG). 30 minutter senere ble dyregruppene anbragt i observasjonsbur (dimensjon: 42 x 24 x 8 cm) som var utrustet med en infrarød-lysskranke, for å foreta en aktivitetsmåling. Hyppigheten av passeringen av infrarød-strålen av en gruppe på 6 mus i løpet av 5 minutter, ble målt ("løpeimpuls/5 min."; middelerdi ved n=3; middelerdi $\pm$ s.e.m. ved n=6).

3 til 6 grupper ble undersøkt for hver substans. Kontrolldyr fikk isoton koksaltoppløsning s.c. og oppviste minimal aktivitet (< 5 løpsimpulser/5 minutt). Standard-substans A ga ved 3 mg/kg s.c. 50 løpsimpulser/5 min. Substans B har svakere virkning enn forbindelse A og bevirket ved 5 mg/kg s.c. 22 løpsimpulser/5 min. Fremstilles komplette dose-virkningskurver, avleses DLi50 som den dose som forårsaker 50 løpsimpulser/5 min.

I den etterfølgende Tabell 3 er DLi50-verdiene av forbindelsene fremstillet i henhold til oppfinnelsen, angitt.

Tabell 3

Forbindelse (Eks. nr.)	DLi50 [mg/kg s.c.]
4a	1,85
8	0,34
11a	0,35
11b	0,29
----- Forb. A	----- 3,00

6. Bestemmelse av den postsynaptiske dopaminerge virkning på MPTP-aper [modifisert metode av R.S. Burns et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 80. 4546 (1983)]
-

5

Forsøksbeskrivelse:

Gjennom neurotoksinet 1-metyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (MPTP) utløses hos mennesker og aper et irreversibelt sykdomsbilde som i klinisk, patologisk, biokjemisk og farmakologisk form har en vidtgående likhet med den idiopatiske Parkinsons sykdom [Markey et al., Nature, 311, 464 (1984)]. Årsaken til denne likhet er at MPTP selektivt ødelegger de dopaminerge nerveceller i hjernens sorte substans som også går tilgrunne gjennom degenerative prosesser ved Parkinsons sykdom. Det diskuteres sogar om MPTP eller en MPTP-lignende substans oppstår i organismen og kan utløse Parkinsons sykdom [S. H. Snyder, Nature, 311, 514 (1984)]. Den spesifikke MPTP-metabolisme kan kanskje være årsak til at den kliniske utvikling av det MPTP-induserte Parkinson-bilde, i tillegg til hos mennesker, bare er påvisbar hos aper.

Den MPTP-modell som lar seg realisere hos Rhesus-aper, er derfor ypperlig egnet til å prøve virkningen av postsynaptisk angripende dopamin-agonister. Rhesus-aper fikk derfor MPTP i totaldoser opptil ca. 6 mg/kg legemsvekt inntil følgende symptom opptrådte: dyrene var akinetiske og ikke i stand til å innta vann og føde. De oppviste en typisk lutende holdning; iblant inntrådte kataleptiske tilstander. Ekstremitetene oppviste en stivhet som ved passiv bevegelse ble avbrutt av kloniske kramper. Dopamin-agonister, som B-HT 920 (=Forbindelse A), levodopa eller apomorfin fører til en forbigående opphevelse av dette tilstandsbildet.

I den etterfølgende Tabell 4 er de minste doser (MED) for å oppheve Parkinsonsymptomene, virkningstiden samt iaktttatte bivirkninger av de nye forbindelsene, angitt. Det fremgår at det ikke opptrer noen sedasjon eller ataksi ved flere ganger høyere dosering enn MED, noe som kan tilbakeføres til at en tilsvarende virkning formidlet via $\alpha 2$ -reseptorer mangler.

Tabell 4

Forbindelse (Eks. nr.)	Dose [mg/kg i.m.]	Virkningsvarighet [timer]	Bivirkninger
4p	0,05 (MED)	ca. 2	ingen
4p	0,30	2,0-5	ingen
11a	0,05 (MED)	1,5-2	ingen
11a	3,00	5	lett uro
11g	0,05 (MED)	ca. 1,5	ingen
11g	0,20	2,0-5	ingen
14b	0,05 (MED)	2,0-5	ingen
14b	0,50	>5	lett uro
Forb. A	0,03 (MED)	0,5-1	ingen
Forb. A	0,15	5	sedasjon, ataksi

7. Bestemmelse av affinitet til dopamin D₁-reseptorer ved
fortrengningseksperimenter med [³H]-Sch 23390

Membranprepareringen og data-analysen ble foretatt som
beskrevet ved bestemmelse av affinitet til dopamin D₂-
reseptorer.

Bindingsassay:

Alikvoter på 1 ml av membranpreparatet ble inkubert med
1 ml av en oppløsning av 0,25 nM [³H]-Sch 23390 (2,44 TBq/mMol,
DuPont NEN) og økende konsentrasjon av testforbindelse (10⁻¹¹
til 10⁻⁴M) i 1 time ved romtemperatur. Inkuberingen ble stanset
ved tilsetning av 5 ml iskald Tris-buffer og filtrering
gjennom Whatman GF/B-filter. Filterne ble vasket to ganger med
5 ml porsjoner iskald buffer. Radioaktiviteten av filterne ble

bestemt ved væskescintillasjonsmåling i Instagel ^(R) (Canberra Packard).

Den uspesifikke binding ble bestemt i nærvær av 10^{-6} M (-)-Butaclamol (Research Biochemicals Inc.).

5 I den etterfølgende Tabell 5 er D_1 -Ki-verdiene for forbindelser fremstillet i henhold til oppfinnelsen, angitt:

Tabell 5

10

15

20

25

30

35

40

Forbindelse (Eks. nr.)	D_1 -Ki [nM]
1b	800
4t	210
4x	400
4y	1.500
7a	180
8k	510
11m	920
14b	5.100
24	3.000
Forb. A	12.000
Forb. B	11.000
Forb. C*	11.000

* se side 26/27 (Tabell 1)

45 I de doseringer som hittil er benyttet i undersøkelsene er det ved de undersøkte nye forbindelsene ikke inntrådt toksiske bivirkninger.

De nye forbindelsene med den generelle formel II og deres fysiologisk akseptable syreaddisjonssalter med uorganiske

eller organiske syrer lar seg, eventuelt i kombinasjon med andre virkestoffer, innarbeide i vanlige galeniske preparatformer som tabletter, drasjeer, kapsler, pulvere, suppositorier, oppløsninger, emulsjoner eller suspensjoner.

5 Enhetsdosen for voksne utgjør ved oral eller parenteral tilførsel 1 til 150 mg, fortrinnsvis 2,5 til 50 mg, 1 til 3 ganger daglig.

De etterfølgende eksempler skal belyse oppfinnelsen nærmere:

10 Fremstilling av utgangsprodukter med den generelle formel IV hvor R_2 utgjør et hydrogenatom eller en acetylgruppe:

Eksempel (i)

a) 5-brom-heksahydro-4H-4-azepinon-hydrobromid

15 Til en oppløsning av 130 g (0,87 mol) heksahydro-4H-azepin-4-on-hydroklorid (smeltepunkt: 177-178°C) i 975 ml iseddik ble det ved romtemperatur under omrøring tilsatt 260 ml av en 33% hydrogenbromid/iseddikoppløsning. Til denne ble det under omrøring ved romtemperatur i løpet av 1,5 timer
20 dråpevis tilsatt en oppløsning av 44,6 ml = 139 g (0,87 mol) brom i 260 ml iseddik under omrøring i ytterligere 1,5 timer ved romtemperatur. Etter inndamping til tørrhet i vakuum, ble residuet løst opp i ca. 1 liter aceton, tilsatt ca. 0,2 liter etylacetat og satt til utkrystallisering. Blandingen ble
25 filtrert gjennom en glassfritte og filterkaken vasket med ca. 0,2 liter iskald aceton og deretter tørket ved 80°C i omluftstørkeskap.

Utbytte: 214 g (90% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 140-145°C.

30

b) 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin-dihydrobromid

Til 59,7 g (0,78 mol) tiourea i 1,6 liter vannfri etanol ble det under omrøring ved romtemperatur tilsatt 214 g
35 (0,78 mol) 5-brom-heksahydro-4H-azepin-4-on-hydrobromid, som deretter ble oppvarmet i 3,5 timer under tilbakeløpskjøling. Reaksjonsblandingen fikk stå over natten under iskjøling, og

ble filtrert gjennom en glassfritte. Filterkaken ble vasket med ca. 0,2 liter iskald etanol og med ca. 0,2 liter eter og så tørket ved 80°C over kalsiumklorid i omluftstørkeskap.

Utbytte: 194 g (75% av det teoretiske)

5 Smeltepunkt: 270-280°C (dekomp.).

c) 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Oppløsningen av 194 g (0,586 mol) av dihydrobromidet beskrevet under (ii) ble omrørt i 200 ml vann. Blandingen ble
10 tilsatt 240 ml 6N kalilut og umiddelbart deretter 2 liter kloroform. Etter kraftig omrøring i 1 time (etter 15 minutter var oppløsningen farvet mørkerød), ble fasene adskilt og ekstraksjonen av den vandige alkalisk fase gjentatt 2 ganger til, hver gang med 1 liter kloroform i 1 time. De samlede
15 kloroformekstraktene ble tørket over natriumsulfat og filtrert gjennom en glassfritte dekket med natriumsulfat, hvorpå filtratet ble inndampet i vakuum. Det halvkrySTALLINSKE inndampingsresiduum ble utgnidd med ca. 300 ml eter. Blandingen ble filtrert og filterkaken tørket ved 80°C i omluftstørkeskap.
20 Utbytte: 75 g (76% av det teoretiske).

Smeltepunkt: 150-160°C.

Beregnet: C, 49,70; H, 6,55; N, 24,84

Funnet: C, 49,80; H, 6,50; N, 24,76.

25 Eksempel (ii)

a) 2-acetylamino-6-benzyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 2-amino-6-benzyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin [se Eksempel 4 i GB-A-1.321.509, smelte-
30 punkt av hydrokloridet: 232°C] og 1,2 ekvivalenter acetanhydrid i 2 timer under tilbakeløpskjøling.

Utbytte: 62% av det teoretiske.

Smeltepunkt: 129-130°C.

b) 2-acetylamino-6-benzylloksykarbonyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra den ovenfor beskrevne forbindelse ved oppløsning i metylenklorid, tilsetning av 0,3 ekvivalenter etyldiisopropylamin, avkjøling til 0°C og dråpevis tilsetning av en oppløsning av 1,1 ekvivalent klormaursyrebenzylester i metylenklorid ved 0°C, omrøring over natten ved romtemperatur, tilsetning av ytterligere 0,55 ekvivalenter klormaursyrebenzylester og videre omøring i 2 timer, utristing med vann og rensing av inndampningsresiduet av den tørkede, filtrerte organiske fase ved søylekromatografi på kiselgel (toluen/etylacetat/metanol = 6:3:0,5).

Utbytte: 52% av det teoretiske.

Smeltepunkt: 126-128°C.

c) 2-acetylamino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]-azepin-dihydrobromid

Fremstillet ved porsjonsvis tilsetning av foregående forbindelse i 4 ekvivalenter av en 33% hydrogenbromid/eddisyreoppløsning, omrøring ved romtemperatur i 1 time, tilsetning av etylacetat, filtrering og vasking av filterkaken med etylacetat og eter samt tørking ved 80°C/20 torr.

Utbytte: 96% av det teoretiske

Smeltepunkt: 237-242°C.

(Ved oppløsning i mettet kaliumkarbonatoppløsning, ekstraksjon med kloroform og krystallisasjon fra aceton/eter kan den frie base oppnås. Smeltepunkt: 154-156°C).

Fremstilling av sluttprodukter med den generelle formel II:

Eksempel 1

2-amino-6-cinnamyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Til en omrørt blanding av 2,50 g (14,8 mmol) 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin og 2,10 g (15,2 mmol) kaliumkarbonat i 25 ml vannfri dimetylformamid ble det tilsatt en oppløsning av 2,3 g (15,1 mmol) cinnamylklorid i 10 ml vannfri dimetylformamid. Etter oppvarming i 2 timer i vannbad ved 80°C, ble blandingen inndampet i vakuum og residuet

fordelt mellom vann og kloroform. Etter tørking over natrium-sulfat og filtrering av kloroformekstraktet, ble det ved inndampning i vakuum oppnådd 6 g rødbrun olje, som ble rensset ved søylekromatografi på kiselgel (kloroform/metanol = 5:1).

5 Utbytte: 1,90 g (45% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 122-125°C (eter)

Beregnet: C, 67,35; H, 6,71; N, 14,73

Funnet: C, 67,45; H, 6,75; N, 14,89

For overføring til hydrokloridet, ble oppløsningen av
10 1,88 g (6,6 mmol) av ovennevnte base i 30 ml metanol tilsatt
6,6 ml 1N saltsyre og inndampet i vakuum til tørrhet. Det
oppnådde skum ble tørket i vakuum over fosforpentoksyd, inn-
ledningsvis ved 60°C og tilslutt 2 timer ved 100°C. Det ble
15 oppnådd 1,80 g 2-amino-6-cinnamyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-
tiazolo[5,4-d]azepin-hydroklorid-hydrat med smeltepunkt 120-
125°C.

Beregnet: C, 58,09; H, 6,70; Cl, 10,72; N, 12,70

Funnet: C, 58,22; H, 6,60; Cl, 11,09; N, 12,66

Analogt med Eksempel 1 ble følgende forbindelser frem-
20 stillet:

1a) 2-amino-6-(1H-inden-2-ylmetyl)-4,5,7,8-tetrahydro-
6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-
tiazolo[5,4-d]azepin, kaliumkarbonat og 2-klormetyl-1H-inden
25 [fremstillet fra 1H-inden, paraformaldehyd og konsentrert
saltsyre] i vannfri dimetylformamid i 2 timer ved 50°C.

Utbytte: 4% av det teoretiske

Smeltepunkt: 134-138°C

Beregnet: C, 68,67; H, 6,44; N, 14,13

30 Funnet: C, 68,86; H, 6,40; N, 13,97

1b) 2-amino-6-(1,2-dihydronaftalen-3-ylmetyl)-4,5,7,8-
tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin, kaliumkarbonat og 3-klormetyl-1,2-dihydronaftalen [fremstillet fra 1,2-dihydronaftalen, para-formaldehyd og konsentrert saltsyre] i vannfri dimetylformamid i 2 timer ved 50°C.

Utbytte: 29% av det teoretiske.

Smeltepunkt: 158-160°C (etylacetat).

Beregnet: C, 69,43; H, 6,80; N, 13,49

Funnet: C, 69,26; H, 6,86; N, 13,26

Eksempel 2

2-acetylamino-6-cinnamyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo-
[5,4-d]azepin

En blanding av 2,60 g (7 mmol) 2-acetylamino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin-dihydrobromid og 2,13 g (15,4 mmol) kaliumkarbonat ble omrørt i 30 ml vannfri dimetylformamid i 30 minutter ved 80°C, avkjølt til romtemperatur, tilsatt 1,07 g (7 mmol) cinnamylklorid og oppvarmet i 2 timer ved 80°C. Deretter ble blandingen inndampet i vakuum og inndampningsresiduet fordelt mellom vann og kloroform. Den tørkede og filtrerte kloroformoppløsning ble inndampet i vakuum. Residuet ble deretter renset ved søylekromatografi på kiselgel (kloroform/metanol = 25:1).

Utbytte: 1,52 g (66% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 133-135°C (eter)

Beregnet: C, 66,04; H, 6,47; N, 12,84

Funnet: C, 65,90; H, 6,43; N, 12,95

Analogt med Eksempel 2 ble følgende forbindelse fremstillet:

2a) 2-acetylamino-6-(3-(4-klorfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetra-
hydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin x 0,25 H₂O

Fremstillet fra 2-acetylamino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin-dihydrobromid, kaliumkarbonat og 4-klor-cinnamylklorid i vannfri dimetylformamid.

Utbytte: 68% av det teoretiske

Smeltepunkt: 190-195°C (eter)

Beregnet: (x 0,25 H₂O) C, 58,96; H, 5,70; N, 11,46

Funnet: C, 59,15; H, 5,54; N, 11,35

Eksempel 3

2-amino-6-cinnamyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

1,2 g (3,7 mmol) 2-acetylamino-6-cinnamyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin ble oppvarmet sammen med 24 ml halvkonsentrert saltsyre til 90°C i 3 timer. Deretter ble størstedelen av saltsyren fjernet i vakuum, blandingen gjort alkalisk og ekstrahert med kloroform. Det tørkede og filtrerte organiske ekstrakt ble inndampet i vakuum og residuet renses ved søylekromatografi på kiselgel (kloroform/metanol = 5:1).

Utbytte: 0,6 g (60% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 121-124°C (eter)

Beregnet: C, 67,35; H, 6,71; N, 14,73

Funnet: C, 67,37; H, 6,79; N, 14,92

Analogt med Eksempel 3 ble følgende forbindelse fremstillet:

3a) 2-amino-6-(3-(4-klorfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-
tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 2-acetylamino-6-(3-(4-klorfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin med halvkonsentrert saltsyre.

Utbytte: 71% av det teoretiske.

Smeltepunkt: 145-150°C.

Beregnet: C, 60,08; H, 5,67; N, 13,14

Funnet: C, 60,15; H, 5,48; N, 12,97

Eksempel 4

2-amino-6-(3-(2-tienyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-
tiazolo[5,4-d]azepin

5 En oppløsning av 1,0 g (6,2 mmol) 3-(2-tienyl)allylklorid
[nylig tilberedt fra 3-(2-tienyl)allylalkohol i kloroform ved
dråpevis tilsetning av en ekvivalent tionylklorid ved 0°C
og - etter 15 minutter ved 0°C - inndamping i vakuum ved 25°C]
i 10 ml kloroform, ble ved romtemperatur dråpevis tilsatt til
10 en suspensjon av 1,0 g (5,9 mmol) 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-
6H-tiazolo[5,4-d]azepin og 0,86 g (6,2 mmol) kaliumkarbonat i
40 ml kloroform. Etter omrøring i 1,5 timer, ble blandingen
tilsatt 80 ml kloroform og utristet 2 ganger med vann. Den
tørkede og filtrerte kloroformoppløsning ble inndampet i
15 vakuum. Residuet ble renset ved søylekromatografi på kiselgel
(kloroform/metanol = 10:1).

Utbytte: 0,46 g (26,7% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 116-120°C

Beregnet: C, 57,70; H, 5,97; N, 14,42

20 Funnet: C, 57,70; H, 5,86; N, 14,21

Analogt med Eksempel 4 ble følgende forbindelser frem-
stillet:

4a) 2-amino-6-(3-(3-tienyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-
tiazolo[5,4-d]azepin

25 Fremstillet fra 3-(3-tienyl)allylklorid og 1 ekvivalent
2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i kloroform
i nærvær av 1 ekvivalent kaliumkarbonat.

Utbytte: 8% av det teoretiske

Smeltepunkt: 128-132°C (isopropanol)

30 Beregnet: C, 57,70; H, 5,88; N, 14,42

Funnet: C, 57,93; H, 5,89; N, 14,28

4b) 2-amino-6-(3-(3-furyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-
tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 3-(3-furyl)allylchlorid og 2 ekvivalenter
 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i kloro-
 5 form.

Utbytte: 30% av det teoretiske

Smeltepunkt: 130-136°C

Beregnet: C, 61,06; H, 6,22; N, 15,26

10 Funnet: C, 61,18; H, 6,21; N, 14,97

4c) 2-amino-6-(3-(3,5-diklor-4-hydroksyfenyl)allyl)-
4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin x 0,5 H₂O

Fremstillet fra 3,5-diklor-4-hydroksy-cinnamylchlorid og 2
 15 ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-
 d]azepin i kloroform i 12 timer ved romtemperatur.

Utbytte: 9% av det teoretiske

Smeltepunkt: 197°C

Beregnet: (x 0,5 H₂O) C, 50,66; H, 4,78; N, 11,08

20 Funnet: C, 50,49; H, 5,06; N, 10,98

4d) 2-amino-6-(3-fenyl-2-propyn-1-yl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-
tiazolo[5,4-d]azepin x 0,5 H₂O

Fremstillet fra 3-fenyl-propargylchlorid og 2 ekvivalenter
 25 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i kloro-
 form.

Utbytte: 16% av det teoretiske

Smeltepunkt: 142-146°C (eter)

Beregnet: (x 0,5 H₂O) C, 65,74; H, 6,20; N, 14,38

30 Funnet: C, 65,56; H, 6,01; N, 14,42

4e) 2-amino-6-(3-(2-klorfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-
6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 2-klor-cinnamylklorid og 1 ekvivalent 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i kloroform i
5 nærvær av 1 ekvivalent kaliumkarbonat.

Utbytte: 20% av det teoretiske

Smeltepunkt: 80°C

Beregnet: C, 60,08; H, 5,67; N, 13,14

Funnet: C, 60,20; H, 5,61; N, 13,12

10 Av basen ble det ved oppløsning i etanol, tilsetning av et overskudd av eterisk saltsyre og av eter oppnådd 2-amino-6-(3-(2-klorfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin-dihydroklorid med smeltepunkt 236-240°C.

Beregnet: C, 48,93; H, 5,18; N, 10,70

15 Funnet: C, 49,03; H, 5,31; N, 10,55

4f) 2-amino-6-(3-(3-klorfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-
6H-tiazolo[5,4-d]azepin

20 Fremstillet fra 3-klor-cinnamylklorid og 1 ekvivalent 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i kloroform i nærvær av 1 ekvivalent kaliumkarbonat.

Utbytte: 20% av det teoretiske

Smeltepunkt: 132-136°C

Beregnet: C, 60,08; H, 5,67; N, 13,14

25 Funnet: C, 60,20; H, 5,60; N, 13,26

4g) 2-amino-6-(3-(2-nitrofenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-
6H-tiazolo[5,4-d]azepin

30 Fremstillet fra 2-nitro-cinnamylklorid og 2 ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i kloroform.

Utbytte: 57% av det teoretiske

Smeltepunkt: 125-128°C (eter)

Beregnet: C, 58,17; H, 5,49; N, 16,96

35 Funnet: C, 57,99; H, 5,70; N, 16,73

4h) 2-amino-6-(3-(3-nitrofenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-
6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 3-nitro-cinnamylklorid og 2 ekvivalenter
2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i
5 kloroform.

Utbytte: 56% av det teoretiske

Smeltepunkt: 165-168°C (eter)

Beregnet: C, 58,17; H, 5,49; N, 16,96

Funnet: C, 57,97; H, 5,34; N, 16,89

10 4i) 2-amino-6-(3-(4-nitrofenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-
6H-tiazolo[5,4-d]azepin x 0,5 H₂O

Fremstillet fra 4-nitro-cinnamylklorid og 2 ekvivalenter
2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i kloro-
15 form.

Utbytte: 38% av det teoretiske

Smeltepunkt: 186-191°C (eter)

Beregnet: (x 0,5 H₂O) C, 56,62; H, 5,64; N, 16,51

Funnet: C, 56,40; H, 5,71; N, 16,63

20 4k) 2-amino-6-(3-(4-metoksyfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-
6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 4-metoksy-cinnamylklorid og 1 ekvivalent
2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i nærvær av
25 1 ekvivalent kaliumkarbonat i kloroform.

Utbytte: 10% av det teoretiske

Smeltepunkt: 155-160°C (eter)

Beregnet: C, 64,73; H, 6,70; N, 13,32

Funnet: C, 64,58; H, 6,55; N, 13,16

30 4l) 2-amino-6-(3-(2-metylphenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-
6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 2-metyl-cinnamylklorid og 2 ekvivalenter
2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i
35 kloroform.

Utbytte: 52% av det teoretiske

Smeltepunkt: 112-115°C (etylacetat)

Beregnet: C, 68,21; H, 7,07; N, 14,04

Funnet: C, 68,15; H, 7,15; N, 14,24

4m) 2-amino-6-(3-metylfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-
tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 3-metyl-cinnamylklorid og 2 ekvivalenter
2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i
kloroform.

Utbytte: 47% av det teoretiske

Smeltepunkt: 116-119°C

Beregnet: C, 68,21; H, 7,07; N, 14,04

Funnet: C, 68,14; H, 7,25; N, 14,34

4n) 2-amino-6-(3-(4-metylfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-
tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 4-metyl-cinnamylklorid og 1 ekvivalent 2-
amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i acetonitril
i nærvær av 1 ekvivalent kaliumkarbonat i 40 minutter ved 80°C.

Utbytte: 33% av det teoretiske

Smeltepunkt: 126-130°C (eter)

Beregnet: C, 68,21; H, 7,07; N, 14,04

Funnet: C, 68,36; H, 7,17; N, 14,02

4o) 2-amino-6-(3-(2,3-dimetoksyfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetra-
hydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 2,3-dimetoksy-cinnamylklorid og 2
ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-
d]azepin i kloroform.

Utbytte: 39% av det teoretiske

Smeltepunkt: 87-91°C (eter)

Beregnet: C, 62,58; H, 6,71; N, 12,16

Funnet: C, 62,70; H, 6,89; N, 12,19

4p) 2-amino-6-(3-(2,5-dimetoksyfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetra-
hydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 2,5-dimetoksy-cinnamylklorid [fremstillet
ved -5°C, 10 minutter] og 2 ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-
tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i kloroform.

Utbytte: 4% av det teoretiske

Smeltepunkt: 112-115°C (eter)

Beregnet: C, 62,59; H, 6,71; N, 12,17

Funnet: C, 62,46; H, 6,67; N, 11,94

Moltopp (m/z) Beregnet: 345. Funnet: 345.

4q) 2-amino-6-(3-(3,4-dimetoksyfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetra-
hydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 3,4-dimetoksy-cinnamylklorid [fremstillet
ved -5°C, 10 minutter] og 2 ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-
tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i kloroform.

Utbytte: 7,7% av det teoretiske

Smeltepunkt: 122-126°C (eter)

Beregnet: C, 62,58; H, 6,71; N, 12,16

Funnet: C, 62,70; H, 6,84; N, 11,90

4r) 2-amino-6-(3-(3,5-dimetoksyfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetra-
hydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 3,5-dimetoksy-cinnamylklorid og 2
ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-
d]azepin i kloroform.

Utbytte: 21% av det teoretiske

Smeltepunkt: 114-119°C (petroleter)

Beregnet: C, 62,58; H, 6,71; N, 12,16

Funnet: C, 62,57; H, 6,57; N, 11,95.

4s) 2-amino-6-(3-(4-dimetylaminofenyl)allyl)-4,5,7,8-
tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 4-dimetylamino-cinnamylklorid-hydroklorid
og 3 ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-
d]azepin i ren kloroform i 1 time ved 50°C.

Utbytte: 2,4% av det teoretiske

Smeltepunkt: 85-90°C

Moltopp (m/z) Beregnet: 328. Funnet: 328.

10 4t) 2-amino-6-(3-(1-naftyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-
tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 3-(1-naftyl)allyl)klorid og 2
ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]-
azepin i kloroform i 3 dager ved 20°C.

15 Utbytte: 31% av det teoretiske

Smeltepunkt: 178-180°C (kloroform/metanol = 100:1).

Beregnet: C, 71,62; H, 6,31; N, 12,53

Funnet: C, 71,33; H, 6,28; N, 12,32.

20 4u) 2-amino-6-(3-(2-naftyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-
tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 3-(2-naftyl)allyl)klorid og 2
ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-
d]azepin i kloroform i 3 dager ved 20°C.

25 Utbytte: 20% av det teoretiske

Smeltepunkt: 164-165°C (kloroform)

Beregnet: C, 71,62; H, 6,31; N, 12,53

Funnet: C, 71,49; H, 5,43; N, 12,45

30 4v) 2-amino-6-(3-(2-bifenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-
tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 3-(2-bifenyl)allyl)klorid og 2
ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-
d]azepin i kloroform i 5 timer ved 50°C.

35 Utbytte: 57% av det teoretiske

Smeltepunkt: 154-158°C (eter)

Beregnet: C, 73,11; H, 6,41; N, 11,63

Funnet: C, 73,00; H, 6,44; N, 11,48

4w) 2-amino-6-(3-(4-bifenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-
6H-tiazolo[5,4-d]azepin x 0,25 H₂O

5 Fremstillet fra 3-(4-bifenyl)allyl)klorid og 2
ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-
d]azepin i kloroform.

Utbytte: 54% av det teoretiske

Smeltepunkt: 178-180°C (eter)

10 Beregnet: (x 0,25 H₂O) C, 72,19; H, 6,47; N, 11,48

Funnet: C, 72,11; H, 6,12; N, 11,33.

4x) 2-amino-6-(3-(2-benzyloksyfenyl)allyl)-4,5,7,8-
tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

15

Fremstillet fra 2-benzyloksy-cinnamylklorid og 2
ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-
d]azepin i kloroform i 5 timer ved 50°C.

Utbytte: 36% av det teoretiske

20 Smeltepunkt: 103-107°C (eter)

Beregnet: C, 70,57; H, 6,44; N, 10,73

Funnet: C, 70,42; H, 6,63; N, 11,01.

4y) 2-amino-6-(3-(3-benzyloksyfenyl)allyl)-4,5,7,8-
tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

25

Fremstillet fra 3-benzyloksy-cinnamylklorid og 2
ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-
d]azepin i kloroform i 5 timer ved 50°C.

30 Utbytte: 59% av det teoretiske

Smeltepunkt: 78-80°C (eter)

Beregnet: C, 70,57; H, 6,44; N, 10,73

Funnet: C, 70,45; H, 6,54; N, 10,72.

35

4z) 2-amino-6-(3-(4-benzyloksyfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 4-benzyloksy-cinnamylklorid og 2 ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i kloroform i 1 time ved 50°C.

Utbytte: 13% av det teoretiske

Smeltepunkt: 135-140°C (eter)

Beregnet: C, 70,56; H, 6,44; N, 10,73

Funnet: C, 70,80; H, 6,42; N, 10,52.

Eksempel 5

2-amino-6-cinnamyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Til en oppløsning av 0,50 g (2,2 mmol) 1-cinnamyl-heksahydro-4H-azepin-4-on i 3,7 ml iseddik ble det ved romtemperatur tilsatt 1 ml av en 33%

hydrogenbromid/iseddikoppløsning og deretter i løpet av 10 minutter dråpevis tilsatt en oppløsning av 0,11 ml (2,2 mmol) brom i 0,65 ml iseddik. Etter omrøring i 1,5 timer ved romtemperatur, ble blandingen inndampet i vakuum ved 50°C.

Residuet ble tilsatt 5 ml etanol, inndampet i vakuum og denne prosess gjentatt.

Residuet (det rå 5-brom-1-cinnamyl-heksahydro-4H-azepin-4-on-hydrobromid) ble oppløst i 15 ml vannfri etanol, tilsatt

0,167 g (2,2 mmol) tiourea og blandingen oppvarmet i 2 timer under tilbakeløpskjøling. Den ble inndampet i vakuum, gjort alkalisk med natronlut og ekstrahert med kloroform. Kloroform-ekstraktet ble etter tørking over natriumsulfat og filtrering, inndampet i vakuum. Inndampningsresiduet ble renset ved søylekromatografi på kiselgel (kloroform/metanol/kons.

ammoniakk = 100:10:1).

Utbytte: 0,13 g (21% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 121-124°C (eter)

Beregnet: C, 67,35; H, 6,71; N, 14,73

Funnet: C, 67,20; H, 6,69; N, 14,50

Analogt med Eksempel 5 ble følgende forbindelse fremstillet:

5a) 2-amino-6-(3-fenyl-2-propyn-1-yl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin x 0,5 H₂O

Fremstillet fra 5-brom-1-(3-fenyl-2-propyn-1-yl)heksahydro-4H-azepin-4-on-hydrobromid ved omsetning med tiourea i etanol.

Utbytte: 4% av det teoretiske

Smeltepunkt: 145-148°C

Beregnet: (x 0,5 H₂O) C, 65,74; H, 6,20; N, 14,38

Funnet: C, 65,72; H, 5,96; N, 14,50.

Eksempel 6

2-amino-6-cinnamyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Til 0,687 g (2,2 mmol) formamidin-dihydrobromid i 3 ml iseddik ble det ved 80°C dråpevis tilsatt en oppløsning av 0,50 g (2,2 mol) 1-cinnamyl-heksahydro-4H-azepin-4-on i 1,5 ml iseddik, hvorpå blandingen ble omrørt i 2 timer ved 100°C. Den ble inndampet i vakuum, gjort sterkt alkalisk med natronlut og ekstrahert med kloroform. Det tørkede og filtrerte kloroform-ekstraktet ble inndampet i vakuum. Residuet ble rensset ved søylekromatografi på kiselgel (kloroform/metanol/kons. ammoniakk = 100:10:1). Etter eluering av en liten mengde av den isomere forbindelse 2-amino-7-cinnamyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-c]azepin, ble tittelforbindelsen eluert.

Utbytte: 0,045 g (7% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 120-124°C (eter)

Moltopp (m/z): Beregnet: 285. Funnet: 285.

Eksempel 7

2-amino-6-(3-(2-amino-4-tiazolyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Til 0,58 g (3,7 mmol) 3-(2-amino-4-tiazolyl)allylalkohol i 10 ml kloroform ble det under omrøring ved romtemperatur dråpevis tilsatt 0,81 ml (11,1 mmol) tionylklorid og blandingen omrørt i 1 time. Etter inndamping i vakuum ble det skumaktige residuum [rå 3-(2-amino-4-tiazolyl)allylklorid-hydroklorid] tørket ved 20°C/0,1 torr og deretter oppløst i 10 ml vannfri dimetylformamid. Denne oppløsningen ble under

nitrogen jevnt tilsatt en oppløsning av 2,5 g (14,8 mmol) 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i 20 ml dimetylformamid. Etter omrøring i 1,5 timer ved 50-60°C, ble blandingen inndampet i vakuum, hvorpå dimetylformamidrester
5 ble fjernet ved 0,1 torr og residuet renset direkte ved søylekromatografi på kiselgel (kloroform/metanol/kons. ammoniakk = 5:1:0,15).

Utbytte: 0,40 g (35% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 186-190°C (aceton)

10 Beregnet: C, 50,81; H, 5,58; N, 22,79

Funnet: C, 50,61; H, 5,67; N, 22,60.

Analogt med Eksempel 7 ble følgende forbindelse fremstillet:

7a) 2-amino-6-(3-(1-isokinolinyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-
15 6H-tiazolo[5,4-d]azepin x 0,25 H₂O

Fremstillet fra 3-(1-isokinolinyl)-allylchlorid-hydroklorid og 3 ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i kloroform.

Utbytte: 20% av det teoretiske

20 Smeltepunkt: 156-157°C (eter)

Beregnet: (x 0,25 H₂O) C, 66,93; H, 6,06; N, 16,44

Funnet: C, 66,82; H, 6,02; N, 16,29.

Eksempel 8

25 2-amino-6-(3-(2-furyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo-
[5,4-d]azepin

Til en omrørt oppløsning av 1,25 g (10 mmol) 3-(2-furyl)-allyl)alkohol i 25 ml vannfri eter ble det ved -5°C dråpevis tilsatt 0,73 ml (10 mmol) tionylchlorid. Blandingen ble omrørt
30 i 15 minutter ved -5°C, inndampet i vakuum ved en badtemperatur på 0-5°C, hvorpå residuet [rå 3-(2-furyl)allylchlorid] omgående ble oppløst i kald (-5°C) kloroform, tilsatt 3,08 g (10 mmol) 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin og omrørt i 1 time ved 50°C. Etter utristing med vann, tørking og
35 filtrering av kloroformoppløsningen, ble den inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved søylekromatografi på kiselgel (kloroform/metanol = 10:1).

Utbytte: 0,38 g (13,8% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 112-119°C (eter)

Beregnet: C, 61,06; H, 6,22; N, 15,26

Funnet: C, 60,89; H, 6,17; N, 14,92

5 Analogt med Eksempel 8 ble følgende forbindelser fremstillet:

8a) 2-amino-6-(3-(4-klorfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-
6H-tiazolo[5,4-d]azepin

10 Fremstillet fra 4-klor-cinnamylklorid og 1 ekvivalent 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i kloroform.

Utbytte: 26% av det teoretiske

Smeltepunkt: 148-153°C (eter)

Beregnet: C, 60,08; H, 5,67; N, 13,14

Funnet: C, 59,89; H, 5,51; N, 12,93

15

8b) 2-amino-6-(3-(2-fluorfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-
6H-tiazolo[5,4-d]azepin

20 Fremstillet fra 2-fluor-cinnamylklorid og 2 ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i kloroform.

Utbytte: 36% av det teoretiske

Smeltepunkt: 96-102°C (eter)

Beregnet: C, 63,34; H, 5,98; N, 13,85

Funnet: C, 63,25; H, 6,03; N, 13,73

25

8c) 2-amino-6-(3-(3-fluorfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-
6H-tiazolo[5,4-d]azepin

30 Fremstillet fra 3-fluor-cinnamylklorid og 2 ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i kloroform.

Utbytte: 44% av det teoretiske

Smeltepunkt: 128-132°C (eter)

Beregnet: C, 63,34; H, 5,98; N, 13,85

Funnet: C, 63,43; H, 6,12; N, 13,60

35

8d) 2-amino-6-(3-(4-fluorfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-
6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 4-fluor-cinnamylklorid og 2 ekvivalenter
2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i
5 kloroform.

Utbytte: 13% av det teoretiske

Smeltepunkt: 142-146°C

Beregnet: C, 63,34; H, 5,98; N, 13,85

Funnet: C, 63,25; H, 5,97; N, 13,70

10 8e) 2-amino-6-(3-(2-metoksyfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-
6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 2-metoksy-cinnamylklorid og 2
ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-
15 d]azepin i kloroform.

Utbytte: 13% av det teoretiske

Smeltepunkt: 80-84°C

Beregnet: C, 64,73; H, 6,71; N, 13,32

Funnet: C, 64,57; H, 6,82; N, 13,14.

20 8f) 2-amino-6-(3-(3-metoksyfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-
6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 3-metoksy-cinnamylklorid og 2
ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-
25 d]azepin i kloroform.

Utbytte: 21% av det teoretiske

Smeltepunkt: 120-124°C

Beregnet: C, 64,73; H, 6,71; N, 13,32

Funnet: C, 64,80; H, 6,48; N, 13,15.

30 8g) 2-amino-6-(3-(4-metyltiofenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-
6H-tiazolo[5,4-d]azepin x 0,25 H₂O

Fremstillet fra 4-metyltio-cinnamylklorid og 2
ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-
35 d]azepin i kloroform.

Utbytte: 31% av det teoretiske

Smeltepunkt: 152-157°C

Beregnet: (x 0,25 H₂O) C, 60,74; H, 6,45; N, 12,51

Funnet: C, 60,53; H, 6,23; N, 12,36

8h) 2-amino-6-(3-(4-metylsulfinylfenyl)allyl)-4,5,7,8-
tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin-hydrat

Fremstillet fra 4-metylsulfinyl-cinnamylklorid og 2
 ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-
 d]azepin i kloroform.

Utbytte: 48% av det teoretiske

Smeltepunkt: 171-176°C (eter)

Beregnet: C, 55,88; H, 6,34; N, 11,50

Funnet: C, 56,07; H, 6,32; N, 11,43

8i) 2-amino-6-(3-(4-metylsulfonylfenyl)allyl)-4,5,7,8-
tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 4-metylsulfonyl-cinnamylklorid og 2
 ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-
 d]azepin i kloroform.

Utbytte: 21% av det teoretiske

Smeltepunkt: 157-161°C (eter)

Beregnet: C, 56,17; H, 5,82; N, 11,56

Funnet: C, 56,27; H, 5,73; N, 11,48

8k) 2-amino-6-(4-fenyl-3-buten-1-yl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-
tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet analogt med Eksempel 8 fra 4-fenyl-3-buten-1-
 yl-bromid [kokepunkt 93°C/1,5 torr; fremstillet fra 1-cyklo-
 propyl-1-fenyl-karbinol med fosfortribromid] med 4
 ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-
 d]azepin i ren kloroform i løpet av 8 timer ved 60°C.

Utbytte: 39% av det teoretiske

Smeltepunkt: 157-158°C (kloroform/toluen)

Beregnet: C, 68,19; H, 7,07; N, 14,03

Funnet: C, 68,06; H, 7,09; N, 14,01

8l) 2-amino-6-(3-(2,6-dimetoksyfenyl)allyl)-4,5,7,8-
tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin x 0,5 H₂O

Fremstillet fra 2,6-dimetoksy-cinnamylklorid og 2
ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-
d]azepin i kloroform.

Utbytte: 10% av det teoretiske

Smeltepunkt: 100-102°C (eter)

Beregnet: (x 0,5 H₂O) C, 60,99; H, 6,82; N, 11,85

Funnet: C, 60,95; H, 6,75; N, 11,91

8m) 2-amino-6-(3-(3,4,5-trimetoksyfenyl)allyl)-4,5,7,8-
tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin-hydrat

Fremstillet fra 3,4,5-trimetoksy-cinnamylklorid og 2
ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-
d]azepin i kloroform.

Utbytte: 17% av det teoretiske

Smeltepunkt: 70-73°C (dekomp.)

Beregnet: (x 1 H₂O) C, 57,99; H, 6,99; N, 10,68

Funnet: C, 58,15; H, 6,86; N, 10,49

8n) 2-amino-6-(3-(4-isobutoksyfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetra-
hydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 4-isobutoksy-cinnamylklorid og 2
ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-
d]azepin i kloroform.

Utbytte: 6% av det teoretiske

Smeltepunkt: 110-113°C (eter)

Beregnet: C, 67,20; H, 7,61; N, 11,76

Funnet: C, 67,01; H, 7,71; N, 11,50

8o) 2-amino-6-(2,3-difenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-
tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 2,3-difenyl-allyl)klorid og 2
ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-
d]azepin i kloroform.

Utbytte: 19% av det teoretiske

Smeltepunkt: 112-115°C (petroleter)

Beregnet: C, 73,11; H, 6,41; N, 11,63

Funnet: C, 72,92; H, 6,50; N, 11,57

Eksempel 9

5 2-amino-6-(3-(2-metyl-4-tiazolyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin-semihydrat

Til en omrørt oppløsning av 3,1 g (20 mmol) 3-(2-metyl-4-tiazolyl)allylalkohol i 120 ml vannfri eter ble det under nitrogen ved 5 til 10°C dråpevis tilsatt 2,9 ml (40 mmol) 10 tionylklorid, hvorved det oppsto et farveløst bunnfall. Blandingen ble omrørt i 10 minutter og deretter inndampet ved 20°C i vakuum. Residuet [rå 3-(2-metyl-4-tiazolyl)allylklorid-hydroklorid] ble oppløst i 20 ml kloroform og i en jevn strøm tilsatt en oppløsning av 10,1 g (60 mmol) 2-amino-4,5,7,8- 15 tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i 150 ml kloroform. 2,76 g (20 mmol) kaliumkarbonat ble tilsatt og blandingen omrørt i 3 timer ved 80-90°C under svak tilbakeløpskoking. Den ble tilsatt 250 ml kloroform, avkjølt til romtemperatur og utristet 3 ganger med vann. Den tørkede og filtrerte 20 kloroformoppløsningen ble inndampet i vakuum. Residuet ble rensset ved søylekromatografi på kiselgel (kloroform/metanol = 5:1).

Utbytte: 2,80 g (45% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 182-185°C

25 Beregnet: (x 0,5 H₂O) C, 53,32; H, 6,07; N, 17,77

Funnet: C, 53,48; H, 5,86; N, 17,79

Analogt med Eksempel 9 ble følgende forbindelser fremstillet:

9a) 2-amino-6-(3-fenyl-2-buten-1-yl)-4,5,7,8-tetrahydro- 30 6H-tiazolo[5,4-d]azepin x 0,25 H₂O

Fremstillet fra 3-fenyl-2-buten-1-yl-klorid og 1 ekvivalent 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i vannfri dimetylformamid i nærvær av 1 ekvivalent kaliumkarbonat i løpet av 12 timer ved romtemperatur.

35 Utbytte: 34% av det teoretiske

Smeltepunkt: 131-135°C (eter)

Beregnet: (x 0,25 H₂O) C, 67,18; H, 7,13; N, 13,83

Funnet: C, 67,35; H, 7,12; N, 13,75

9b) 2-amino-6-(2-metyl-3-fenyl-2-propen-1-yl)-4,5,7,8-
5 tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 2-metyl-3-fenyl-allylklorid og 2
ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-
d]azepin i kloroform i løpet av 2 timer ved romtemperatur.

Utbytte: 8% av det teoretiske

10 Smeltepunkt: 112-115°C

Beregnet: C, 68,21; H, 7,07; N, 14,04

Funnet: C, 68,03; H, 7,17; N, 14,27

Eksempel 10

15 2-amino-6-(3-(2-pyridyl)-2-propyn-1-yl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-
tiazolo[5,4-d]azepin

Til en omrørt blanding av 3,0 g (14,5 mmol) 2-amino-6-
propargyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin (smp.
157-160°C, fremstillet fra 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-
20 tiazolo[5,4-d]azepin med propargylbromid i kloroform), 1,38 ml
(14,4 mmol) 2-brompyridin og 100 ml dietylamin, ble det under
nitrogen tilsatt 61 mg (0,32 mmol) kobber(I)jodid og 225 mg
(0,32 mmol) bis(trifenylfosfin)-palladiumklorid under omrøring
i 48 timer ved romtemperatur. Etter inndamping i vakuum og
25 fordeling av residuet mellom kloroform og vann, ble det
tørkede og filtrerte kloroformekstraktet inndampet i vakuum.
Residuet ble renset ved søylekromatografi på kiselgel (kloro-
form/metanol = 10:1).

Utbytte: 2,7 g (65% av det teoretiske)

30 Smeltepunkt: 165-168°C (aceton)

Beregnet: C, 63,37; H, 5,67; N, 19,71

Funnet: C, 63,20; H, 5,50; N, 20,00

Analogt med Eksempel 10 ble følgende forbindelse frem-
stillet:

10a) 2-amino-6-(3-(3-pyridyl)-2-propyn-1-yl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin-semihydrat

Fremstillet fra 2-amino-6-propargyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin og 3-brompyridin. Søylekromatografisk rensing på kiselgel (toluen/etylacetat/metanol = 4:2:2).

Utbytte: 37% av det teoretiske

Smeltepunkt: 118-121°C (eter)

Beregnet: (x 0,5 H₂O) C: 61,40; H, 5,84; N, 19,10

Funnet: C, 61,51; H, 5,52; N, 19,25

Eksempel 11

2-amino-6-(3-(6-klor-2-pyridyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Til en omrørt oppløsning av 0,90 g (5,3 mmol) 3-(6-klor-2-pyridyl)allylalkohol i 20 ml vannfri eter ble det ved romtemperatur dråpevis langsomt tilsatt en oppløsning av 0,38 ml (5,3 mmol) tionylklorid i 0,5 ml vannfri eter, hvorved det utfeltes et bunnfall. Blandingen ble omrørt i 20 minutter og inndampet ved romtemperatur i vakuum. Residuet [rå 3-klor-(6-klor-2-pyridyl)allylklorid-hydroklorid] ble oppløst i 10 ml kloroform. Denne oppløsningen ble ved 50-60°C tilsatt til en omrørt oppløsning av 2,70 g (15,9 mmol) 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i 41 ml kloroform. Etter omrøring i 5 timer ved 50-60°C, ble blandingen fortynnet med 200 ml kloroform og utristet flere ganger med vann. Den tørkede og filtrerte kloroformoppløsningen ble inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved søylekromatografi på kiselgel (toluen/etylacetat/metanol = 4:2:1).

Utbytte: 1,1 g (64% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 161-164°C (eter)

Beregnet: C, 56,15; H, 5,34; Cl, 11,05; N, 17,46

Funnet: C, 56,28; H, 5,41; Cl, 10,99; N, 17,43

Analogt med Eksempel 11 ble følgende forbindelser fremstillet:

11a) 2-amino-6-(3-(2-pyridyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-
tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 3-(2-pyridyl)allyl)klorid-hydroklorid og
 3 ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-
 5 d]azepin i kloroform.

Utbytte: 33% av det teoretiske

Smeltepunkt: 162-165°C

Beregnet: C, 62,92; H, 6,34; N, 19,57

Funnet: C, 63,16; H, 6,35; N, 19,36

10 200 MHz-¹H-NMR-spektrum (d⁶-DMSO/CD₃OD):

δ = 3,39 ppm (dublett), 2H (allylisk CH₂)

δ = 6,65 ppm (dublett), 1H (olefinisk H)

δ = 6,74 ppm (triplett) og

δ = 6,82 ppm (triplett), 1H (olefinisk H)

15 Ved oppløsning av basen i metanol, tilsetning av 1
 ekvivalent 1N-saltsyre, inndamping i vakuum og tørking over
 fosforpentoksyd ved 60°C/20 torr, ble det i 84% utbytte oppnådd
 2-amino-6-(3-(2-pyridyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-
 tiazolo[5,4-d]azepin-hydroklorid x 1,5 H₂O med smelteområdet
 20 100-120°C.

Beregnet: (x 1,5 H₂O) C, 51,50; H, 6,34; N, 16,02

Funnet: C, 51,60; H, 6,41; N, 16,00

11b) 2-amino-6-(3-(3-pyridyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-
 25 tiazolo[5,4-d]azepin x 0,25 H₂O

Fremstillet fra 3-(3-pyridyl)allyl)klorid-hydroklorid og
 3 ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-
 d]azepin i vannfri dimetylformamid ved omrøring i to dager ved
 romtemperatur.

30 Utbytte: 59% av det teoretiske

Smeltepunkt: 166-169°C (aceton)

Beregnet: (x 0,25 H₂O) C, 61,93; H, 6,41; N, 19,26

Funnet: C, 61,97; H, 6,35; N, 19,51

200 MHz-¹H-NMR-spektrum (d⁶-DMSO/CD₃OD):

35 δ = 3,38 ppm (dublett), 2H (allylisk CH₂)

δ = 6,43 ppm (triplett) og

δ = 6,50 ppm (triplett), 1H (olefinisk H)

$\delta = 6,62$ ppm (dublett), 1H (olefinisk H)

11c) 2-amino-6-(3-(4-pyridyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin x 0,4 H₂O

5 Fremstillet fra 3-(4-pyridyl)allyl)klorid-hydroklorid og 3 ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i kloroform.

Utbytte: 28% av det teoretiske

Smeltepunkt: 210-215°C (eter)

10 Beregnet: (x 0,4 H₂O) C, 61,36; H, 6,45; N, 19,08

Funnet: C, 61,14; H, 6,28; N, 19,07

11d) 2-amino-6-(3-(4-amino-3,5-dibromfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

15 Fremstillet fra 4-amino-4,5-dibrom-cinnamylklorid-hydroklorid [fra 4-amino-3,5-dibrom-cinnamylalkohol med 1,2 ekvivalenter tionylklorid i kloroform] og 2 ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]i kloroform.

Utbytte: 12% av det teoretiske

20 Smeltepunkt: 198-199°C

Beregnet: C, 41,94; H, 3,96; N, 12,23

Funnet: C, 41,80; H, 3,99; N, 12,17

11e) 2-amino-6-(3-(4-amino-3,5-diklorfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin x 0,5 H₂O

25 Fremstillet fra 4-amino-3,5-diklor-cinnamylklorid-hydroklorid [fra 4-amino-3,5-diklor-cinnamylalkohol med 1,2 ekvivalenter tionylklorid i kloroform] og 2 ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i kloroform.

30 Utbytte: 7% av det teoretiske

Smeltepunkt: 163-165°C

Beregnet: (x 0,5 H₂O) C, 50,79; H, 5,06; N, 18,74

Funnet: C, 50,98; H, 5,17; N, 18,80

11f) 2-amino-6-(3-(4-hydroksyfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-
6H-tiazolo[5,4-d]azepin x 0,6 H₂O

Fremstillet fra 3-(4-hydroksyfenyl)allylklorid og 2
ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-
d]azepin i kloroform.

Utbytte: 1% av det teoretiske

Smeltepunkt: 153-161°C (eter); sintring 105°C.

Beregnet: (x 0,6 H₂O) C, 61,55; H, 6,52; N, 13,49

Funnet: C, 61,50; H, 6,40; N, 13,08

11g) 2-amino-6-(3-(3-metyl-2-pyridyl)allyl)-4,5,7,8-
tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 3-(3-metyl-2-pyridyl)allylklorid-hydro-
klorid og 3 ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-
tiazolo[5,4-d]azepin i kloroform.

Utbytte: 45% av det teoretiske

Smeltepunkt: 188-190°C (eter)

Beregnet: C, 63,98; H, 6,71; N, 18,65

Funnet: C, 63,87; H, 6,59; N, 18,62

11h) 2-amino-6-(3-(5-metyl-2-pyridyl)allyl)-4,5,7,8-
tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 3-(5-metyl-2-pyridyl)allylklorid-
hydroklorid og 3 ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-
tiazolo[5,4-d]azepin i kloroform.

Utbytte: 22% av det teoretiske

Smeltepunkt: 172-175°C (isopropanol)

Beregnet: C, 63,98; H, 6,71; N, 18,65

Funnet: C, 63,82; H, 6,59; N, 18,61

11i) 2-amino-6-(3-(6-metyl-2-pyridyl)allyl)-4,5,7,8-
tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin x 0,5 H₂O

Fremstillet fra 3-(6-metyl-2-pyridyl)allylklorid-
hydroklorid og 3 ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-
tiazolo[5,4-d]azepin i kloroform.

Utbytte: 21% av det teoretiske

Smeltepunkt: 122-125°C (petroleter)

Beregnet: (x 0,5 H₂O) C, 62,10; H, 6,84; N, 18,11

Funnet: C, 62,13; H, 6,80; N, 17,98

- 5 11j) 2-amino-6-(3-(6-metyl-3-pyridyl)allyl)-4,5,7,8-
tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 3-(6-metyl-3-pyridyl)allylklorid-hydroklorid og 3 ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i kloroform.

- 10 Utbytte: 30% av det teoretiske

Smeltepunkt: 180-184°C (eter)

Beregnet: C, 63,98; H, 6,71; N, 18,65

Funnet: C, 63,79; H, 6,72; N, 18,44

- 15 11k) 2-amino-6-(2-etyl-3-fenyl-2-propen-1-yl)-4,5,7,8-
tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 2-etyl-1-klor-3-fenyl-2-propen og 2-ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i kloroform.

- 20 Utbytte: 22% av det teoretiske

Smeltepunkt: 110-113°C (petroleter)

Beregnet: C, 68,98; H, 7,40; N, 13,41

Funnet: C, 68,68; H, 7,27; N, 13,55

- 25 11l) 2-amino-6-(3-fenyl-2-n-propyl-2-propen-1-yl)-4,5,7,8-
tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 1-klor-3-fenyl-2-n-propyl-2-propen og 2-ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i kloroform.

- 30 Utbytte: 15% av det teoretiske

Smeltepunkt: 77-80°C (petroleter)

Beregnet: C, 69,70; H, 7,70; N, 12,83

Funnet: C, 69,64; H, 7,57; N, 12,66

11m) 2-amino-6-(3-(2-(1-piperidino)fenyl)-2-propen-1-yl)-
4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 2-(1-piperidino)-cinnamylklorid-
 hydroklorid og 3 ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-
 tiazolo[5,4-d]azepin i kloroform i løpet av 5 timer ved 50°C.

- Ved den søylekromatografiske rensing på kiselgel
 (toluen/etylacetat/metanol = 4:2:1) ble først den isomere
 forbindelse 2-amino-6-(1-(2-(1-piperidino)fenyl)-2-propen-1-
 yl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin eluert [7% av
 det teoretiske; smeltepunkt: 85-95°C (eter)].

Deretter ble tittelforbindelsen eluert.

Utbytte: 6% av det teoretiske

Smeltepunkt: 113-115°C (eter)

Beregnet: C, 68,45; H, 7,66; N, 15,20

Funnet: C, 68,36; H, 7,96; N, 15,15

Eksempel 12

(Z)-2-amino-6-(3-(2-pyridyl)-2-propen-1-yl)-4,5,7,8-
tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin x 0,25 H₂O

1,5 g (5,3 mmol) 2-amino-6-(3-(2-pyridyl)-2-propen-1-yl)-
 4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin ble hydrert i 75 ml
 absolutt etanol ved 1 bar hydrogentrykk over 0,75 g
 palladium/bariumsulfat (5%) i 2 timer ved romtemperatur.

Katalysatoren ble frafiltrert og filtratet inndampet i vakuum.

Residuet ble rensert ved søylekromatografi på kiselgel
 (kloroform/-metanol = 3:1).

Utbytte: 0,47 g (31% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 156-158°C (aceton)

Beregnet: (x 0,25 H₂O) C, 61,95; H, 6,41; N, 19,27

Funnet: C, 61,93; H, 6,21; N, 19,16

200 MHz-¹H-NMR-spektrum (CDCl₃):

δ = 3,85 ppm (dublett), 2H (allylisk CH₂)

δ = 6,03 ppm (triplett) og

δ = 6,06 ppm (triplett), J = 12 Hz 1H (olefinisk H)

δ = 6,58 ppm (dublett), 1H (olefinisk H)

Analogt med Eksempel 12 ble følgende forbindelser frem-
 stillet:

12a) (Z)-2-amino-6-(3-(3-pyridyl)-2-propen-1-yl)-4,5,7,8-
tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet ved katalytisk hydrering av 2-amino-6-(3-(3-pyridyl)-2-propyn-1-yl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin på palladium/bariumsulfat (5%) i etanol.

Utbytte: 42% av det teoretiske

Smeltepunkt: 125-126°C (aceton)

Beregnet: C, 62,92; H, 6,34; N, 19,57

Funnet: C, 62,89; H, 6,53; N, 19,32

200 MHz-¹H-NMR-spektrum (CDCl₃).

δ = 3,50 ppm (dublett) 2H (allylisk CH₂)

δ = 6,00 ppm (triplett) og

δ = 6,06 ppm (triplett), J=12Hz 1H (olefinisk H)

δ = 6,60 ppm (dublett), 1H (olefinisk H)

12b) (Z)-2-amino-6-(3-fenyl-2-propen-1-yl)-4,5,7,8-
tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet ved katalytisk hydrering av 2-amino-6-(3-fenyl-2-propyn-1-yl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin på palladium/bariumsulfat (5%) i etanol.

Utbytte: 43% av det teoretiske

Smeltepunkt: 140-142°C (aceton)

Beregnet: C, 67,35; H, 6,75; N, 14,73

Funnet: C, 67,33; H, 6,89; N, 14,89

200 MHz-¹H-NMR-spektrum (CDCl₃):

δ = 3,50 ppm (dublett), 2H (allylisk CH₂)

δ = 5,81 ppm (triplett) og

δ = 5,86 ppm (triplett) 1H (olefinisk H)

δ = 6,60 ppm (dublett), 1H (olefinisk H)

En liten mengde (≤2%) av (E)-isomeren kunne påvises ved
 δ = 3,40 ppm (dublett; allylisk CH₂).

Eksempel 13

2-amino-6-(3-fenyl-2-propyn-1-yl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-
tiazolo[5,4-d]azepin

Til en omrørt oppløsning av 5,8 g (34,5 mmol) 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin og 2,0 ml

(34,5 mmol) iseddik i 50 ml ren metanol ble det ved 0°C dråpevis tilsatt en oppløsning av 4,5 g (34,5 mmol) 3-fenyl-propargylaldehyd i 180 ml ren metanol. Deretter ble 2,17 g (34,5 mmol) natriumcyanoborhydrid tilsatt ved 0°C og blandingen
5 omrørt i 1,5 timer under iskjøling. Den ble inndampet i vakuum, tilsatt vann og surgjort med konsentrert saltsyre. Deretter ble den gjort alkalisk ved tilsetning av fast natriumbikarbonat og ekstrahert flere ganger med kloroform. Den tørkede og filtrerte kloroformoppløsningen ble inndampet i
10 vakuum. Residuet ble renset ved søylekromatografi på kiselgel (kloroform/metanol/kons. ammoniak = 100:10:0,5).
Utbytte: 3,4 g (35% av det teoretiske)
Smeltepunkt: 155-159°C (aceton)
Beregnet: C, 67,83; H, 6,05; N, 14,83
15 Funnet: C, 67,69; H, 6,12; N, 14,69

Eksempel 14

Analogt med Eksempel 13 ble følgende forbindelser fremstillet:

20 14a) 2-amino-6-(3-(3-pyridyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 3-(3-pyridyl)akrolein og 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin ved reduktiv aminering med natriumcyanoborhydrid.

25 Utbytte: 40% av det teoretiske
Smeltepunkt: 162-165°C
Beregnet: C, 62,92; H, 6,34; N, 19,57
Funnet: C, 63,72; H, 6,32; N, 19,42
Moltopp (m/z): Beregnet: 285. Funnet: 286.

30 14b) 2-amino-6-(3-(4-cyanofenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 3-(4-cyanofenyl)akrolein og 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin ved reduktiv aminering med natriumcyanoborhydrid.

35 Utbytte: 8% av det teoretiske
Smeltepunkt: 199-205°C (dekomp.)

Beregnet: C, 65,79; H, 5,85; N, 18,05

Funnet: C, 65,59; H, 6,00; N, 17,88

Moltopp (m/z): Beregnet: 286. Funnet: 286

5 14c) 2-amino-6-(3-(3-indolyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-
6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet fra 3-(3-indolyl)akrolein og 1 ekvivalent 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin ved reduktiv aminering med 0,9 ekvivalenter natriumcyanoborhydrid. - Den
 10 søylekromatografiske rensing av råproduktet ble foretatt på
 nøytral aluminiumoksyd av aktivitetstrinn I
 (toluen/etylacetat/etanol = 4:1:0,5).

Utbytte: 11% av det teoretiske

Smeltepunkt: 155-160°C

15 Beregnet: C, 66,65; H, 6,21; N, 17,27

Funnet: C, 66,32; H, 6,34; N, 17,00

Moltopp (m/z): Beregnet: 324. Funnet: 324

20 14d) 2-amino-6-(3-(3-kinolinyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-
tiazolo[5,4-d]azepin x 0,3 H₂O

Fremstillet fra 3-(3-kinolinyl)akrolein og 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin ved reduktiv aminering med natriumcyanoborhydrid.

Utbytte: 18% av det teoretiske

25 Smeltepunkt: 172-177°C (aceton)

Beregnet: (x 0,3 H₂O) C, 66,75; H, 6,07; N, 16,39

Funnet: C, 66,73; H, 5,96; N, 16,52

30 14e) 2-amino-6-(3-(4-isokinolinyl)-3-metoksy-1-propyl)-
 4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin (A) og
 2-amino-6-(3-(4-isokinolinyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-
6H-tiazolo[5,4-d]azepin x 0,25 H₂O (B)

Fremstillet fra 3-(4-isokinolinyl)akrolein og 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin ved reduktiv
 35 aminering med natriumcyanoborhydrid (i metanol i nærvær av 1
 ekvivalent iseddik). - Den søylekromatografiske rensing av
 råproduktet ble foretatt på kiselgel (aceton/metanol/kons.

ammoniakk = 50:12:0,5). Deretter ble tittelforbindelsen (A) eluert.

Utbytte: 4% av det teoretiske

Smeltepunkt: 205-208°C (eter)

5

Beregnet: C, 65,20; H, 6,57; N, 15,21

Funnet: C, 65,32; H, 6,63; N, 15,00

Moltopp (m/z): Beregnet: 368. Funnet: 368

Deretter ble tittelforbindelsen (B) eluert.

10

Utbytte: 6,4% av det teoretiske

Smeltepunkt: 210-215°C (aceton); sintring ved 205°C

Beregnet: (x 0,25 H₂O) C, 66,92; H, 6,06; N, 16,43

Funnet: C, 66,79; H, 6,05; N, 16,36

Moltopp (m/z): Beregnet: 336. Funnet: 336

15

Eksempel 15

2-amino-6-(3-(2-hydroksyfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin x 0,5 H₂O

0,75 g (1,9 mmol) 2-amino-6-(3-(2-benzyloksyfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin ble omrørt i 30 ml ren metylenklorid ved en innvendig temperatur på -25°C og ved denne temperatur langsomt dråpevis tilsatt 3,8 ml (3,8 mmol) av en 1M borttribromidoppløsning i metylenklorid, hvorved et bunnfall utfeltes. Etter 65 minutter kunne det ved passende tynnskiktkromatografisk analyse ikke påvises mer av utgangsforbindelsen. Blandingen ble tilsatt vann og deretter 10 ml halvkonsentrert saltsyre. Etter separasjon av fasene, ble den sure vandige fase nøytralisert med fast natriumbikarbonat. Den ble deretter ekstrahert flere ganger med kloroform under tilsetning av noe (ca. 1%) metanol. Den tørkede og filtrerte kloroformfase ble inndampet i vakuum. Residuet ble rensset ved søylekromatografi på kiselgel (kloroform/metanol/kons. ammoniakk = 50:10:0,5).

Utbytte: 0,30 g (52% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 50°C (eter); skumaktig

Beregnet: (x 0,5 H₂O) C, 61,93; H, 6,50; N, 13,54

Funnet: C, 61,98; H, 6,58; N, 13,45

35

Analogt med Eksempel 15 ble følgende forbindelse fremstillet:

15a) 2-amino-6-(3-(3-hydroksyfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-
6H-tiazolo[5,4-d]azepin

5 Fremstillet fra 2-amino-6-(3-(3-benzyloksyfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin med 2 ekvivalenter borttribromid i metylenklorid.

Utbytte: 71% av det teoretiske

Smeltepunkt: 85-95°C (eter); skumaktig

10 Beregnet: C, 63,77; H, 6,36; N, 13,96

Funnet: C, 63,69; H, 6,59; N, 13,77

Eksempel 16

15 2-amino-6-(3-(2-aminofenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

1,0 g (3 mmol) 2-amino-6-(3-(2-nitrofenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin ble hydrert ved 1 bar hydrogentrykk over 1 g Raney-nikkel i etanol ved romtemperatur (45 minutter). Etter frafiltrering av katalysatoren, ble det foretatt inndamping i vakuum, hvorefter residuet ble rensed ved søylekromatografi på kiselgel (kloroform/metanol/kons. ammoniakk = 90:10:0,5).

20 Utbytte: 0,24 g (26% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 111-116°C (eter)

25 Beregnet: C, 63,98; H, 6,71; N, 18,65

Funnet: C, 63,70; H, 6,50; N, 18,43

Analogt med Eksempel 16 ble følgende forbindelser fremstillet:

30 16a) 2-amino-6-(3-(4-aminofenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin x 0,5 H₂O

Fremstillet ved katalytisk hydrering av 2-amino-6-(3-(4-nitrofenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin på Raney-nikkel i etanol.

Utbytte: 71% av det teoretiske

35 Smeltepunkt: 183-187°C (eter); sintring ved 174°C

Beregnet: (x 0,5 H₂O) C, 62,10; H, 6,84; N, 18,11

Funnet: C, 62,24; H, 6,85; N, 17,95

16b) 2-amino-6-(3-(3-aminofenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin-hydroklorid-dihydrat x 0,33 isopropanol

5 Fremstillet ved katalytisk hydrering av 2-amino-6-(3-(3-nitrofenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin over Raney-nikkel i vannfri dimetylformamid (4,5 timer ved romtemperatur). Etter søylekromatografisk rensing, ble basen oppløst i isopropanol. Ved tilsetning av eterisk saltsyre, avkjøling, filtrering og tørking ved 100°C/0,1 torr over
10 fosforpentoksyd, ble tittelforbindelsen oppnådd.

Utbytte: 37% av det teoretiske

Smeltepunkt: 160°C (dekomp.)

Beregnet: (x 2 HCl x 2 H₂O x 0,33 isopropanol):

C, 45,61; H, 6,54; N, 12,52

15 Funnet: C, 45,46; H, 6,22; N, 12,92

Eksempel 17

2-amino-6-(2-fenyl-1-cyklopropylmetyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

20 Til 0,73 g (19,1 mmol) litiumaluminiumhydrid i 40 ml tetrahydrofuran ble det under omrøring og under nitrogen jevnt og dråpevis tilsatt en oppløsning av 2,0 g (6,4 mmol) 2-amino-6-(2-fenyl-1-cyklopropylkarbonyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin [smeltepunkt 122-126°C; fremstillet fra 2-
25 fenyl-1-cyklopropyl-karbonsyreklorid og 2 ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i kloroform] i 40 ml tetrahydrofuran. Blandingen ble omrørt i 2 timer i bad ved 40°C, avkjølt, tilsatt etylacetat for å dekomponere
30 overskuddet av litiumaluminiumhydrid og hydrolysert ved dråpevis tilsetning av mettet ammoniumkloridoppløsning. Bunnfallet ble frafiltrert og filtratet inndampet i vakuum. Residuet ble rensert ved søylekromatografi på kiselgel (kloroform/metanol = 10:1).

Utbytte: 0,65 g (34% av det teoretiske)

35 Smeltepunkt: 109-113°C (isopropanol)

Beregnet: C, 68,21; H, 7,07; N, 14,04

Funnet: C, 68,25; H, 7,11; N, 14,10

Eksempel 18

2-amino-6-(3-(4-aminokarbonyl-fenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-
6H-tiazolo[5,4-d]azepin x 0,5 H₂O

0,50 g (1,6 mmol) 2-amino-6-(3-(4-cyanofenyl)allyl)-
4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin ble oppvarmet i 5 g
polyfosforsyre (85% difosforpentoksyd) i 30 minutter ved 100°C.
Blandingen ble avkjølt og gjort alkalisk med konsentrert
ammoniakk under tilsetning av is. Den ble deretter ekstrahert
flere ganger med kloroform (under tilsetning av 1% metanol),
hvorefter kloroformoppløsningen ble vasket 1 gang med vann,
tørket og filtrert og inndampet i vakuum. Residuet ble
utkrystallisert fra metanol.

Utbytte: 0,33 g (63% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 205-210°C (dekomp.)

Beregnet: (x 0,5 H₂O) C, 60,55; H, 6,27; N, 16,60

Funnet: C, 60,69; H, 6,18; N, 16,48

Eksempel 19

2-amino-6-(3-(4-etoksykarbonylfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-
6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Til en oppløsning av 0,50 g (1,6 mmol) 2-amino-6-(3-(4-
cyanofenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i
50 ml etanol ble det under omrøring og oppvarming under
tilbakeløpskjøling ledet inn tørr hydrogenklorid inntil det
ikke lenger kunne påvises utgangsprodukt. Blandingen ble
inndampet i vakuum, fordelt mellom 1:4 konsentrert ammoniakk
og kloroform, hvorpå det tørkede og filtrerte
kloroformekstraktet ble inndampet i vakuum. Residuet ble
renset ved søylekromatografi på kiselgel
(toluen/etylacetat/etanol = 4:2:2).

Utbytte: 0,23 g (40% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 111-115°C

Beregnet: C, 63,85; H, 6,48; N, 11,75

Funnet: C, 63,65; H, 6,64; N, 11,61

Eksempel 20

2-amino-6-(3-(2,4-dimetoksyfenyl)-1-propyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin (A)

og

5 2-amino-6-(3-(2,4-dimetoksyfenyl)-3-hydroksy-1-propyl)-
4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin (B)

Til en oppløsning av 5,0 g (13,8 mmol) 2-amino-6-(3-(2,4-dimetoksyfenyl-3-okso-1-propyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo-
10 [5,4-d]azepin [oljeaktig base (smeltepunkt av dihydrokloridet 125-130°C); fremstillet fra 3-klor-1-(2,4-dimetoksyfenyl)-1-okso-propan med 1 ekvivalent 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i vannfri dimetylformamid i nærvær av 1 ekvivalent kaliumkarbonat (40°C, 2 timer)] i en blanding av
15 50 ml tetrahydrofuran og 5 ml vann, ble det under omrøring i bad på 40°C tilsatt 0,26 g (7 mmol) natriumborhydrid og etter mellomrom på 30 minutter ytterligere 2 porsjoner à 0,26 g (7 mmol) natriumborhydrid. Etter henstand i 2 dager ved romtemperatur, ble blandingen surgjort med 2N saltsyre, omrørt
20 i 30 minutter og deretter inndampet i vakuum, ikke helt til tørrhet. Residuet ble gjort alkalisk med konsentrert ammoniakk og ekstrahert med kloroform. Den tørkede og filtrerte kloroformoppløsning ble inndampet i vakuum. Residuet ble rensert ved søylekromatografi på kiselgel
25 (toluen/etylacetat/metanol/kons. ammoniakk = 4:3:1:0,15). Først ble tittelforbindelsen A eluert. Utbytte: 0,13 g (2,6% av det teoretiske) Smeltepunkt: 105-110°C (eter)
Beregnet: C, 62,21; H, 7,25; N, 12,09
30 Funnet: C, 62,11; H, 7,38; N, 11,95
Moltopp (m/z): Beregnet: 347. Funnet: 347
Deretter ble tittelforbindelsen B eluert. Utbytte: 0,46 g (9,2% av det teoretiske) Smeltepunkt: 45-50°C (skum)
35 Moltopp (m/z): Beregnet 363. Funnet: 363.

Eksempel 21

2-amino-6-(3-(2,4-dimetoksyfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-
6H-tiazolo[5,4-d]azepin

0,45 g (1,2 mmol) 2-amino-6-(3-(2,4-dimetoksyfenyl)-3-
5 hydroksy-1-propyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin
ble omrørt i 35 ml vannfri toluen med 0,47 g (2,7 mmol) p-
toluensulfonsyrehydrat og 7 g molekylærsikt (4Å) i et bad ved
40°C. Etter 1 time ble ytterligere 5 g molekylærsikt og etter
totalt 2 timer ytterligere 2,5 g molekylærsikt tilsatt. Etter
10 tilsammen 3 timer ved 40°C; ble det foretatt filtrering gjennom
en glassfritte dekket med Celite, hvorefter filterkaken ble
utvasket flere ganger med kloroform. Toluene- og kloroform-
oppløsningene ble utristet med halvkonsentrert ammoniakk og
med vann, tørket og filtrert og inndampet i vakuum. De samlede
15 inndampningsresiduer ble rensset ved søylekromatografi på
kiselgel (toluen/etylacetat/metanol/kons.
ammoniakk = 4:3:1:0,5).
Utbytte: 43 mg (10% av det teoretiske)
Smeltepunkt: 95-100°C (eter)
20 Beregnet: C, 62,59; H, 6,71; N, 12,17
Funnet: C, 62,43; H, 6,96; N, 11,97
Moltopp (m/z): Beregnet: 345. Funnet: 345.

Eksempel 22

25 2-amino-6-(3-(2,4-dimetoksyfenyl)-3-hydroksy-1-propyl)-
4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin (B)
og
2-amino-6-(3-(3-etoksy-3-(2,4-dimetoksyfenyl)-1-propyl)-
4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin (C)

30 Fremstillet analogt med Eksempel 21 ved reduksjon av 2-
amino-6-(3-(2,4-dimetoksyfenyl)-3-okso-1-propyl)-4,5,7,8-
tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin med natriumborhydrid i
etanol. - Rensing ved søylekromatografi på kiselgel
(toluen/etylacetat/metanol/kons. ammoniakk = 4:3:1:0,15).
35 Først ble tittelforbindelsen C eluert.
Utbytte: 9% av det teoretiske
Smeltepunkt: <20°C

Moltopp (m/z): Beregnet: 391. Funnet: 391

Basen ble omdannet med 2 ekvivalenter fumarsyre i aceton, i bis-fumarsyresaltet av (C) med smeltepunkt 158-160°C (dekomp.).

Beregnet: C, 53,92; H, 5,98; N, 6,74

5 Funnet: C, 54,02; H, 6,05; N, 6,92

Deretter ble tittelforbindelsen B eluert.

Utbytte: 17% av det teoretiske

Smeltepunkt: 40-50°C (skum)

Moltopp (m/z): Beregnet: 363. Funnet: 363

10

Eksempel 23

2-amino-6-(3-(2-kinolinyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo-[5,4-d]azepin x 0,2 H₂O

15

Til en oppløsning av 3,1 g (16,7 mmol) 3-(2-kinolinyl)-allylalkohol i 20 ml kloroform ble det under omrøring og isavkjøling ved en reaksjonstemperatur på 5°C, dråpevis tilsatt en oppløsning av 1,2 ml (16,7 mmol) tionylklorid i 10 ml kloroform. Etter omrøring i ytterligere 15 minutter ble blandingen inndampet i vakuum ved 20°C. Residuet [rå 3-(2-kinolinyl)allylklorid-hydroklorid] ble oppløst ved romtemperatur i 50 ml vannfri dimetylformamid. Blandingen ble tilsatt 8,5 g (50 mmol) fast 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin og omrørt i 12 timer ved romtemperatur.

20

25

Det ble deretter foretatt inndamping i vakuum og fordeling av residuet mellom vann og kloroform. Den tørkede og filtrerte kloroformoppløsning ble inndampet i vakuum. Residuet ble rensset på søylekromatografi på kiselgel (kloroform/metanol = 10:1).

30

Utbytte: 2,6 g (46% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 165-170°C (eter)

Beregnet: (x 0,2 H₂O) C, 67,10; H, 6,04; N, 16,56

Funnet: C, 67,11; H, 6,03; N, 16,45

Eksempel 24

Analogt med Eksempel 23 ble følgende forbindelse fremstillet:

2-amino-6-(3-(3-isokinolinyll)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-
 6H-tiazolo[5,4-d]azepin x 0,5 H₂O

Fremstillet fra 3-(3-isokinolinyll)allylklorid-hydroklorid [oppnådd fra den tilsvarende allylalkohol med tionylklorid i kloroform ved romtemperatur] og 3 ekvivalenter 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i vannfri dimetylformamid i løpet av 4 timer ved 50°C.

Utbytte: 45% av det teoretiske

Smeltepunkt: 196-199°C (eter)

Beregnet: (x 0,5 H₂O) C, 66,06; H, 6,13; N, 16,22

Funnet: C, 65,98; H, 6,01; N, 16,14

Eksempel 25

2-(3-(4-metoksyfenyl)propionylamino)-6-(3-(3-pyridyl)allyl)-
 4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Til en omrørt blanding av 1,0 g (3,5 mmol) 2-amino-6-(3-(3-pyridyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin og 0,53 ml (3,8 mmol) trietylamin i 40 ml vannfri kloroform ble det dråpevis ved romtemperatur tilsatt en oppløsning av 3-(4-metoksyfenyl)propionylklorid (kp.: 150°C/15 torr) i 7 ml kloroform. Blandingen ble omrørt i 3 timer ved 60-70°C, avkjølt og utristet med vann. Den tørkede og filtrerte kloroform-oppløsningen ble inndampet i vakuum og residuet renset ved søylekromatografi på kiselgel (kloroform/metanol = 5:1).

Utbytte: 0,74 g (47% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 168-170°C (eter)

Beregnet: C, 66,95; H, 6,29; N, 12,49

Funnet: C, 66,74; H, 6,21; N, 12,51

Analogt med Eksempel 25 ble følgende forbindelse fremstillet:

25a) 2-(3-(4-metoksyfenyl)propionyl)amino)-6-(3-(2-pyridyl)-allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin x 0,5 HCl

Fremstillet ved omsetning av 2-amino-6-(3-(2-pyridyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin med
 5 3-(4-metoksyfenyl)-propionylklorid.

Utbytte: 42% av det teoretiske

Smeltepunkt: 37-40°C

Beregnet: (x 0,5 HCl) C, 64,33; H, 6,15; N, 12,00; Cl, 6,86

10 Funnet: C, 64,11; H, 6,03; N, 11,98; Cl, 6,90

Eksempel 26

15 2-amino-6-(3-(4-isokinolinyl)-2-propyn-1-yl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin-hydrat

Til en omrørt oppløsning av 0,50 g (2,4 mmol) 2-amino-6-propargyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin og 0,50 g (2,4 mmol) 4-bromisokinolin i 30 ml vannfri trietylamin ble
 20 det ved 40°C under nitrogen tilsatt 11 mg (0,06 mmol) kobber(I)jodid og 42 mg (0,06 mmol) bis(trifenylfosfin)-palladiumdiklorid. Blandingen ble omrørt i 3 timer ved 50°C og 2 timer ved 70°C, hvorved det utfeltes et bunnfall. Blandingen ble tilsatt ytterligere 11 mg kobber(I)jodid, 42 mg
 25 bis(trifenylfosfin)-palladiumdiklorid og 0,20 g (0,96 mmol) 4-bromisokinolin, samt 30 ml vannfri acetonitril, hvorved det hele gikk i oppløsning. Etter omrøring i 1 time ved 70°C, var utgangsforbindelsen ikke lenger påvisbar ved
 30 tynnskiktkromatografi. Det ble foretatt inndamping i vakuum og fordeling av residuet mellom kloroform og vann. Den tørkede og filtrerte kloroformoppløsningen ble inndampet i vakuum. Residuet ble rensset ved søylekromatografi på kiselgel (aceton/metanol/kons. ammoniakk = 50:12:0,4).

Utbytte: 0,032 g (4% av det teoretiske)

35 Smeltepunkt: 138-142°C (eter)

Beregnet: (x 1 H₂O) C, 64,76; H, 5,72; N, 15,90

Funnet: C, 64,68; H, 5,72; N, 16,14

Moltopp (m/z) Beregnet: 334. Funnet: 334.

Analogt med Eksempel 26 ble følgende forbindelse oppnådd:

26a) 2-amino-6-(3-(2-okso-indolin-4-yl)-2-propyn-1-yl)-
4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin x 0,7 H₂O

5 Fremstillet fra 2-amino-6-propargyl-4,5,7,8-tetrahydro-
6H-tiazolo[5,4-d]azepin og 4-brom-2-okso-indolin [smeltepunkt:
216-220°C] i trietylamin/acetonitril (1:1) i nærvær av
katalytiske mengder kobber(I)jodid og bis(trifenyfosfin)-
palladiumdiklorid i et Parr-apparat som ble ristet i 4 timer
10 ved 95-100°C. Etter søylekromatografisk rensing på kiselgel
(kloroform/metanol/iseddik = 10:1:0,03) ble blandingen fordelt
mellom kloroform og mettet natriumbikarbonatoppløsning.

Utbytte: 9,7% av det teoretiske

Smeltepunkt: 197-199°C (eter)

15 Beregnet: (x 0,75 H₂O) C, 61,42; H, 5,58; N, 15,92

Funnet: C, 61,62; H, 5,44; N, 15,80

Moltopp (m/z) Beregnet: 338. Funnet: 338.

20 Eksempel 27

2-amino-6-(3-(5-indolyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo-
[5,4-d]azepin

Til en omrørt oppløsning av 95 mg (0,55 mmol) 3-(5-
indolyl)allylalkohol og 142 mg (1,10 mmol) N-etyl-N,N-diiso-
25 propylamin i 6 ml vannfri metylenklorid ble det ved -15°C
dråpevis tilsatt en oppløsning av 63 mg (0,55 mmol) metan-
sulfoklorid i 6 ml kloroform, hvorpå blandingen ble omrørt i
15 timer ved -5°C. Etter inndamping i vakuum ved 20°C, ble
residuet oppløst i 3 ml vannfri dimetylformklorid, tilsatt
30 370 mg (2,20 mmol) 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-
d]azepin og omrørt i 4 timer ved 50°C og i 3 timer ved 70°C.
Det ble foretatt inndamping i vakuum og fordeling mellom
kloroform og vann, hvorpå den tørkede og filtrerte kloroform-
oppløsning ble inndampet i vakuum. Inndampningsresiduet ble
35 rensset ved 3 gangers søylekromatografi på nøytral
aluminiumoksyd (toluen/etylacetat/etanol = 4:1:0,5).
Utbytte: 8 mg (4,5% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 60-65°C (skumaktig)

Moltopp (m/z) Beregnet: 324. Funnet: 324.

Eksempel 28

2-amino-6-(3-(2-bromfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet analogt med Eksempel 1 fra 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin, kaliumkarbonat og 2-bromcinnamylbromid i vannfri dimetylformamid i løpet av 2 timer ved 20°C.

Utbytte: 42% av det teoretiske

Smeltepunkt: 103-106°C (diisopropyleter)

Beregnet: C, 52,75; H, 4,98; Br, 21,94; N, 11,54

Funnet: C, 52,84; H, 4,98; Br, 22,14; N, 11,53

Eksempel 29

2-amino-6-(3-(3-trifluormetylfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet analogt med Eksempel 1 fra 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin, kaliumkarbonat og 3-trifluormetyl-cinnamylbromid i vannfri dimetylformamid i løpet av 1 time ved 20°C.

Utbytte: 41% av det teoretiske

Smeltepunkt: 102-105°C (petroleter)

Beregnet: C, 57,77; H, 5,13; N, 11,89; Br, 9,07

Funnet: C, 57,91; H, 5,08; N, 11,97; Br, 9,38

Eksempel 30

2-amino-6-(3-(2-cyanofenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet analogt med Eksempel 1 fra 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin, kaliumkarbonat og 2-cyanocinnamylbromid (smeltepunkt: 69-71°C) i vannfri dimetylformamid i løpet av 15 timer ved 20°C.

Utbytte: 31% av det teoretiske

Smeltepunkt: 140-144°C (aceton)

Beregnet: C, 65,79; H, 5,85; N, 18,05

Funnet: C, 65,74; H, 5,75; N, 18,10

Eksempel 31

5 2-amino-6-(3-(3-cyanofenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-
tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet analogt med Eksempel 1 fra 2-amino-4,5,7,8-
tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin, kaliumkarbonat og 3-cyano-
cinnamylbromid (smeltepunkt: 52-55°C) i vannfri dimetylformamid
10 i løpet av 2 timer ved 20°C.

Utbytte: 48% av det teoretiske

Smeltepunkt: 136-140°C (eter)

Beregnet: C, 65,79; H, 5,85; N, 18,05

Funnet: C, 65,54; H, 5,88; N, 18,27

15

Eksempel 32

(E)-2-amino-6-(3-(4-cyanofenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-
tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet analogt med Eksempel 1 fra 2-amino-4,5,7,8-
20 tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin, kaliumkarbonat og 4-cyano-
cinnamylbromid (smeltepunkt: 79-82°C) i vannfri dimetylformamid
i løpet av 1 time ved 20°C. Etter avdestillering av
dimetylformamidet i vakuum, ble residuet fordelt mellom
etylacetat og vann. Etter tørking, filtrering og inndamping av
25 den organiske fase, ble residuet utkrystallisert fra aceton og
krystallisatet vasket med eter.

Utbytte: 49% av det teoretiske

Smeltepunkt: 199-205°C (dekomp.)

Beregnet: C, 65,79; H, 5,85; N, 18,05

30 Funnet: C, 65,51; H, 6,02; N, 18,12

200 MHz-¹H-NMR-spektrum (CDCl₃):

δ = 3,40 ppm (dublett), 2H (allylisk CH₂)

δ = 6,40 ppm (triplett) og

δ = 6,48 ppm (triplett), 1H (olefinisk H)

35 δ = 6,58 ppm (dublett) 1H (olefinisk H)

Eksempel 33

(E)-2-amino-6-(3-(4-cyanofenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin-hydroklorid

Til 0,70 g (2,25 mmol) (E)-2-amino-6-(3-(4-cyanofenyl)-allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i 10 ml etanol ble det tilsatt 2,25 ml 1N saltsyre som ble oppvarmet inntil oppløsningen ble klar. Deretter ble det foretatt avkjøling i isbad. Det langsomt utfelte krystallisat ble frafiltrert. Etter vask med etanol og eter og etter tørking ved 100°C/4 torr, ble monohydrokloridet oppnådd.

Utbytte: 0,46 g (59% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 237°C (dekomp.)

Beregnet: C, 58,85; H, 5,52; Cl, 10,22; N, 16,15

Funnet: C, 58,67; H, 5,45; Cl, 10,18; N, 16,05

Eksempel 34

(E)-2-amino-6-(3-(4-cyanofenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin-dihydroklorid x 0,25 H₂O

Til 0,70 g (2,25 mmol) (E)-2-amino-6-(3-(4-cyanofenyl)-allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin i 10 ml etanol ble det tilsatt 4,50 ml 1N saltsyre og oppløsningen oppvarmet inntil den var klar. Deretter ble det foretatt inndamping til tørrhet i vakuum, hvorpå det skumaktige residuum ble inndampet på nytt med etanol og denne prosedyre gjentatt nok tre ganger med etanol. Deretter ble residuet oppløst i etanol under oppvarming og avkjølt i is.

Krystallisatet ble frafiltrert og tørket ved 100°C/4 torr.

Utbytte: 0,70 g (81% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 247-250°C (dekomp.)

Beregnet: (x 0,25 H₂O) C, 52,65; H, 5,30; Cl, 18,29; N, 14,40

Funnet: C, 52,63; H, 5,12; Cl, 18,39; N, 14,55

Eksempel 35

2-amino-6-(3-(4-cyanofenyl)-2-propyn-1-yl)-4,5,7,8-tetrahydro-
6H-tiazolo[5,4-d]azepin x 0,3 H₂O

Fremstillet analogt med Eksempel 10 fra 2-amino-6-
 5 propargyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin, 4-brom-
 benzonitril og
 kobber(I)jodid/bis(trifenylfosfin)palladiumdiklorid i
 dietylamin i løpet av 6 timer ved romtemperatur.

Utbytte: 46% av det teoretiske

10 Smeltepunkt: 174-176°C (aceton)

Beregnet: (x 0,3 H₂O) C, 64,90; H, 5,34; N, 17,83

Funnet: C, 64,86; H, 5,29; N, 17,76

Eksempel 36

15 (Z)-2-amino-6-(3-(4-cyanofenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-
6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet analogt med Eksempel 12 ved katalytisk
 hydrering av 1,30 g (4,21 mmol) 2-amino-6-(3-(4-cyanofenyl)-2-
 propyn-1-yl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin x 0,3
 20 H₂O i vannfri dimetylformamid under 1 bar hydrogentrykk over
 Lindlar-katalysator [palladium (5%) på kalsiumkarbonat,
 forgiftet med bly] ved romtemperatur.

Utbytte: 29,5% av det teoretiske

Smeltepunkt: 186-188°C (eter)

25 Beregnet: C, 65,79; H, 5,85; N, 18,05

Funnet: C, 65,68; H, 5,84; N, 18,07

200 MHz-¹H-NMR-spektrum (d₆-DMSO):

δ = 3,42 ppm (dublett), 2H (allylisk CH₂)

δ = 5,95 ppm (triplett) og

30 δ = 6,01 ppm (triplett), J=11,7 Hz, 1H (olefinisk H)

δ = 6,62 ppm (dublett), 1H (olefinisk H)

Eksempel 37

2-amino-6-(3-(2-aminokarbonylfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-
6H-tiazolo[5,4-d]azepin x 0,25 HCl

Fremstillet analogt med Eksempel 18 fra 2-amino-6-(3-(2-
cyanofenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin
ved oppvarming i 4 timer i polyfosforsyre i et bad ved 100°C.

Utbytte: 58% av det teoretiske

Smeltepunkt: 185-188°C

Beregnet (x 0,25 HCl): C, 60,55; H, 6,05; Cl, 2,63;

N, 16,61

Funnet: C, 60,30; H, 5,96; Cl, 2,24; N, 16,45

Eksempel 38

2-amino-6-(3-(3-aminokarbonylfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-
6H-tiazolo[5,4-d]azepin x 0,25 H₂O

Fremstillet analogt med Eksempel 18 fra 2-amino-6-(3-(3-
cyanofenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin
ved oppvarming i 1,5 timer i polyfosforsyre ved 100°C.

Utbytte: 69% av det teoretiske

Smeltepunkt: 210-212°C

Beregnet: C, 61,33; H, 6,21; N, 16,83

Funnet: C, 61,54; H, 5,98; N, 16,62

Eksempel 39

2-amino-6-(3-(3-(2-pyridylmetoksy)fenyl)allyl)-4,5,7,8-
tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Til 100 mg (0,33 mmol) 2-amino-6-(3-(3-
hydroksyfenyl)allyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-
d]azepin og 36 mg (0,33 mmol) 2-(hydroksymetyl)-pyridin og
86 mg (0,33 mmol) trifenyfosfin i 1 ml vannfri
tetrahydrofuran ble det under omrøring og avkjøling (innvendig
temperatur 0°C) dråpevis tilsatt en oppløsning av 57 mg
(0,33 mmol) azodikarboksylsyre-dietyler i 0,15 ml vannfri
tetrahydrofuran. Etter omrøring over natten under oppvarming
til romtemperatur, ble det ved 0°C tilsatt ytterligere
0,33 mmol trifenyfosfin og azodikarboksylsyre-dietyler,
hvorpå omrøringen ble fortsatt i 1 time til ved romtemperatur.

Etter inndamping i vakuum og fordeling mellom etylacetat og vann, ble etylacetatfasen ekstrahert med 2N saltsyre. Den saltsure vandige fase ble gjort alkalisk med konsentrert ammoniakk og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fase ble tørket, filtrert og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved søylekromatografi på kiselgel (kloroform/metanol = 5:1). Utbytte: 13 mg (10% av det teoretiske) Smeltepunkt: 35-40°C (skumaktig) Moltopp (m/z): Beregnet: 392. Funnet: 392.

Eksempel 40

(Z)-2-amino-6-(3-(2-okso-indolin-4-yl)-2-propen-1-yl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet analogt med Eksempel 12 ved katalytisk hydrering av 2-amino-6-(3-(2-okso-indolin-4-yl)-2-propyn-1-yl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin x 0,75 H₂O over Lindlar-katalysator (palladium på kalsiumkarbonat, forgiftet med bly) i etanol i 3 timer ved romtemperatur.

Utbytte: 51% av det teoretiske

Smeltepunkt: 192-195°C (aceton/eter)

Beregnet: C, 63,52; H, 5,92; N, 16,46

Funnet: C, 63,38; H, 6,01; N, 16,29

Moltopp (m/z): Beregnet: 340. Funnet: 340

200 MHz-¹H-NMR-spektrum (d₆-DMSO/CD₃OD):

δ = 3,38 ppm (dublett),	2H (allylisk CH ₂)
δ = 5,82 ppm (triplett) og	
δ = 5,88 ppm (triplett), J=12 Hz	1H (olefinisk H)
δ = 6,49 ppm (dublett)	1H (olefinisk H)

Eksempel 41

2-amino-6-(2H-1-benzopyran-3-yl)metyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

Fremstillet analogt med Eksempel 1 fra 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin, kaliumkarbonat og 3-brommetyl-2H-1-benzopyran i vannfri dimetylformamid i løpet av 72 timer ved romtemperatur.

Utbytte: 13% av det teoretiske

Smeltepunkt: 150-153°C (petroleter/eter)

Moltopp (m/z): Beregnet: 313. Funnet: 313

5

Eksempel 42

2-amino-6-(3-(3-benzotiofenyl)allyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

10

Fremstillet analogt med Eksempel 1 fra 2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin, kaliumkarbonat og 3-(3-benzotiofenyl)allylbromid i vannfri dimetylformamid i løpet av 15 timer ved romtemperatur.

Utbytte: 12% av det teoretiske

Smeltepunkt: 148-152°C

Moltopp (m/z): Beregnet: 341. Funnet: 341

15

Eksempel 43

2-amino-6-(3-(3(2)-hydroksy-2(3)-metoksyfenyl)allyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin

20

Fremstillet analogt med Eksempel 15 fra 2-amino-6-(3-(2,3-dimetoksyfenyl)allyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin med 2 ekvivalenter borttribromid i metylenklorid.

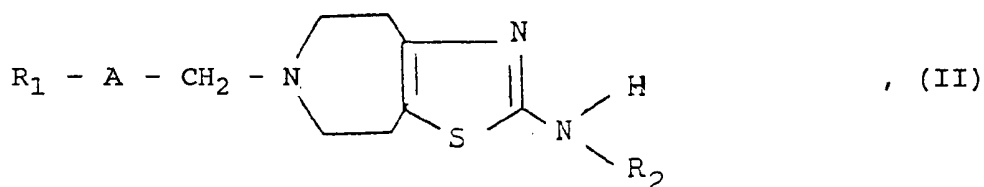
Utbytte: 29% av det teoretiske

Smeltepunkt: 50-55°C

Moltopp (m/z): Beregnet: 331. Funnet: 331.

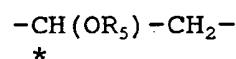
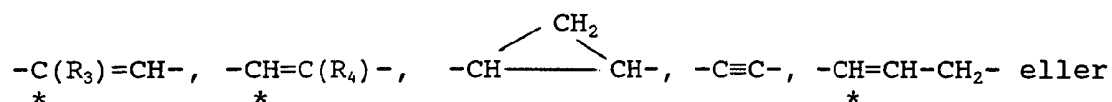
P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepiner med den generelle formel II



15 hvor

A en gruppe med formel



25 hvor

R₃ er et hydrogenatom eller en metylgruppe,

R₄ er en alkylgruppe med 1 til 3 karbonatomer eller en fenylgruppe og

30 R₅ er et hydrogenatom, en metyl- eller etylgruppe og hvor karbonatomer merket med * er forbundet med resten R₁, og

R₁ betyr en fenylrest som eventuelt er monosubstituert med et halogenatom, med en alkoksygruppe med 1 til 4 karbonatomer, en metyl-, trifluormetyl-, fenyl-, nitro-, amino-, dimetylamino-, piperidino-, acetylamino-, metyltio-, metylsulfinyl-, metylsulfonyl-, cyano-, aminokarbonyl-, karboksy-, metoksykarbonyl-, etoksykarbonyl-, benzyloksy-, pyridylmetoksy- eller

hydroksygruppe, en fenylrest som er disubstituert med metoksy-, benzyloksy-, hydroksy- eller metylgrupper, hvor substituentene kan være like eller forskjellige, eller en fenylrest som er trisubstituert enten med tre metoksygrupper,
5 tre hydroksygrupper eller en hydroksy- eller aminogruppe og to klor- eller bromatomer,

en pyridylrest som eventuelt er substituert med et kloratom, med en metyl-, metoksy-, benzyloksy- eller hydroksygruppe,
10

en naftyl-, kinolyl-, isokinolyl-, indolyl-, furyl-, tienyl-, (2-indolinon)yl-, karbostyryl- eller 3,4-dihydro-karbostyrylrest,

15 en tiazolylrest som i 2-stilling eventuelt er substituert med en metyl- eller aminogruppe,

en benzotiofenyl- eller benzofuranylrest,

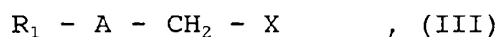
20 en benzotiazolyl-, benzoksazolyl- eller benzimidazolylrest som i 2-stilling eventuelt er substituert med en metyl-, fenyl- eller aminogruppe, eller hvor

A er en karbon-karbonbinding og
25

R₁ er en 1H-inden-2-yl- eller 1,2-dihydronaftalen-3-yl-gruppe, eller en eventuelt enkelt eller dobbelt metylert 2H-1-benzopyran-3-yl eller 2H-1-benzotiopyran-3-yl-gruppe og

30 R₂ er et hydrogenatom eller en acetyl- eller propionylgruppe som eventuelt er substituert i omega-stilling med en fenyl- eller 4-metoksyfenylrest, samt deres syreaddisjonssalter, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

35 a) en forbindelse med den generelle formel III

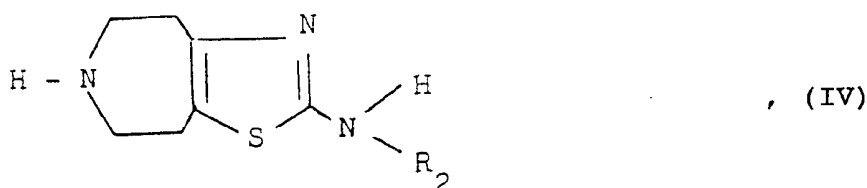


hvor

A og R_1 er som innledningsvis definert og

X er en nukleofil utgående gruppe,

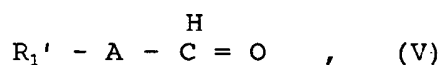
omsettes med en forbindelse med den generelle formel IV



hvor

15 R_2 er som innledningsvis definert, eller

b) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel II, hvor R_1 har de betydninger som innledningsvis er nevnt for R_1 med unntak av en eventuell klor-, metyl-, metoksy-, benzyl- oksy- eller hydroksysubstituert 2-pyridylrest, en 2-kinolyl-, 1-isokinolyl-, 3-isokinolyl-, 2-tiazolyl-, 2-benzoksazolyl- eller 2-benzimidazolylrest, amineres et aldehyd med den generelle formel V

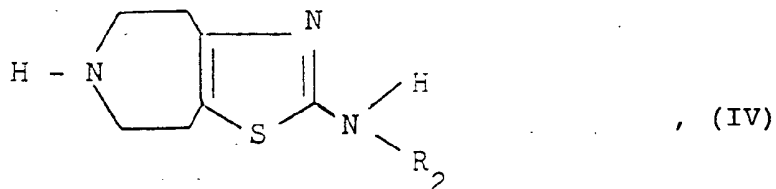


hvor

A er som innledningsvis definert og

30 R_1' har de betydninger som innledningsvis er nevnt for R_1 med unntak av en klor-, metyl-, metoksy-, benzyloksy- eller hydroksysubstituert 2-pyridylrest, en 2-kinolyl-, 1-iso- kinolyl-, 3-isokinolyl-, 2-tiazolyl-, 2-benzoksazolyl- eller 2-benzimidazolylrest,

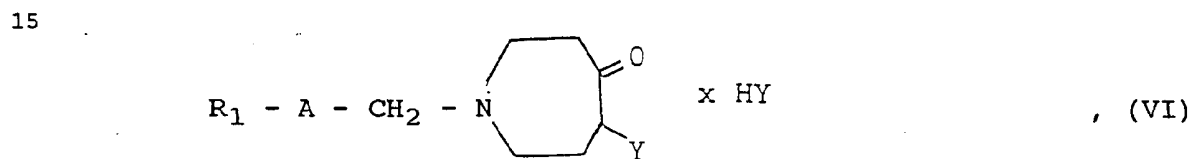
35 reduktivt med en forbindelse med den generelle formel IV



hvor

10 R_2 er som innledningsvis definert, eller

c) et 5-halogen-azepin-4-on med den generelle formel VI

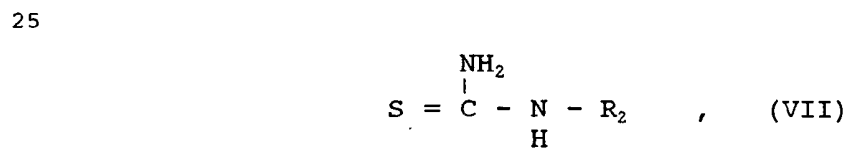


20 hvor

A og R_1 er som innledningsvis definert og

Y betyr et brom- eller kloratom,

omsettes med et tiourea med den generelle formel VII



30 hvor

R_2 er som innledningsvis definert, eller

d) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel

II, hvor R_2 betyr et hydrogenatom, omsettes

35 et azepin-4-on med den generelle formel VIII



med et formamidin-disulfidsalt med den generelle formel IX



15 Z utgjør en rest av en uorganisk eller organisk syre, eller

20



30

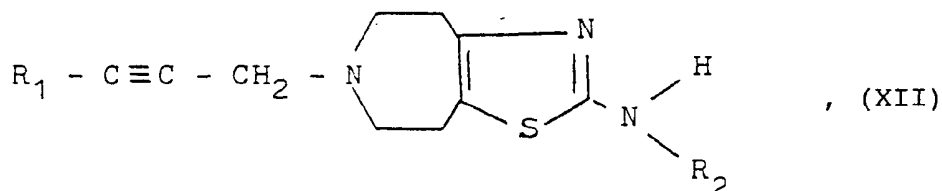
med en propargylforbindelse med den generelle formel XI



hvor

R_2 er som innledningsvis definert, eller

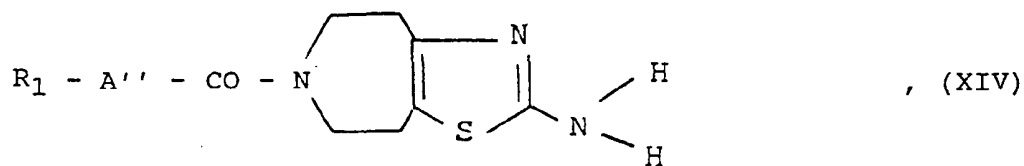
f) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel
 II, hvor A betyr en vinylengruppe, reduseres
 en propargylforbindelse med den generelle formel XII



hvor

R_1 og R_2 er som innledningsvis definert, eller

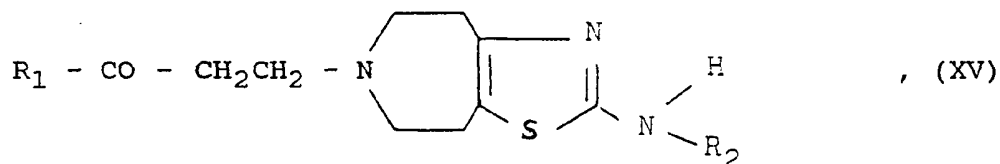
g) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel
 II, hvor A betyr en cyklopropylengruppe og R_2 er et
 hydrogenatom, reduseres et amid med den generelle formel XIV



hvor

R_1 er som innledningsvis definert, og
 A'' betyr en cyklopropylengruppe, eller

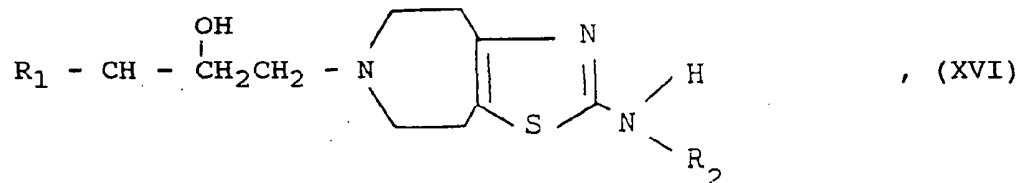
h) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel
 II, hvor A betyr en gruppe med formel $-CH(OR_5)-CH_2-$, reduseres
 et keton med den generelle formel XV



hvor

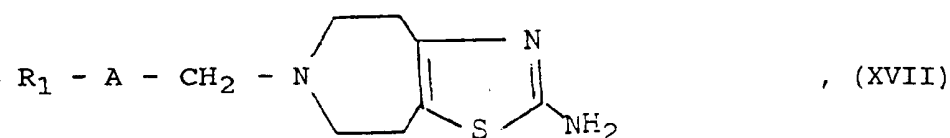
R_1 og R_2 er som innledningsvis definert, eller

i) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel II, hvor A betyr en vinylengruppe, dehydratiseres en alkohol med den generelle formel XVI



R_1 og R_2 er som innledningsvis definert, eller

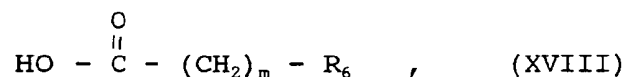
j) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel II, hvor R_2 betyr en acetyl- eller propionylgruppe som eventuelt er substituert i omega-stilling med en fenyl- eller med en 4-metoksyfenylrest, acyleres et amin med den generelle formel XVII:



hvor

A og R_1 er som innledningsvis definert,

med en karboksylsyre med den generelle formel XVIII



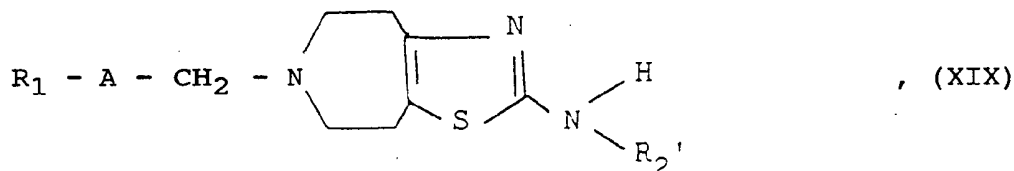
hvor

m betyr tallet 1 eller 2 og

R₆ betyr et hydrogenatom, en fenyl- eller 4-metoksyfenylrest, eller med reaktive derivater som eventuelt er fremstillet i reaksjonsblandingen, eller

k) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel II, hvor R₂ betyr et hydrogenatom, desacyleres en forbindelse med den generelle formel XIX

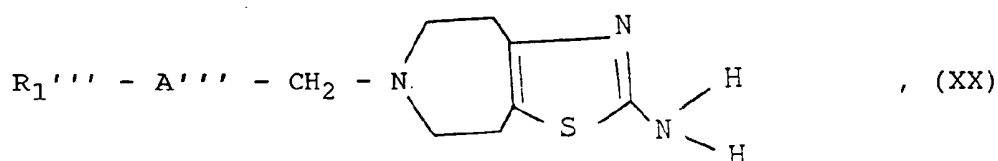
hvor



A og R₁ er som innledningsvis definert, og

R₂' utgjør en hydrolytisk avspaltbar rest, så som en acyl- eller karboksylsyreester-rest, eller

l) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel II, hvor A med unntak av -CH(OR₅)-CH₂-gruppen, har de betydninger som innledningsvis er nevnt for A, og R₁ betyr en hydroksysubstituert fenyl-, metylfenyl-, metoksyfenyl- eller pyridylrest, eller en fenylrest som er substituert med to eller tre hydroksygrupper, og R₂ er et hydrogenatom, spaltes en forbindelse med den generelle formel XX



hvor

A'" med unntak av $-\text{CH}(\text{OR}_3)-\text{CH}_2$ -gruppen, har de betydninger som innledningsvis er nevnt for A, og

R_1 '" betyr en fenyl-, metylfenyl-, metoksyfenyl- eller pyridyl-

rest som er substituert med en benzyloksy- eller metoksy-
gruppe, eller en fenylrest som er substituert med to eller tre
benzyloksy- eller metoksygrupper, og en således oppnådd for-
bindelse med den generelle formel II, hvor R_1 betyr en

nitrofenylrest, overføres deretter eventuelt ved reduksjon i
en tilsvarende forbindelse hvor R_1 betyr en aminofenylrest,
eller

en således oppnådd forbindelse med den generelle formel II,

hvor R_1 betyr en cyanofenylrest, overføres ved hydratisering i

en tilsvarende forbindelse hvor R_1 betyr en aminokarbonylfenyl-
rest, eller

en således oppnådd forbindelse med den generelle formel II,

hvor R_1 betyr en cyanofenylrest, overføres ved alkoholyse i en

forbindelse hvor R_1 betyr en metoksykarbonylfenyl- eller
etoksykarbonylfenylrest, eller

en således oppnådd forbindelse med den generelle formel II,

hvor R_1 betyr en cyanofenylrest, overføres ved hydrolyse i en

forbindelse hvor R_1 betyr en karboksyfenylrest, eller

en således oppnådd forbindelse med den generelle formel II,

hvor R_1 betyr en hydroksyfenylrest, overføres i en forbindelse

hvor R_1 betyr en benzyloksyfenyl- eller pyridylmetoksy-

fenylrest, ved hjelp av benzylalkohol eller en pyridylmetanol
i nærvær av en azodikarboksylysyrediester, eller

en således oppnådd forbindelse med den generelle formel II,

overføres i sitt syreaddisjonssalt, og spesielt for

farmasøytisk anvendelse, i et fysiologisk akseptabelt

syreaddisjonssalt, med en uorganisk eller organisk syre.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av forbindelsen

2-amino-6-(3-(4-cyanofenyl)allyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin og dens syreaddisjonssalter,

5 k a r a k t e r i s e r t v e d at tilsvarende utgangsforbindelser benyttes.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av forbindelsen

10 2-amino-6-(3-(3-benzyloksyfenyl)allyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin og dens syreaddisjonssalter,

k a r a k t e r i s e r t v e d at tilsvarende utgangsforbindelser benyttes.

15 4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av forbindelsen

2-amino-6-(3-(1-naftyl)allyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-tiazolo[5,4-d]azepin og dens syreaddisjonssalter,

20 k a r a k t e r i s e r t v e d at tilsvarende utgangsforbindelser benyttes.