

Brevet N°

877

du 29 mars 1990

Titre délivré 24 JUL. 1990

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

L-3430



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

Société de Conseils de Recherches et d'Applications
Scientifiques (S.C.R.A.S.), 51/53 rue du Docteur Blanche,
F-75016 Paris, représentée par Monsieur Jean Waxweiler, 55
rue des Bruyères, Howald, agissant en qualité de
mandataire

dépose(nt) ce vingt-neuf mars mil neuf cent quatre-vingt-dix
à 15.00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:
Procédé de préparation des nouveaux dérivés de la thiéno-
triazolo-diazépine

2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires;
3. / planches de dessin, en trois exemplaires;
4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 29.03.1990;
5. la délégation de pouvoir, datée de Paris le 23.03.1990;
6. le document d'ayant cause (autorisation);

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont):
André ESANU, 5, avenue d'Erlanger, F-75016 Paris
Pierre BRAQUET, 8, rue des Suisses, F-92380 Garches
Alain ROLLAND, 10 rue des Piverts, F-91120 Palaiseau
Jean-Pierre LAURENT, 159, rue Blomet, F-75015 Paris

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
/ déposée(s) en (8) /
le (9) /
sous le N° (10) /
au nom de (11) /

élit(élisent) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
55 rue des Bruyères, Howald
sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées,
avec ajournement de cette délivrance à / mois.
Le déposant / mandataire: [Signature]

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes,
Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du: 29.03.1990

à 15.00 heures

Pr. le Ministre de l'Économie et des Classes Moyennes,
p. d.

Le chef du service de la propriété intellectuelle,



A 68007

EXPLICATIONS RELATIVES AU FORMULAIRE DE DÉPÔT

(1) s'il y a lieu "Demande de certificat d'addition au brevet principal, à la demande de brevet principal No du"; (2) inscrire les nom, prénom, profession, adresse du demandeur, lorsque celui-ci est un particulier ou les dénomination sociale, forme juridique, adresse du siège social, lorsque le demandeur est une personne morale; (3) inscrire les nom, prénom, adresse du mandataire agréé, conseil en propriété industrielle, muni d'un pouvoir spécial, s'il y a lieu, représenté par agissant en qualité de mandataire; (4) date de dépôt en toutes lettres; (5) titre de l'invention; (6) inscrire les noms, prénoms, adresses des inventeurs ou l'indication "(voir) désignation séparée (suivra)", lorsque la désignation se fait ou se fera dans un document séparé, ou encore l'indication "ne pas mentionner", lorsque l'inventeur signe ou signera un document de non-mention à joindre à une désignation séparée présente ou future; (7) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité, brevet européen (CBE), protection internationale (PCT); (8) Etat dans lequel le premier dépôt a été effectué ou, le cas échéant, Etats désignés dans la demande européenne ou internationale prioritaire; (9) date du premier dépôt; (10) numéro du premier dépôt complété, le cas échéant, par l'indication de l'office récepteur CBE/PCT; (11) nom du titulaire du premier dépôt; (12) adresse du domicile effectif ou élu au Grand-Duché de Luxembourg; (13) 2, 6, 12 ou 18 mois; (14) signature du demandeur ou du mandataire agréé.

Brevet N° **8777**
du 29 mars 1990
Titre délivré

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

L-3430



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

Société de Conseils de Recherches et d'Applications
Scientifiques (S.C.R.A.S.), 51/53 rue du Docteur Blanche,
F-75016 Paris, représentée par Monsieur Jean Waxweiler, 55
rue des Bruyères, Howald, agissant en qualité de
mandataire

dépose(nt) ce vingt-neuf mars mil neuf cent quatre-vingt-dix
à 15.00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:
**Procédé de préparation des nouveaux dérivés de la thiéno-
triazolo-diazépine**

2. la description en langue **française** de l'invention en trois exemplaires;
3. / planches de dessin, en trois exemplaires;
4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le **29.03.1990**;
5. la délégation de pouvoir, datée de **Paris** le **23.03.1990**;
6. le document d'ayant cause (autorisation);

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont):
André ESANU, 5, avenue d'Erlanger, F-75016 Paris
Pierre BRAQUET, 8, rue des Suisses, F-92380 Garches
Alain ROLLAND, 10 rue des Piverts, F-91120 Palaiseau
Jean-Pierre LAURENT, 159, rue Blomet, F-75015 Paris

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
/ déposée(s) en (8) /
le (9) /
sous le N° (10) /
au nom de (11) /

élit(élisent) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
55 rue des Bruyères, Howald
sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées,
avec ajournement de cette délivrance à / mois.
Le déposant / mandataire: *[Signature]*

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes,
Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du: **29.03.1990**

à **15.00** heures

Pr. le Ministre de l'Économie et des Classes Moyennes,
p. d.
Le chef du service de la propriété intellectuelle,



A 68007

EXPLICATIONS RELATIVES AU FORMULAIRE DE DÉPÔT.

(1) s'il y a lieu "Demande de certificat d'addition au brevet principal, à la demande de brevet principal No ... du ...". - (2) insérer les nom, prénom, profession, adresse du demandeur, lorsque celui-ci est un particulier ou les dénomination sociale, forme juridique, adresse du siège social, lorsque le demandeur est une personne morale - (3) insérer les nom, prénom, adresse du mandataire agréé, conseil en propriété industrielle, muni d'un pouvoir spécial, s'il y a lieu / représenté par ... agissant en qualité de mandataire - (4) date de dépôt en toutes lettres - (5) titre de l'invention - (6) insérer les noms, prénoms, adresses des inventeurs ou l'indication "(voir) désignation séparée (suivra)", lorsque la désignation se fait ou se fera dans un document séparé, ou encore l'indication "ne pas mentionner", lorsque l'inventeur signe ou signera un document de non-mention à joindre à une désignation séparée présente ou future - (7) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité, brevet européen (CBE), protection internationale (PCT) - (8) Etat dans lequel le premier dépôt a été effectué - (9) date du premier dépôt - (10) numéro du premier dépôt complété, le cas échéant, par l'indication de l'office récepteur CBE/PCT - (11) nom du titulaire du premier dépôt - (12) adresse du domicile effectif ou élu au Grand-Duché de Luxembourg - (13) 2, 6, 12 ou 18 mois - (14) signature du demandeur ou du mandataire agréé.

0070

L-3430

M E M O I R E D E S C R I P T I F

DEPOSE A L'APPUI D'UNE DEMANDE

DE BREVET D'INVENTION

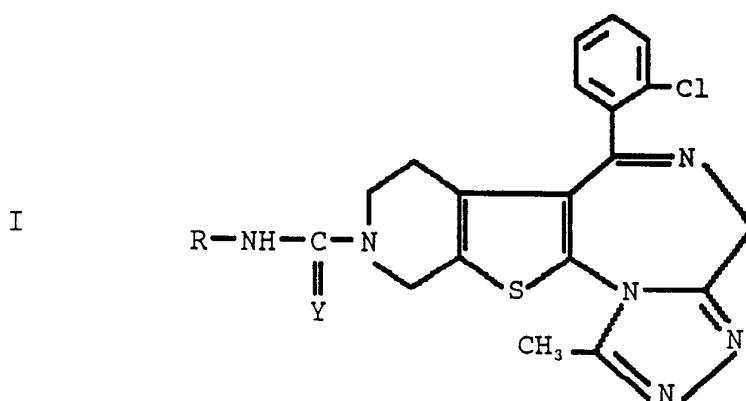
AU GRAND-DUCHE DE LUXEMBOURG

par: Société de Conseils de Recherches et d'Applications
Scientifiques (S.C.R.A.S.)
51/53 rue du Docteur Blanche
F-75016 Paris

pour: Procédé de préparation des nouveaux dérivés de la
thiéno-triazolo-diazépine

La présente invention concerne un procédé de préparation des nouveaux dérivés de la thiéno-triazolo-diazépine qui sont plus particulièrement intéressants comme agents anti-asthmatique, anti-allergique et protecteurs gastro-intestinaux.

L'invention concerne plus particulièrement la préparation des dérivés de la thiéno-triazolo-diazépine répondant à la formule générale I :



dans laquelle Y représente l'oxygène ou le soufre et R représente :

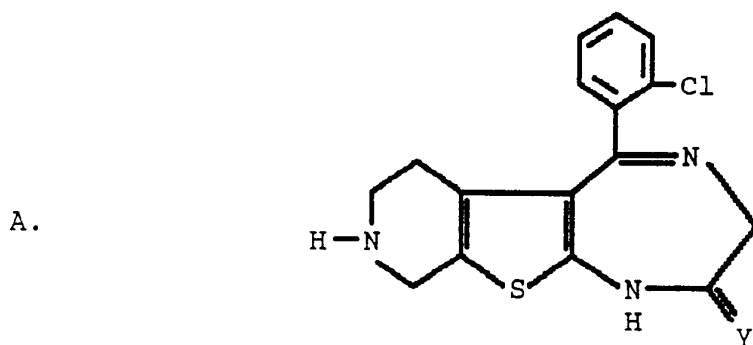
- un groupement alcényle en chaîne droite ayant jusqu'à 5 atomes de carbone,
- un groupement alcoyle en chaîne droite ou ramifiée ayant jusqu'à 20 atomes de carbone ou cyclique ayant jusqu'à 6 atomes de carbone,
- un groupement aralcoyle ou hétéro-aralcoyle dont la partie alcoyle est en chaîne droite ou ramifiée et comporte jusqu'à 5 atomes de carbone,

- 5 - un groupement phényle substitué par un ou plusieurs groupements alcoyles ou groupements alcoxy ayant jusqu'à 5 atomes de carbone, par un groupement phénoxy, par un groupement sulfonyle alcoylé ayant jusqu'à 5 atomes de carbone ou par des atomes de fluor, de chlore ou des groupements trifluorométhyle ou
- 10 - un reste bicyclique condensé contenant un hétéro atome et
- 10 - un groupement sulfonyle substitué par un phényle ou par un hétéro-aryl ou par un groupement bicyclique condensé, ainsi que de leurs sels thérapeutiquement acceptables.

La technique antérieure dans le domaine de la présente invention est illustrée dans le brevet américain 4 621 083 (ou B.E. 176 927) qui décrit des composés du type thiéno-triazolo-diazépine ayant une activité antagoniste du PAF.

- 15 Ces nouveaux composés présentent une activité antagoniste du PAF dix à cent fois supérieure à celle décrite dans le brevet mentionné ci-dessus et également une efficacité plus grande.

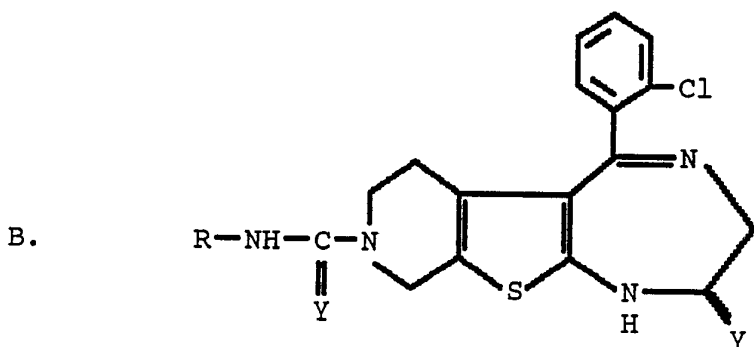
20 La préparation des composés selon l'invention consiste à faire réagir, sous circulation d'azote, le composé de thiéno-triazolo-diazépine de formule A :



sur un léger excès stœchiométrique du dérivé approprié $R-N=C=Y$, dans lequel R et Y sont tels que définis

précédemment, dans un solvant aprotique, au reflux pendant 1/2 heure à 24 heures,

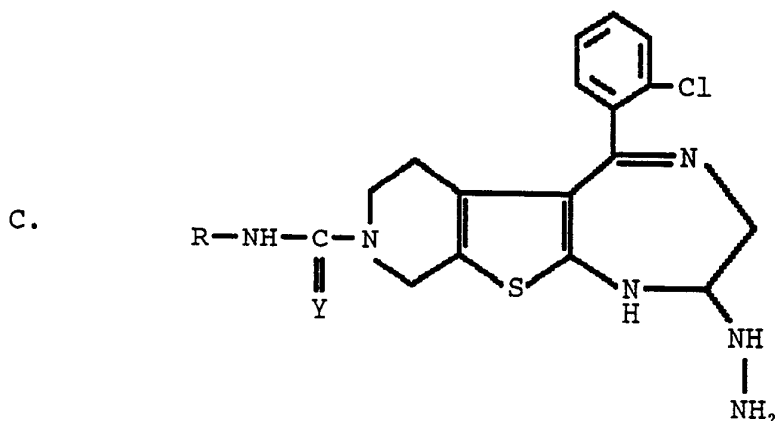
- à faire réagir, ensuite, sous circulation d'azote et dans un solvant aprotique, le composé obtenu de formule B :



5 sur un léger excès stoichiométrique d'hydrate d'hydrazine, à une température comprise entre 0°C et la température ambiante, pendant 5 min à une heure et, finalement,

- à effectuer, sous circulation d'azote et dans un solvant aprotique, la cyclisation du composé ainsi obtenu de formule C :

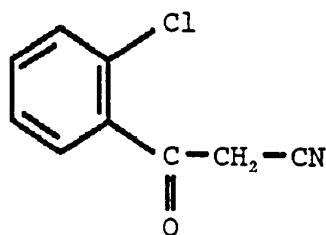
10



avec quatre équivalents stoichiométriques d'orthoacétate triéthyle, à température ambiante, pendant 15 min à 3 heures, puis au reflux, pendant 1/2 à 5 heures.

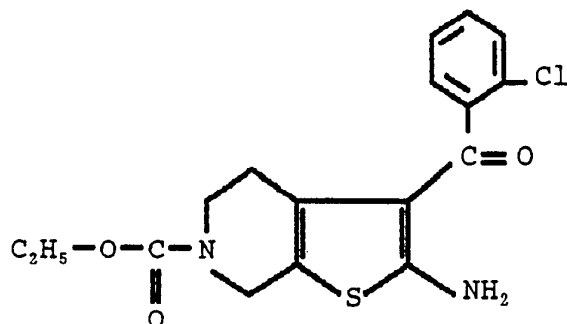
Le produit de départ de formule (A) est obtenu par la séquence d'étapes suivantes :

I - (chloro-2)phényl cyanométhyle cétone.



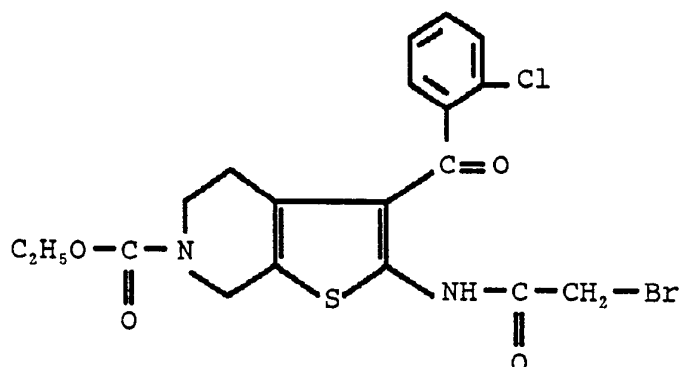
Dans un réacteur approprié placé sous circulation d'azote à
5 - 70°C, on verse 7 l de THF anhydre et 115,9 g (1,36 mol)
d'acide cyanoacétique préalablement séché. On ajoute, goutte
à goutte, 1 715 ml (2,74 mol) d'une solution 1,6 M de
butyllithium dans l'hexane tout en laissant remonter la
température de - 70°C à 0°C. Le mélange réactionnel est
10 ensuite placé sous agitation pendant une heure puis
refroidi de nouveau à - 70°C ; on y ajoute alors,
progressivement, une solution de 120 g (0,685 mol) de
chlorure de chloro-2 benzoyle dans 1 l de THF anhydre.
Après avoir laissé le mélange sous agitation pendant une
15 heure à - 70°C, on laisse remonter la température de - 70°C
à 0°C en une heure. On ajoute ensuite, goutte à goutte, 3 l
d'une solution de HCl 1N et, après une agitation de
quelques minutes, on extrait le mélange réactionnel avec du
chloroforme. La phase organique est lavée, avec une
20 solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 10 % puis avec
une solution de chlorure de sodium saturée, et filtrée.
Après évaporation du solvant, on recueille 135 g d'un
résidu, qui est ensuite cristallisé dans l'éther
diisopropylique, filtré puis lavé à l'hexane. On obtient
25 97,2 g (79 %) du composé recherché.

II - Amino-2 - (chloro-2 benzoyle)-3 - (éthoxycarbonyl)-6
tétrahydro-4,5,6,7 - pyrido [3,4 - b] thiophène.



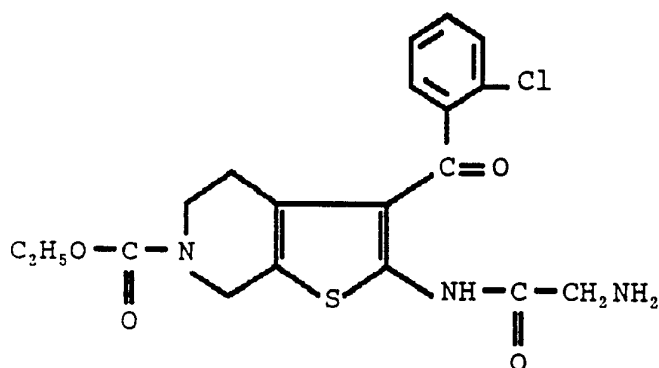
Dans un récipient de 2 l équipé d'un système de
refroidissement, on verse 85,5 g (0,501 mol) de
5 N-carbéthoxy-4-pipéridone, 90 g (0,501 mol) de (I), 19,3 g
(0,600 mol) de fleur de soufre et 44,4 g (0,501 mol) de
morpholine en solution dans 550 ml de méthanol. Le mélange
est porté au reflux pendant une heure ; après évaporation
de 250 ml du solvant, le composé désiré précipite. Le
10 précipité est alors séparé, lavé à l'éthanol puis à l'éther
éthylique et séché. Cette opération donne 155,4 g (85 %) du
composé recherché.

III - (bromoacétamido)-2 - (chloro-2 benzoyle)-3 - (éthoxy-
carbonyl)-6 - tétrahydro-4,5,6,7 - pyrido [3,4 - b]
15 thiophène.



Dans un réacteur de 5 litres équipé de moyens appropriés et d'une ampoule à décanter, on verse 2,5 l de chloroforme et 146 g (0,400 mol) de (II). On ajoute ensuite
5 progressivement, 87,7 g (0,43 mol) de bromure de bromoacétyle contenu dans l'ampoule à décanter. Le mélange réactionnel est placé sous agitation pendant une heure, à température ambiante, puis lavé avec 300 ml d'eau glacée ;
10 la phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et filtrée. Le chloroforme est ensuite évaporé et le résidu obtenu repris avec de l'éthanol : le produit désiré précipite. Il est alors filtré, lavé à l'éthanol, puis à l'éther éthylique et séché. On obtient 184,6 g (95 %) du composé recherché.

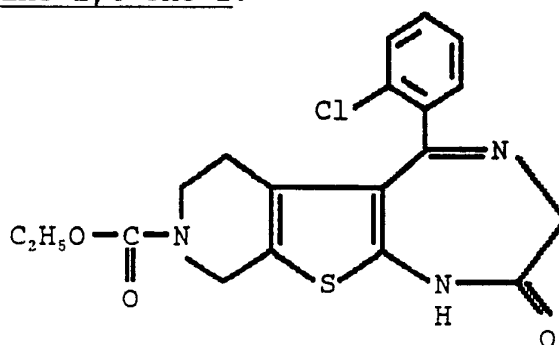
15 IV - (aminoacétamido)-2 - (chloro-2 benzoyl)-3 - (éthoxy-carbonyl)-6 - tétrahydro-4,5,6,7 - pyrido [3,4 - b] thiophène.



Dans un réacteur de 5 litres équipé d'un injecteur à gaz, on verse 174,8 g (0,36 mol) de (III) et 3 litres de THF. On
20 refroidit la suspension à 0°C, puis on ajoute de l'ammoniaque gazeux, préalablement séché sur de la potasse. L'addition est conduite en 8 heures. (60 g d'ammoniaque sont absorbés). Le mélange est alors placé sous agitation toute la nuit à 0°C. Ensuite on évapore 2 l de THF, sous vide poussé, et on ajoute 750 ml d'acétate d'éthyle.

Après décantation, la phase organique est lavée, d'abord avec 300 ml d'une solution de chlorure de sodium à 10 %, puis trois fois avec 300 ml d'eau, et séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Après filtration, le solvant est partiellement éliminé par évaporation au rotavapeur. Le précipité est conservé toute la nuit au réfrigérateur. Après filtration, le précipité est lavé à l'éther éthylique et séché. Cette opération donne 119 g du composé recherché. Les eaux-mères sont concentrées et reprises avec un mélange de 1,5 l d'éther éthylique/THF (3/1 par volume). On obtient 14,6 g du composé recherché (Rendement 88 %).

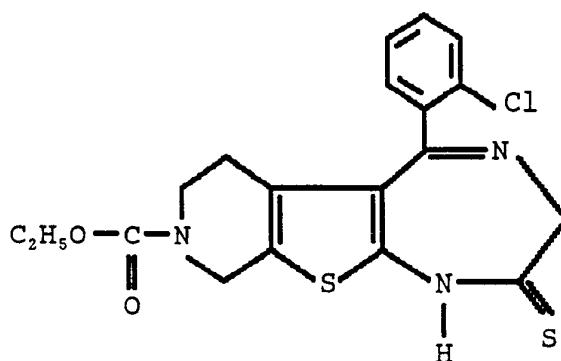
V - (chloro-2 phényle)-5 - (éthoxycarbonyl)-8 - tétrahydro-6,7,8,9 - 3H-pyrido [4',3': 4,5] thiéno [3,2 - f] diazépine-1,4 one-2.



Dans un réacteur de 2 l équipé de moyens d'agitation, de refroidissement et de chauffage et placé sous circulation d'azote, on verse 126,6 g (0,3 mol) de (IV) et 800 ml de pyridine.

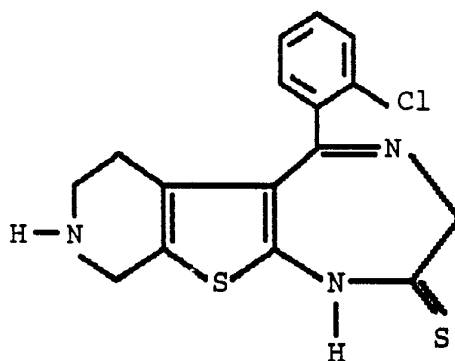
Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 18 heures. Après avoir vérifié que tout le produit de départ avait réagi, la pyridine est partiellement évaporée sous pression réduite et l'huile (brun foncé) ainsi obtenue, est dissoute dans 1 litre d'éthanol. Le mélange est alors refroidi dans un bain de glace : on obtient ainsi un précipité qui est filtré, lavé à l'éthanol et au diisopropyle-éther. Rendement 101,3 g (83,6 %) du composé recherché.

VI - Préparation de la (chloro-2 phényle)-5 - (éthoxy-carbonyl)-8 - tétrahydro-6,7,8,9 - 3H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2 - f] diazépine-1,4 thione-2.



5 Dans un réacteur de trois litres équipé de moyens appropriés, on verse 93 g (0,230 mol) de (V) et 1,75 ml de pyridine. Après solubilisation, on ajoute 56,3 g (0,25 mol) de pentasulfure de phosphore et le mélange réactionnel est agité pendant trois heures à 80-85°C. Ensuite, la pyridine est évaporée et le résidu obtenu repris avec de l'eau glacée. Le mélange est ensuite extrait au chlorure de méthylène, séché sur sulfate de magnésium anhydre, filtré évaporé et repris à l'éther éthylique. Le produit obtenu est filtré et mis en suspension dans 700 ml d'acétonitrile. Le mélange est chauffé à 60°C pendant 30 min puis refroidi. 10 Après filtration et lavage à l'acétonitrile puis à l'éther éthylique, le résidu est séché pour donner 80,2 g (83 %) du composé recherché.

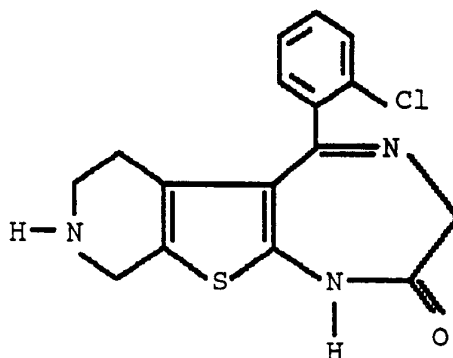
20 VII - Préparation de la (chloro-2 phényle)-5 - tétrahydro-6,7,8,9 - 3H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] diazépine-1,4 thione-2.



Dans un réacteur de deux litres équipé de moyens appropriés, on verse 71,4 g (0,17 mol) de (VI), 116 g (1,30 mol) d'hydroxide de potassium sous forme de granulés et un litre d'un mélange éthanol/eau (19/1 par volume). Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 18 heures. Après avoir vérifié que tous les produits de départ avaient réagi, l'éthanol est évaporé et le résidu repris à l'eau glacée. Le mélange est ensuite extrait deux fois au chloroforme. La phase aqueuse est acidifiée à l'acide acétique jusqu'à pH 6,5, que l'on ajuste ensuite à 7,5 en ajoutant du bicarbonate de sodium. Le précipité est filtré, lavé deux fois à l'eau, deux fois à l'éthanol et une fois à l'éther puis lavé sous reflux avec 500 ml d'un mélange dichlorométhane/éthanol (3/1 par volume) pendant 30 min. Après filtration, lavage à l'éther éthylique et séchage sous pression réduite, on obtient 47,3 g du composé recherché (rendement 80 %).

Le composé de départ lorsque Y = S est obtenu en faisant réagir le composé (V) avec un agent déprotecteur.

20 VIII - Préparation de la (chloro-2 phényle)-5 - tétrahydro-6,7,8,9, - pyrido [4',3': 4,5] thiéno [3,2-f] diazépine-1,4 one-2.



Dans un réacteur équipé de moyens de chauffage et placé sous circulation d'azote, on verse 94,5 g (0,234 mol) de (V), 152,1 g (2,34 mol) d'hydroxyde de potassium sous forme de granulés (à 90 %) et 900 ml d'éther monoéthylique de l'éthylène glycol. Le mélange est chauffé pendant une heure jusqu'à atteindre la température de reflux, le reflux est ensuite maintenu pendant une heure. On verse la solution sur 1,2 kg de glace pilée et on acidifie avec de l'acide chlorydrique ($d = 1,18$) pour se placer à pH 5,3, puis on ajoute du carbonate de potassium pour amener le pH à 8,3. La solution est extraite trois fois avec 500 ml de chlorure de méthylène, la phase organique, lavée avec 450 ml d'une solution aqueuse de chlorure de sodium à 10 %, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée. Le résidu obtenu est repris à l'éther éthylique, lavé à l'éther éthylique et séché. On obtient 55,9 g du composé recherché (rendement = 72 %).

L'invention sera mieux comprise grâce à la description des exemples qui suivent.

EXEMPLE 1 :

(chloro-2 phényl)-6 - [(méthoxy)-4 phénylthiocarbamoyl]-9 - tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4
Y = S R = (méthoxy-4)phényl-

Première étape A -) B :

Préparation de la (chloro-2 phényl)-5- [(méthoxy)-4 phénylthiocarbamoyl]-8 - tétrahydro-6,7,8,9 - 3H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] diazépine-1,4 thione-2.

Dans un réacteur d'un litre équipé de moyens d'agitation et de refroidissement et placé sous circulation d'azote, on

verse 40 g (0,115 mol) de (chloro-2 phényl)-5 - tétrahydro-6,7,8,9 - 3H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] diazépine-1,4 - 2 thione à 93 % et 500 ml de méthanol.

5 On ajoute ensuite 18,5 ml (0,123 mol) d'isothiocyanate de para-méthoxy-phényle à la suspension orange et on porte au reflux pendant deux heures. Après avoir vérifié que le produit de départ avait réagi, le mélange est refroidi, filtré et le résidu est lavé à l'éthanol, à l'oxyde de diisopropyle puis séché toute la nuit à 65°C pour donner
10 49 g (83 %) du composé recherché.

Seconde étape B -) C :

Préparation de la (chloro-2 phényl)-5- [(méthoxy)-4 phényl-thiocarbamoyl]-8 - hydrazino-2 - tétrahydro-6,7,8,9 - 3H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] - diazépine-1,4.

15 Dans un réacteur d'un litre équipé de moyens d'agitation et de refroidissement et placé sous circulation d'azote, on verse 40 g (0,078 mol) de (chloro-2 phényl)-5 - (méthoxy-4)phényl-8 thiocarbamoyl - tétrahydro-6,7,8,9 - 3H-pyrido [4',3' : 4,5] thiéno [3,2-f] - diazépine-1,4 -
20 thione-2 et 350 ml de tétrahydrofurane. Le mélange est ensuite refroidi à 10°C et on ajoute 4,1 ml (0,081 mol) d'hydrate d'hydrazine. L'addition est effectuée en 15 minutes. On obtient une solution (rouge brun) avec un fin précipité foncé, qui est filtré. On évapore ensuite 9/10 du
25 tétrahydrofurane et on ajoute, au résidu, 400 ml d'éthanol absolu. La précipitation intervient après amorçage. Le mélange est agité sur un bain de glace pendant une heure. Le précipité obtenu est filtré, lavé à l'éthanol puis à l'oxyde de diisopropyle et séché toute la nuit sous
30 pression réduite à 65°C, ce qui donne 29,7 g du composé recherché. Les liqueurs de lavage sont concentrées et le résidu obtenu est repris à l'éthanol, filtré, lavé de nouveau à l'éthanol puis à l'éther éthylique, ce qui donne 4,5 g du composé recherché (rendement 86 %).

Troisième étape C -) Composé recherché :

Préparation de la (chloro-2 phényl)-6 - [(méthoxy)-4
phénylthiocarbamoyl]-9 - tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 -
4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a]
5 - diazépine-1,4.

Dans un réacteur de 1 litre équipé de moyens d'agitation et
de refroidissement et placé sous circulation d'azote, on
verse 25,5 g (0,05 mol) de (chloro-2 phényl)-5 -
[(méthoxy)-4 phénylthiocarbamoyl]-8 - hydrazino-2 -
10 tétrahydro-6,7,8,9 - 3H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] -
diazépine-1,4 et 500 ml d'éthanol absolu. On ajoute ensuite
37 ml (0,20 mol) d'orthoacétate de triéthyle. Au bout de 30
minutes, la solution devient rouge et est portée au reflux
pendant deux heures (la précipitation commence à 70°C).

15 Le mélange est alors refroidi à 10°C et le précipité est
filtré, lavé à l'éthanol puis à l'éther éthylique et séché
sous pression réduite à 90°C pour donner 24,6 g (92 %) du
composé recherché.

Les composés des exemples suivants ont été préparés tel que
20 cela a été décrit dans l'exemple 1 lorsque Y = S. Lorsque
Y = O, la réaction est également conduite en trois étapes
dans des conditions analogues à celles décrites dans
l'exemple 1 mais à partir de la (chloro-2 phényl)-5 -
tétrahydro-6,7,8, 9 - 3H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f]
25 diazépine-1,4 one-2 [au lieu de la (chloro-2 phényl)-5 -
tétrahydro-6,7, 8,9 - 3H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f]
diazépine-1,4 thione-2] que l'on traite par l'isocyanate
approprié au lieu de l'isothiocyanate.

EXEMPLE 2 :

(chloro-2 phényl)-6 - (méthoxy-4)phényl-9 thiocarbamoyl -
tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5]
thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4
5 Y = S R = (méthoxy-4)phényl-
P.f. : 197-204°C (Tottoli) ; poudre beige pâle.

EXEMPLE 3 :

(chloro-2 phényl)-6 - (terbutyl)-9 carbamoyl - tétra-
7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f]
10 triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4
Y = O R = terbutyl-
P.f. : 240-245°C (Tottoli) ; poudre blanche.

EXEMPLE 4 :

(chloro-2 phényl)-6 - (terbutyl)-9 thiocarbamoyl - tétra-
15 hydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno
[3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4
Y = S R = terbutyl-
P.f. : 189°C (Tottoli) ; poudre blanche.

EXEMPLE 5 :

(chloro-2 phényl)-6 - (hexadécyl)-9 thiocarbamoyl - tétra-
20 hydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno
[3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4
Y = S R = hexadécyl-
P.f. : 168-170°C (Tottoli) ; poudre blanche amorphe.

25 EXEMPLE 6 :

(chloro-2 phényl)-6 - (isopropyl)-9 carbamoyl - tétra-
hydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno
[3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4
Y = O R = isopropyl-
30 P.f. : 214°C (Tottoli) ; poudre blanche

EXEMPLE 7 :

(chloro-2 phényl)-6 - (isopropyl)-9 thiocarbamoyl - tétra-
hydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno
[3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4

5 Y = S R = isopropyl-

P.f. : 205-206°C (Tottoli) ; poudre blanche.

EXEMPLE 8 :

(chloro-2 phényl)-6 - (triméthoxy-3,4,5)phényl-9 carbamoyl-
tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5]

10 thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4

Y = O R = (triméthoxy-3,4,5)phényl-

P.f. : 176-179°C (Tottoli) ; poudre blanc crème.

EXEMPLE 9 :

(chloro-2 phényl)-6 - (triméthoxy-3,4,5)phényl-9 thiocarba-
moyl - tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':
15 4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4

Y = S R = (triméthoxy-3,4,5)phényl-

P.f. : 184°C (Tottoli) ; poudre blanche.

EXEMPLE 10 :

(chloro-2 phényl)-6 - (terbutyl-4)phényl-9 carbamoyl -
20 tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5]
thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4

Y = O R = (terbutyl-4)phényl-

P.F. : 218-220°C (Tottoli) ; poudre blanc crème.

25 EXEMPLE 11 :

(chloro-2 phényl)-6 - (terbutyl-4)phényl-9 thiocarbamoyl -
tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5]
thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4

Y = S R = (terbutyl-4-phényl-

30 P.f. : 225-226°C (Tottoli) ; poudre blanche.

EXEMPLE 12 :

(chloro-2 phényl)-6 - (trifluorométhyl-2)phényl-9 thiocar-
bamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':
4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4
5 Y = S R = (trifluorométhyl-2)phényl-
P.f. : 179-180°C (Tottoli) ; poudre blanche.

EXEMPLE 13 :

(chloro-2 phényl)-6 - (trifluorométhyl-3)phényl-9 thiocar-
bamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':
10 4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4
Y = S R = (trifluorométhyl-3)phényl-
P.f. : 169-170°C (Tottoli) ; poudre blanche.

EXEMPLE 14 :

(chloro-2 phényl)-6 - (trifluorométhyl-4)phényl-9 carbamoyl-
15 tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5]
thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4
Y = O R = (trifluorométhyl-4)phényl-
P.f. : 212-217°C (Tottoli) ; poudre beige pâle.

EXEMPLE 15 :

20 (chloro-2 phényl)-6 - (trifluorométhyl-4)phényl-9 thiocar-
bamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':
4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4
Y = S R = (trifluorométhyl-4)phényl-
P.f. : 178-180°C ; poudre blanche.

25 EXEMPLE 16 :

(chloro-2 phényl)-6 - (fluoro-4)phényl-9 thiocarbamoyl -
tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5]
thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4
Y = S R = (fluoro-4)phényl-
30 P.f. : 179-180°C (Tottoli) ; poudre blanc crème.

EXEMPLE 17 :

(chloro-2 phényl)-6 - (dichloro-2,3)phényl-9 carbamoyl -
tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5]
thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4
5 Y = O R = (dichloro-2,3)phényl-
P.f. : 200-204°C (Tottoli) ; poudre blanche.

EXEMPLE 18 :

(chloro-2 phényl)-6 - (phénoxy-4)phényl-9 carbamoyl -
10 tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5]
thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4
Y = O R = (phénoxy-4)phényl-
P.f. : 187-193°C (Tottoli) ; poudre blanche.

EXEMPLE 19 :

(chloro-2 phényl)-6 - (α -méthyl)phénéthyl-9 thiocarbamoyl -
15 tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5]
thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4
Y = S R = (α -méthyl)phénéthyl-
P.f. : 210-214°C (Tottoli) ; poudre blanche.

EXEMPLE 20 :

20 (chloro-2 phényl)-6 - (β -méthyl)phénéthyl-9 thiocarbamoyl -
tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5]
thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4
Y = S R = (β -méthyl)phénéthyl-
P.f. : 200°C (Tottoli) ; poudre blanc crème.

25 EXEMPLE 21 :

(chloro-2 phényl)-6 - (méthylsulfonyl-4)phényl-9 thiocar-
bamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':
4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4
Y = S R = (méthylsulfonyl-4)phényl-
30 P.f. : 214-215°C (Tottoli) ; poudre beige pâle.

EXEMPLE 22 :

(chloro-2 phényl)-6 - (diterbutyl-2,4)phényl-9 thiocar-
bamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':
4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4
5 Y = S R = (diterbutyl-2,4)phényl-
P.f. : 146-148°C (Tottoli) ; poudre beige pâle.

EXEMPLE 23 :

(chloro-2 phényl)-6 - (benzyl)-9 carbamoyl - tétrahydro-7,
8,9, 10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f]
10 triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4
Y = O R = benzyl-
P.f. : 246-249°C (Tottoli) ; poudre blanc crème.

EXEMPLE 24 :

(chloro-2 phényl)-6 - (furfuryl-2)-9 thiocarbamoyl - tétra-
15 hydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno
[3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4
Y = S R = (furfuryl-2)-
P.f. : 174°C (Tottoli) ; poudre jaune pâle.

EXEMPLE 25 :

(chloro-2 phényl)-6 - (quinolyl-3)-9 thiocarbamoyl - tétra-
20 hydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno
[3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4
Y = S R = (quinolyl-3)-
P.f. : 192-193°C (Tottoli) ; poudre beige pâle.

25 EXEMPLE 26 :

(chloro-2 phényl)-6 - (cyclohexyl)-9 thiocarbamoyl - tétra-
hydro-7,8,9,10 - méthyl-1 - 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno
[3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4
Y = S R = cyclohexyl-
30 P.f. : 209-214°C (Tottoli) ; poudre blanche.

EXEMPLE 27 :

(chloro-2 phényl)-6 - cyclohexyl-9 carbamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 méthyl-1 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4

5 Y = O R = cyclohexyl-

P.f. : 220°C (Tottoli) ; poudre blanc crème

EXEMPLE 28 :

(chloro-2 phényl)-6 - allyl-9 thiocarbamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 méthyl-1 4H-pyrido [4',3': 4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4

10

Y = S R = allyl-

P.f. : 224-226°C (Tottoli) ; poudre blanc crème

EXEMPLE 29 :

(chloro-2 phényl)-6 - (difluoro-2,4)phényl-9 carbamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 méthyl-1 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4

15

Y = O R = (difluoro-2,4)phényl-

P.f. : 245-250°C (Tottoli) ; poudre blanche

EXEMPLE 30 :

(chloro-2 phényl)-6 - (phénylsulfonyl)-9 thiocarbamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 méthyl-1 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4

20

Y = S R = (phénylsulfonyl)-

P.f. : 205°C (Tottoli) ; poudre blanche

EXEMPLE 31 :

(chloro-2 phényl)-6 - (furyl-2)sulfonyl-9 thiocarbamoyl - tétrahydro-7,8,9,10 méthyl-1 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4

25

Y = S R = (furyl-2)sulfonyl-

30 P.f. : 222-226°C (Tottoli) ; poudre beige pâle

EXEMPLE 32 :

(chloro-2 phényl)-6 - (thiényl-2)sulfonyl-9 carbamoyl -
tétrahydro-7,8,9,10 méthyl-1 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno
[3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4
5 Y = O R = (thiényl-2)sulfonyl-
P.f. : 233°C (Tottoli) ; poudre blanche

EXEMPLE 33 :

(chloro-2 phényl)-6 - (pyrrolyl-2)sulfonyl-9 thiocarbamoyl-
tétrahydro-7,8,9,10 méthyl-1 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno
10 [3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4
Y = S R = (pyrrolyl-2)sulfonyl-
P.f. : 211-213°C (Tottoli) ; poudre blanche

EXEMPLE 34 :

(chloro-2 phényl)-6 - (pyridyl-3)sulfonyl-9 carbamoyl -
15 tétrahydro-7,8,9,10 méthyl-1 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno
[3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4
Y = O R = (pyridil-3)sulfonyl-
P.f. : 184-189°C (Tottoli) ; poudre beige

EXEMPLE 35 :

20 (chloro-2 phényl)-6 - (quinolyl-4)sulfonyl-9 thiocarbamoyl-
tétrahydro-7,8,9,10 méthyl-1 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno
[3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4
Y = S R = (quinolyl-4)sulfonyl-
P.f. : 240-253°C (Tottoli) ; poudre blanche

25 EXEMPLE 36 :

(chloro-2 phényl)-6 - (morpholinyl-4)sulfonyl-9 carbamoyl -
tétrahydro-7,8,9,10 méthyl-1 4H-pyrido [4',3':4,5] thiéno
[3,2-f] triazolo-1,2,4 [4,3-a] diazépine-1,4
Y = O R = (morpholinyl-4)sulfonyl-
30 P.f. : 207-211°C (Tottoli) ; poudre blanche

TOXICOLOGIE

Les composés selon l'invention ne sont pas toxiques sur la souris à la dose de 1 g/kg. Par voie IP sur la souris, seuls les composés des exemples 10, 17, 18 et 33 ont
5 présenté un DL 50 compris entre 0,4 et 1 g/kg et aucun des autres n'était toxique à 1 g/kg.

PHARMACOLOGIE

L'intérêt pharmacologique des composés selon l'invention a été établi par les expérimentations résumées ci-après :

- 10 1) Inhibition de l'agrégation des plaquettes induites par le PAF.

L'expérience a été conduite sur des lapins néo-zélandais (lapins mâles d'un poids moyen de 5 kg) selon la méthode de R.KINLOUGH. RATHBONE, J.P.CAZENAVE, M.PACKHAM et F.MUSTARD,
15 Lab. Invest.48,98,1980.

La détermination est réalisée à 57°C sur un agrégomètre Cronolog Coultronics couplé à un enregistreur graphique ; les résultats de ces déterminations (en concentration moléculaire) sont reportés dans la colonne centrale du
20 tableau I.

- 2) Inhibition du binding sur des récepteurs benzodiazépine.

L'intérêt de l'expérience précédente dépend des résultats obtenus dans cette expérience : étant donné qu'un composé selon l'invention a une structure benzodiazépine, il est
25 important de vérifier si l'activité spécifique de la benzodiazépine n'apparaît pas à la dose où l'agrégation plaquettaire est inhibée.

Cette expérience a donc été menée selon la méthode de MOHLER H. et RICHARD J.G. "Agonist and antagonist receptor interaction in vitro, Nature, vol. 294, 763-765, 1981.

5 Cette expérience a été conduite sur des cerveaux de rats incubés pendant 1H30 à 4°C utilisant ³H-RO-15-4788 et ³H-RO-5-4864 (NEN) comme traceurs et RO-15-4788 et RO-5-4864 comme antagoniste de référence.

Les résultats, en concentration moléculaire, sont reportés dans la colonne de droite du tableau I.

10 3) Action sur le bronchospasme induit par le PAF.

L'injection intraveineuse de PAF chez des cobayes anesthésiés induit une bronchoconstriction avec une leucopénie et une thrombocytopénie selon la méthode décrite par S.DESQUAND, C.TOUVAY, J.RANDON, V.LAGENTE, B.VILLAIN, 15 I.MARIDONNEAU-PARINI, A.ETIENNE, J.LEFORT, P.BRAQUET et B.VARGAFTIG. dans "Interférence du BN 52021 (Ginkgolide B) avec les effets brochopulmonaires du PAF-acether chez le cobaye". Eur. J. Pharmacol.127 : 83-95, 1986.

Des cobayes mâles de souche Hartley (400-500 g) (Charles River) anesthésiés avec de l'uréthane (2 g/kg IP), sont ensuite thrachéotomisés et soumis à une respiration forcée avec une pompe respiratoire : 70-80 coups/mn, 1 ml d'air/100 g par coup. On introduit un catheter dans la 20 veine jugulaire pour les injections et un autre dans l'artère carotide pour les prélèvements de sang. La 25 résistance initiale est maintenue constante sous la pression de 10 cm d'eau selon la méthode Konzett et Rössler et l'air en excès est mesuré avec un transducteur pour bronchospasme UGO BASILE ainsi qu'un enregistreur GEMINI. 30 Les cobayes avaient reçus une injection IV de pancuronium (Pavulon) pour inhiber leur respiration spontanée.

Les composés selon l'invention et le composé-référence WEB 2086 (Cf. le brevet Boehringer cité ci-dessus) ont été préparés en suspension dans l'eau gommée et administrés oralement une heure avant la stimulation par le PAF.

- 5 La bronchoconstriction est déterminée en calculant le pourcentage de bronchoconstriction $\frac{A}{B} \times 100$ dans laquelle A représente la bronchoconstriction induite en mm et B représente la bronchoconstriction maximale en mm.

Les résultats sont reportés dans le tableau II.

10 PRESENTATION - POSOLOGIE.

- 15 En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont administrés, de préférence, par voie orale. Ces formes d'administration les plus appropriées sont des comprimés ou des gélules. La posologie usuelle est de 50 mg à 500 mg par jour selon le cas.

L'unité de dosage est, de préférence, 50 mg en association avec les excipients et agents appropriés.

TABLEAU I A

EXEMPLES	CI ₅₀	Récepteurs BDZ
1	3,01 10 ⁻⁷	2 10 ⁻⁶
2	1,27 10 ⁻⁷	7,7 10 ⁻⁵
3	1,71 10 ⁻⁸	4,3 10 ⁻⁷
4	8,82 10 ⁻⁹	1,35 10 ⁻⁷
5	2,97 10 ⁻⁷	6,3 10 ⁻⁵
6	2,35 10 ⁻⁸	6,6 10 ⁻⁵
7	3,28 10 ⁻⁸	7 10 ⁻⁶
8	1,15 10 ⁻⁸	1,5 10 ⁻⁶
9	3,87 10 ⁻⁸	4,5 10 ⁻⁶
10	8,8 10 ⁻⁹	5,25 10 ⁻⁶
11	9,44 10 ⁻⁹	1,2 10 ⁻⁶
12	1,71 10 ⁻⁷	3,5 10 ⁻⁶

TABLEAU I B

EXEMPLES	CI ₅₀	Récepteurs BDZ
13	1,71 10 ⁻⁷	6,25 10 ⁻⁶
14	1,5 10 ⁻⁷	7,05 10 ⁻⁵
15	2,2 10 ⁻⁷	1,25 10 ⁻⁶
16	6,4 10 ⁻⁸	7 10 ⁻⁷
17	5,5 10 ⁻⁸	9,2 10 ⁻⁷
18	3,3 10 ⁻⁸	8,6 10 ⁻⁷
19	4,25 10 ⁻⁸	3,6 10 ⁻⁷
20	6,17 10 ⁻⁹	7,2 10 ⁻⁷
21	2,4 10 ⁻⁸	1,1 10 ⁻⁶
22	3,66 10 ⁻⁷	6,3 10 ⁻⁷
23	6,68 10 ⁻⁸	1,6 10 ⁻⁶
24	4,8 10 ⁻⁸	6,5 10 ⁻⁷

TABLEAU I C

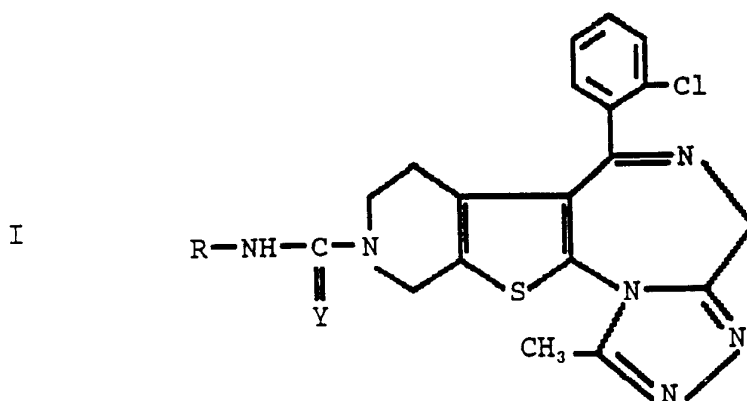
EXEMPLES	CI ₅₀	Récepteurs BDZ
25	1,82 10 ⁻⁷	3,5 10 ⁻⁷
26	5,33 10 ⁻⁸	4,1 10 ⁻⁶
27	4,52 10 ⁻⁸	2 10 ⁻⁶
28	9,05 10 ⁻⁹	1,4 10 ⁻⁷
29	5,86 10 ⁻⁸	2,2 10 ⁻⁷
30	1,1 10 ⁻⁸	6,3 10 ⁻⁷
31	8,15 10 ⁻⁹	6,15 10 ⁻⁷
32	6,66 10 ⁻⁸	4,33 10 ⁻⁶
33	2,,5 10 ⁻⁷	9,1 10 ⁻⁶
34	1,0 10 ⁻⁷	4 10 ⁻⁵
35	3,4 10 ⁻⁸	2,2 10 ⁻⁶
36	6,10 10 ⁻⁹	7,25 10 ⁻⁶

TABLEAU II

EXEMPLES	Pourcentage de bronchoconstriction	Pourcentage d'action
Témoins	79 $\pm$ 5,55	-
WEB 2086	25,3 $\pm$ 11,56 ***	- 68,0
1	13 $\pm$ 4,39 ***	- 83,5
3	28,7 $\pm$ 9,30 ***	- 63,7
5	30,3 $\pm$ 8,80 ***	- 61,6
7	23,4 $\pm$ 10,50 ***	- 70,4
8	16,2 $\pm$ 8,38 ***	- 79,5
10	26,7 $\pm$ 11,0 ***	- 66,2
14	48,6 $\pm$ 14,32 **	- 38,5
18	14,1 $\pm$ 11,25 ***	- 81,8
22	25,5 $\pm$ 13,2 ***	- 67,7
24	33,3 $\pm$ 12,8 ***	- 57,9
30	37,2 $\pm$ 14,95 ***	- 52,9
33	22,4 $\pm$ 9,8 ***	- 71,7

R E V E N D I C A T I O N

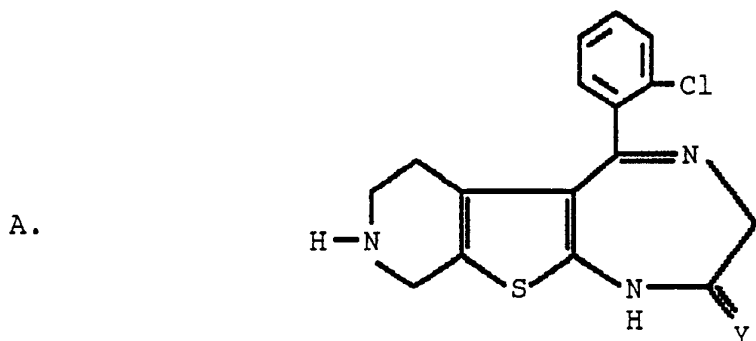
1°) Procédé de préparation des dérivés de la thiéno-triazolo-diazépine de formule :



dans laquelle Y représente l'oxygène ou le soufre et R
représente :

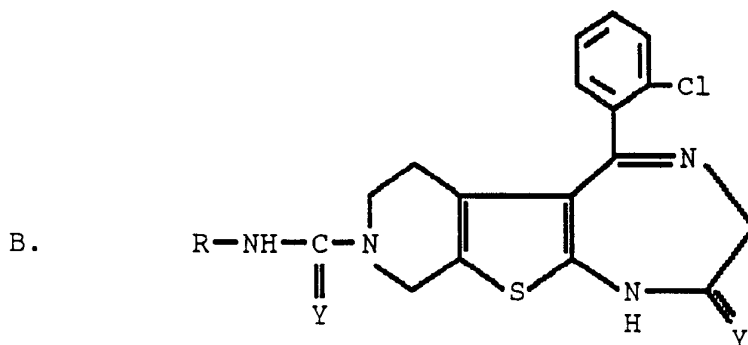
- un groupement alcényle en chaîne droite ayant jusqu'à 5 atomes de carbone,
- un groupement alcoyle en chaîne droite ou ramifiée ayant jusqu'à 20 atomes de carbone ou cyclique ayant jusqu'à 6 atomes de carbone,
- un groupement aralcoyle ou hétéro-aralcoyle dont la partie alcoyle est en chaîne droite ou ramifiée et comporte jusqu'à 5 atomes de carbone,
- un groupement phényle substitué par un ou plusieurs groupements alcoyles ou groupements alcoxy ayant jusqu'à 5 atomes de carbone, par un groupement phénoxy, par un groupement sulfonyle alcoylé ayant jusqu'à 5 atomes de carbone ou par des atomes de fluor, de chlore ou des groupements trifluorométhyle ou
- un reste bicyclique condensé contenant un hétéro-atome,
- et un groupement sulfonyle substitué par un phényle ou par un hétéro-aryl ou par un groupement bicyclique condensé,

consistant à faire réagir, sous circulation d'azote, le dérivé de thiéno-triazolo-diazépine de formule A :



5 sur un léger excès stoichiométrique du dérivé approprié $R-N=C=Y$, dans lequel R et Y sont tels que définis précédemment, dans un solvant aprotique, au reflux pendant 1/2 heure à 24 heures,

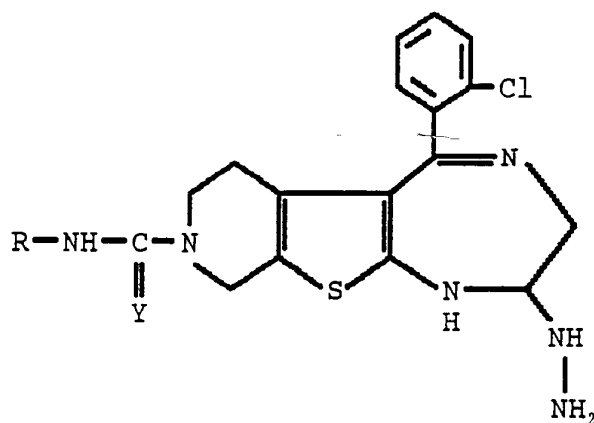
- à faire réagir, ensuite, sous circulation d'azote et dans un solvant aprotique, le composé obtenu de formule B :



10 sur un léger excès stoichiométrique d'hydrate d'hydrazine, à une température comprise entre 0°C et la température ambiante, pendant 5 min à une heure et, finalement,

- à effectuer, sous circulation d'azote et dans un solvant aprotique, la cyclisation du composé ainsi obtenu de formule C :

C.



avec quatre équivalents stoichiométriques d'orthoacétate de triéthyle, à température ambiante, pendant 15 min à 3 heures, puis au reflux, pendant 1/2 à 5 heures.