

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

**PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE**

(10) FI 780156 A7

**(12) JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **780156**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **18.01.1978**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **18.01.1978**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **28.07.1978**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

27.01.1977 DE 2703304

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • C.H. Boehringer Sohn, D-6507 Ingelheim am Rhein, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Weber, Karl-Hainz, BRD, SAKSA, (DE)

2 • Langbein, Adolf, BRD, SAKSA, (DE)

3 • Lehr, Erich, BRD, SAKSA, (DE)

4 • Böke, Karin, BRD, SAKSA, (DE)

5 • Kuhn, Franz Josef, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

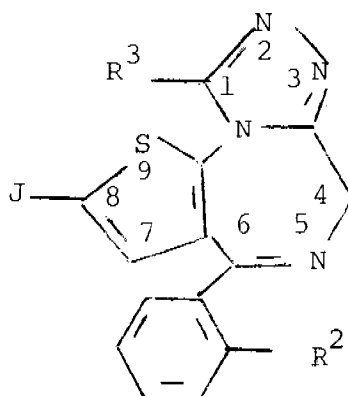
**1-substituoidut 8-jodi-6-fenyyli-4H-s-triatzolo-3,4c/thieno/2,3e/1,4-diatsepiinit, niiden valmistusmenetelmä ja farmaseuttiset
preparaatit**

**1-substituerade 8-jod-6-fenyl-4H-s-triatzolo-3,4c/thieno/2,3e/1,4-diazepiner, deras framställningsförfarande och farmaceutiska
preparater**

C.H. Boehringer Sohn
D-6507 Ingelheim am Rhein
Saksa-BRD

1-substituoidut 8-jodi-6-fenyyli-4H-s-triatsolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diatsepiinit, niiden valmistusmenetelmät ja farmaseuttiset preparaatit.
1-substituerade 8-jod-6-fenyl-4H-s-triazol⁹/3,4c/thieno/2,3e/1,4-diazepiner, deras framställningsförfarande och farmaceutiska preparater.

Keksinnön kohteena ovat uudet yleiskaavan I mukaiset 1-substituoidut 8-jodi-6-fenyyli-4H-s-triatsolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-ditasepiinit



(I)

ja niiden fysiologisesti sopivat happoadditiosuolat.

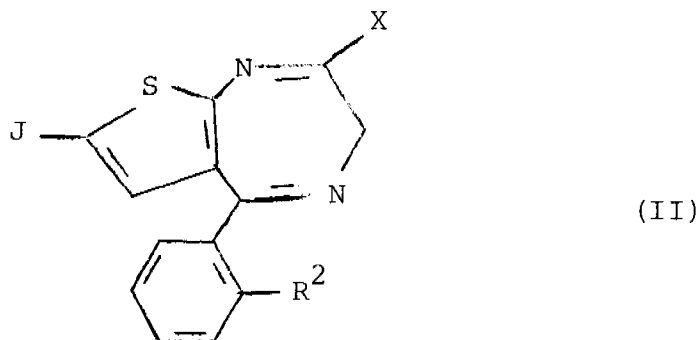
Tässä kaavassa:

R_2 on vety-, kloori- tai bromiatomi ja
 R^3 on kloori- tai bromiatomi, metoksiryhmä, C_3 - C_6 -sykloalkyyli-ryhmä, 5- tai 6-jäseninen, happi-, rikki- tai typpi-atomin sisältävä tyydytetty tai tyydyttämätön rengas, ja mikäli R^2 on vety- tai bromiatomi, myös metyyli-ryhmä.

Uudet yleiskaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden happoadditiosuolat voidaan valmistaa siten, että

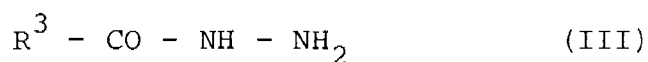
a) sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^3 tarkoittaa samaa kuin edellä lukuunottamatta kloori- tai bromiatomia,

α) kaavan II mukainen yhdiste



jossa

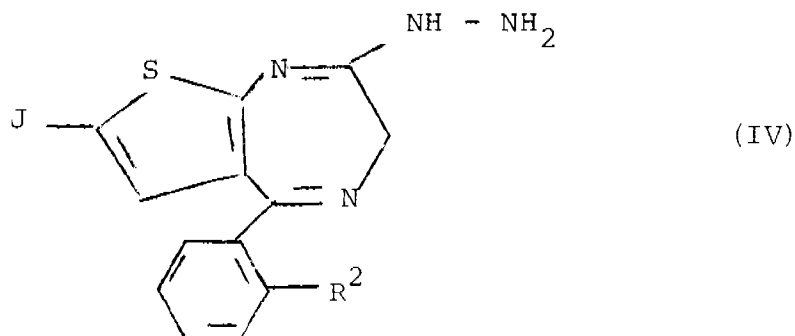
R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja X on HS-, NH_2 -alempi alkoksi- tai alkyylimmerkaptoryhmä tai halogeeniatomi, saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa



jossa

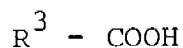
R^3 tarkoittaa samaa kuin kohdassa a) tai

β) kaavan IV mukainen yhdiste,



jossa

R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yleiskaavan V mukaisen hapon

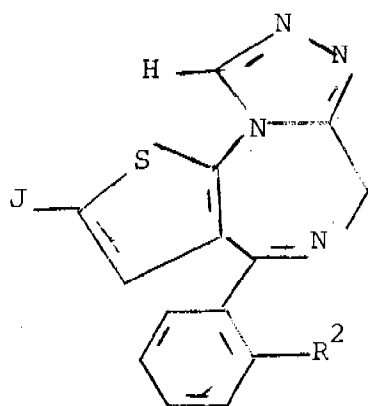


(V)

jossa

R^3 tarkoittaa samaa kuin kohdassa a) tai sen hapon funktionaalisen johdoksen kanssa, tai että

b) sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^3 on kloori- tai bromiatomi tai metoksiryhmä, kloorataan tai bromataan kaavan VI mukainen yhdiste

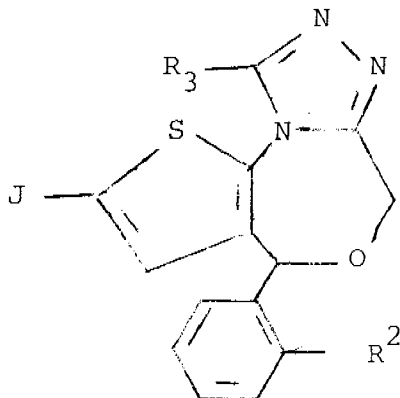


(VI)

jossa

R^2 tarkoittaa samaa kuin edellä, ja haluttaessa tämän jälkeen kloori- tai bromiatomi vaihdetaan metoksiryhmään, tai että

c) yleiskaavan VII mukainen 4,1-oksatsepiini



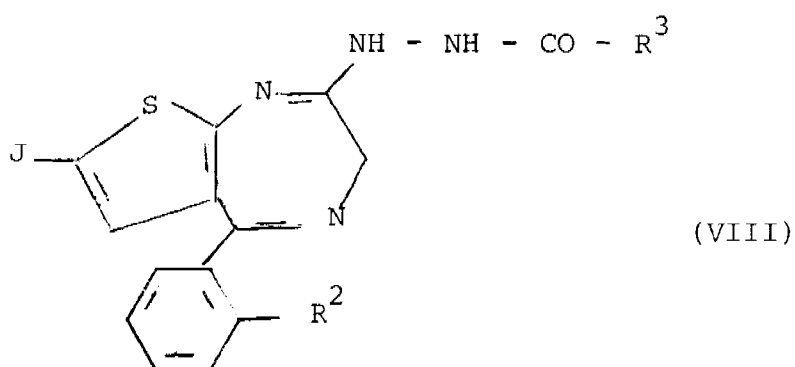
(VII)

jossa

R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä, muunnetaan vastaavaksi tieno/2,3e/triatsole/3,4c/5,6-dihydro-1,4-diatsepiiniksi ja tämä

dehydrataan yleiskaavan I mukaiseksi lopputuotteeksi, ja että haluttaessa menetelmällä a), b) tai c) saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste muunnetaan fysiologisesti vaarattomaksi happoadditiosuolaksi.

Reaktio a, α) voidaan suorittaa lämpötiloissa välillä 100 ja 250°C sekä ilman liuotinta että myös liuottimissa, kuten metanolissa, etanolissa, dioksaanissa, kloroformissa, tetrahydrofuraanissa, bentseenissä, tolueenissa, ksyleenissä tai näiden liuotinten seoksissa, kun mukana on tai ei ole hapanta katalyyttiä (esimerkiksi suolahappo, rikkihappo, fosforihappo, polyfosforihappo, etikkahappo, propionihappo, bentseenisulfonihappo tai tolueenisulfonihappo); reaktio johtaa tavallisesti lopputuotteeseen eristämättä syntyvää, kaavan VIII mukaista välituotetta



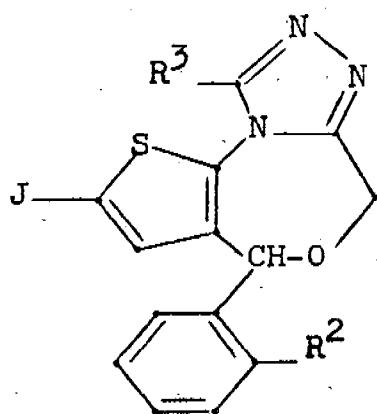
välituote voidaan kuitenkin eristää vaikeuksitta säilyttämällä lievät reaktio-olosuhteet (esimerkiksi huoneen lämpötila). Reaktio a, β) tapahtuu käyttämällä sopivaa etikkahapon funktionaalista johdosta, esimerkiksi kaavan $R^3-C(OR')_3$ mukaista ortoesteriä, kaavan $R^3-C(=NH)-OR'$ mukaista iminoeetteriä, kaavan R^3-COOR'' mukaista esterä (esimerkiksi metyyli-, etyyli- tai nitrofenyyliesteri), kaavan $(R^3-CO)_2O$ mukaista happoanhydridiä tai kaavan $R^3-CO-Hal$ mukaista happohalogenidia. Tällöin R' merkitsee alempaa alkyyliryhmää ja R'' tarkoittaa alifaattisen, aralifaattisen tai aromaattisen alkoholin ryhmää. Iminoeetteri käytetään tavalliseen tapaan suolanaan mineraalihappojen kanssa, esimerkiksi kloorihydraattina.

Reaktio-olosuhteet voidaan valita käytetyn happojohdoksen mukaan. Aivan yleisesti reaktio voidaan suorittaa sekä ilman liuotinta että myös liuotinta käyttämällä (esimerkiksi metanoli, etanoli, kloroformi, tetrahydrofuraani, bentseeni, tolueeni tai näiden liuottimien

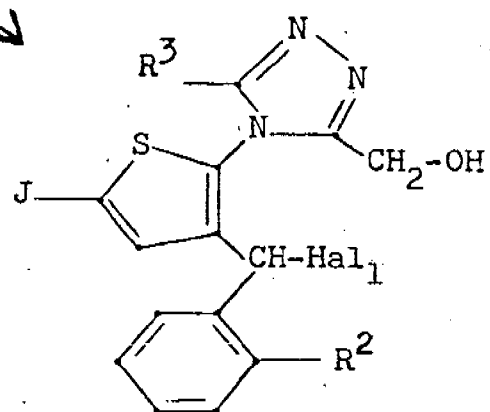
seos (kun mukana on tai ei ole hapanta katalyyttiä (esimerkiksi suolahappo, rikkihappo, fosforihappo, polyfosforihappo, etikkahappo, propionihappo, bentseenisulfonihappo tai tolueenisulfonihappo). Emäksen, esimerkiksi 2-metyyli-imidatsolin, mukanaolo katalyyttinä on myös hyödyllistä. Reaktiolämpötila on välillä 0 ja 300°C, parhaiten 20 ja 180°C.

Sellaisten yleiskaavan I mukaisten lopputuotteiden valmistamiseksi, jossa R^3 on kloori- tai bromiatomi tai metoksiryhmä, menetelmällä b) bromataan tai kloorataan kaavan VI mukainen yhdiste. Halogensointi tapahtuu liuottimissa, kuten hiilitetrakloridissa, kloroformissa, metyleenikloridissa, dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, dimetyyliformamidissa tai sopivassa hiilivedyissä, mahdollisesti kun mukana on tertiääristä orgaanista emästä, kuten pyridiiniä, tai halogeeni-sukkinimidin avulla. Käytetystä lähtöaineesta ja käytetystä menetelmästä riippuen reaktiolämpötila on tässä reaktiossa huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen refluksointilämpötilan välillä. Mahdollisesti voidaan näin saatu 8-halogeeniyhdiste muuntaa vastaavaksi metoksijohdokseksi. Tässä tapauksessa halogeeniyhdiste liuotetaan natriummetylaattiin ja liuosta kuumennetaan refluksoiden.

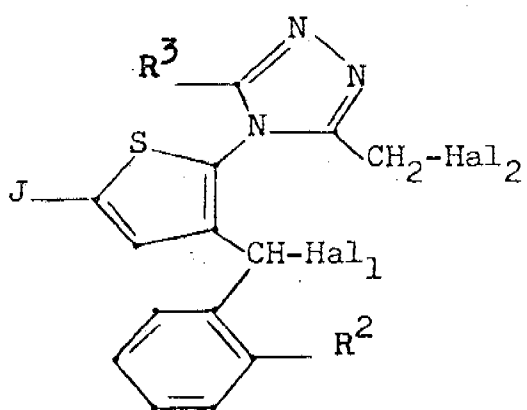
Lähtemällä kaavan VII mukaisesta 8-jodi-6-fenyyli-tieno/2,3f/triatso-
lo/3,4a/4,1-oksatsepiinista saadaan kaavan I mukainen lopputuote seuraavan kaavion mukaisesti



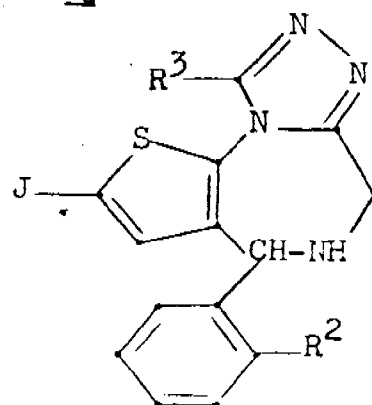
(VII)



(VIIa)



(VIIb)

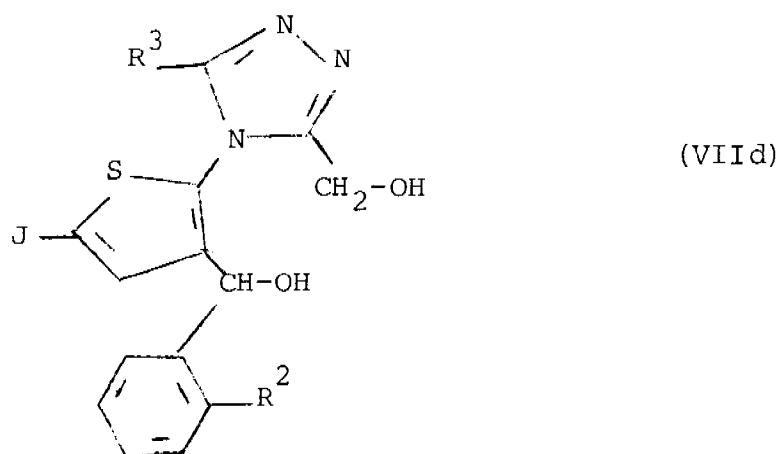


(VIIc)

Tällöin lohkaistaan ensin happiatomista kaavan VII mukainen oksatsepiinirengas käsittelemällä vahvalla suolahapolla tai bromivetyhapolla. Tähän riittää yleensä, että yhdisteen annetaan seistä muutamasta minuutista muutamaan tuntiin huoneen lämpötilassa vahvassa suolahappoisessa tai bromivetyhappoisessa liuoksessa. Tässä reaktiossa muodostunut kaavan VIIa mukaisen yhdisteen hydrohalogenidi uutetaan veteen sekoittumattomalla liuottimella, parhaiten kloorihiilivedyllä, kuten kloroformilla tai metyleenikloridilla, kylmästä reaktioliuoksesta ja -tarkoituksenmukaisesti uuttoliuoksen haihduttamisen jälkeen - siihen lisätään fosfori- tai rikkihalogenidia, kuten tionyylikloridia tai fosforitribromidia. Reaktiolämpötila on tällöin välillä 0 ja 40°C - parhaiten noin 20°C.

Ylimääräisen halogenidin ja mahdollisesti vielä jäljellä olleen liuottimen tislaamisen jälkeen saatetaan jäännös, joka muodostuu kaavan VIIb mukaisesta dihalogenidista, reagoimaan ammoniakin tai ammoniakkia vapauttavien aineiden, kuten urotropiinin kanssa. Reaktiossa ammoniakin kanssa käytetään liuottimena alempia alkoholeja, esimerkiksi metanolia tai etanolia, etyyliasetaattia, dioksaania, tetrahydrofuraania tai inerttejä hiilivetyjä, kuten bentseeniä tai sen homologeja; reaktiossa voidaan käyttää kuitenkin myös nestemäistä ammoniakkia. Reaktiolämpötila on välillä 0°C ja käytetyn liuottimen kiehumispiste; reaktio suoritetaan parhaiten kuitenkin autoklaavissa. Kaavan VIIc mukaista yhdistettä saadaan erinomaisella saannolla.

Kaavan VIIa mukaisen yhdisteen asemesta voidaan reaktio fosfori- tai rikkihalogenidin kanssa suorittaa myös käyttämällä vastaavaa kaavan VIId mukaista dihydroksiyhdistettä. Sitä saadaan kuumentamalla kaavan VII mukaisen yhdisteen vahvasti hapanta liuosta ja se voidaan samalla tavoin uuttaa reaktioliuoksesta kuin kaavan VIIa mukainen yhdiste.



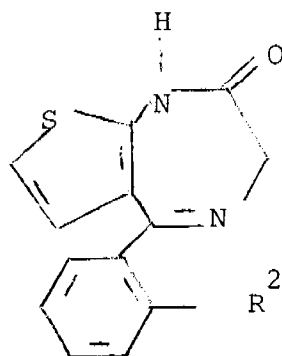
Kaavan VIIc mukaisen yhdisteen dehydraus kaavan I mukaiseksi lopputuotteeksi tapahtuu käyttämällä sopivaa dehydrausainetta, kuten esimerkiksi halogeeneja tai kromin tai mangaanien korkeampien hapetusasteiden yhdisteitä, esimerkiksi kromaattia, bikromaattia tai permanganaattia. Halogeenin kanssa suoritettavan reaktion sopivina liuottimina mainittakoon kloorivedyt, kuten kloroformi tai metyleenikloridi; tarkoituksenmukaisesti lisätään tässä reaktiossa syntyvän halogeenivedyn sitovaa tertiääristä orgaanista emästä, esimerkiksi pyridiiniä.

Kromin tai mangaanin mainituilla yhdisteillä suoritettu hapetus tapahtuu liuottimissa, kuten asetonissa, tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa.

Hapettimen laadusta riippuen on reaktiolämpötila yleensä välillä 0°C ja käytetyn liuottimen kiehumislämpötila.

Haluttaessa voidaan kaava I mukainen lopputuote muuntaa tavalliseen tapaan fysiologisesti vaarattomaksi happoadditiosuolaksi. Suolan muodostukseen sopivia happoja ovat esimerkiksi halogeenivetyhapot, rikkihappo, fosforihappo, typpihappo, sykloheksyyliisulfamiinihappo, sitruunahappo, viinihappo, askorbiinihappo, maleiinihappo, muurahais- happo, salisyylihappo tai metaani- tai tolueenisulfonihappo ja vastaavat.

Kaavan II mukaiset yhdisteet valmistetaan tarkoituksenmukaisesti analogisesti DOS-julkaisussa 2 217 157 kuvattujen yhdisteiden kanssa jodaamalla kaavan IX mukainen tieno-diatsepiin-3-oni



(IX)

siten, että se ensin jodataan tavalliseen tapaan ja saatu jodiyhdiste saatetaan reagoimaan fosforipentasulfidin kanssa liuottimessa, kuten pyridiinissä, dimetyyliformamidissa tai tetrahydrofuraanissa tai sen seoksessa. Tällöin käytetyt lämpötilat voivat olla huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen refluksointilämpötilan välillä. Tällöin saadaan vastaavaa 3-merkaptoyhdistettä, joka, sen jälkeen, kun se on metallointiaineen, kuten natriummetylaatin tai natriumamidin avulla saatettu reagoimaan liuottimessa vastaaviksi suoloiksi, voidaan ilman edeltävää erottamista tavalliseen tapaan muuntaa vastaavaksi metyylimerkaptoyhdisteeksi alkylointiaineilla, esimerkiksi metyylijodidilla.

Yleiskaavan IV mukainen hydratsiinijohdos voidaan valmistaa siten, että kaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan hydratsiinin kanssa. Tämä voi tapahtua jossakin edellä mainitussa liuottimessa, jolloin haluttaessa mukana voi olla jotakin edellä mainittua hapanta katalyyttiä. Lämpötila on tarkoituksenmukaisesti huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen refluksointilämpötilan välillä.

Lähtöyhdiste VII on kuvattu saksalaisessa patenttihakemuksessa P 25 31 769; se voidaan esimerkiksi saada saattamalla sinänsä tunnetulla tavalla 7-jodi-5-fenyyli-tieno/2,3f/oksatsepiini-2-tioni reagoimaan hydratsiinihydraatin ja ortoetikkahappoesterin avulla.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja sen happoadditiosuoloilla on arvokkaita terapeuttisia ominaisuuksia. Erilaisissa farmakologisissa testimenetelmissä sillä on osoittautunut olevan anksiolyyttinen, jännitystä laukaiseva ja sedatiivinen vaikutus ja sitä paitsi voimakas antikonvulsiivinen vaikutus. Sillä on edelleen se ominaisuus, että se vahvistaa huomattavasti imettäväisillä rehun kulutusta. Huomionarvoinen on sen erittäin vähäinen toksisuus.

Yksittäisannos on 0,05 - 50, parhaiten 0,1 - 25 mg (oraalisesti ja päiväannos 5 - 150 mg.

Keksinnön mukaisesti saatua yhdistettä voidaan käyttää joko yksinään tai yhdistelmänä muiden keksinnön mukaisten tehoaineiden, mahdollisesti myös yhdistelmänä muiden farmakologisesti aktiivisten aineiden, kuten spasmolyyttien tai β -reseptorisalpaajien kanssa. Sopivia käyttömuotoja ovat esimerkiksi tabletit, kapselit, puikot, liuokset, mehut, emulsiot tai dispergoitavat jauheet. Vastaavia tabletteja voidaan valmistaa esimerkiksi sekoittamalla tehoaine tai tehoaineet tunnettujen apuaineiden, esimerkiksi inerttien laimentimien, kuten kalsiumkarbonaatin, kalsiumfosfaatin tai maitosokerin kanssa, tehostusaineiden, kuten maissitärkkelyksen tai algiinihapon kanssa, sideaineiden, kuten tärkkelyksen tai gelatiinin kanssa, voiteluaineiden, kuten magnesiumstearaatin tai talkin kanssa ja/tai aineitten kanssa, joilla saadaan aikaan kesto vaikutus, kuten karboksipolymetyyleeni, karboksimeetyyliselluloosa, selluloosa-asetaatit, talaatti tai polyvinyyliasetaatit. Tablettilit voivat koostua myös useammista kerroksista.

Vastaavasti voidaan lääkerakeet valmistaa päällystämällä analogisesti tablettien kanssa valmistetut ytimet lääkerakeiden päällystyksessä tavanomaisesti käytetyillä aineilla, esimerkiksi kollidonilla tai sellakalla, arabikumilla, talkilla, titaanidioksidilla tai sokerilla. Kestovaikutuksen aikaansaamiseksi tai jotta vältettäisiin yhteensopimattomuus, voi ydin muodostua myös useammista kerroksista. Sitä paitsi vi myös lääkerakeen kuori koostua useammasta kerroksesta kesto vaikutuksen aikaansaamiseksi, jolloin voidaan käyttää edellä tablettien yhteydessä mainittuja apuaineita.

Keksinnön mukaisten tehoaineiden tai tehoaineyhdistelmien mehut voivat sisältää lisäksi makeutinta, kuten sakariinia, sykলামaatteja, glyseriiniä tai sokeria sekä makua parantavaa ainetta, esimerkiksi aromiaineita, kuten vanilliinia tai appelsiiniuutetta. Ne voivat sisältää sitä paitsi suspendoinnin apuaineita tai sakeuttimia, kuten natriumkarboksimeetyyliselluloosaa, kostutusainetta, esimerkiksi rasva-alkoholien kondensaatiotuotteita etyleenioksidin kanssa, tai suoja-aineita, kuten p-hydroksibentsoaattia.

Injektioliuokset valmistetaan tavalliseen tapaan, esimerkiksi lisäämällä säilytysaineita, kuten p-hydroksibentsoaatteja, tai stabiloin-

tiaineita, kuten etyleenidiamiinitetraetikkahapon alkalisuoloja, ja täytetään injektiopulloihin tai ampulleihin.

Yhtä tai useampaa tehoainetta tai tehoaineyhdistelmää sisältävät kapselit voidaan valmistaa esimerkiksi siten, että tehoaine sekoitetaan inerttien kantoaineiden, kuten maitosokerin tai sorbiitin kanssa ja kapseloidaan gelatiinikapseleihin.

Sopivat puikot voidaan valmistaa esimerkiksi sekoittamalla tähän tarkoitukseen käytettyjen kantoaineiden, kuten neutraalirasvojen tai polyetyleeniglykolin tai sen johdosten kanssa.

Esimerkki 1

8-jodi-1-sykloheksyyli-6-o-kloorifenyyli-4H-s-traitsolo/3,4c/tieno-2,3e/1,4-diatsepiini

5,1 g = 10 millimoolia 8-jodi-6-(o-kloorifenyyli)-1-sykloheksyyli-tieno/2,3f/traitsolo/3,4a/4,1-oksatsepiinia, sulamispiste 217 - 219°C, liuotetaan 200 ml:aan väkevää bromivetyhappoa sekoittamalla 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Liuos kaadetaan 400 ml:aan jäävettä, neutraloidaan ammoniakilla, ravistellaan metyleenikloridin kanssa ja pestään tämän jälkeen vedellä. Saadaan 5,2 g = 88 % teoreettisesta /1-jodi-2(-5sykloheksyyli-3-hydroksimetyyli-triatsolyyli-4)-tenyyli/-o-kloorifenyyli-bromimetaania, joka enempää puhdistamatta liuotetaan 200 ml:aan metyleenikloridia ja jota keitetään 30 minuuttia refluksoiden 90 ml:n kanssa tionyylikloridia. Tämän jälkeen reaktioseos pestään jäävedellä ja laimealla ammoniakilla. Kuivaamisen ja haihduttamisen jälkeen jäännöstä hierretään isopropyylieetterin kanssa ja raakatuote erotetaan imulla. Tämä liuoetaan 200 ml:aan metanolia ja lisätään niin kauan kaasumaista ammoniakkia, kunnes paine pysyy vakiona 5 aty. Tämän jälkeen kuumennetaan 30 minuuttia 40°C:ssa, liuos suodatetaan piihappomaan läpi ja haihdutetaan. Tuote puhdistetaan pylväskromatograafisesti. Saadaan 3,9 g = 87 % teoreettisesta 8-jodi-5,6-dihydro-6-o-kloorifenyyli-1-sykloheksyyli-tieno/2,3e/traitsolo-3,4c)1,4-diatsepiinia, joka liuotetaan 200 ml:-an asetonia. Sen jälkeen sekoitetaan yhdessä 1 g:n kanssa jauhattua kaliumpermanganaattia 20 tuntia huoneen lämpötilassa. Ruskokivi erotetaan imulla, liuos haihdutetaan ja jäännös kiteytetään eetterillä.

Saanto: 3,5 g = 92 % teoreettisesta, sp. 233 - 235°C.

Lähtötuotteena käytetty 8-jodi-6-(o-kloorifenyyli)-1-sykloheksyyli-teino/2,3f/triatsolo/3,4a/4,1-oksatsepiini voidaan valmistaa seuraavasti:

a) 7-jodi-5-(o-kloorifenyyli)-tieno/2,3f/oksatsepin-2-oni

1,35 g = 48 millimoolia 5-(o-kloorifenyyli)-tieno/2,3f/oksatsepin-2-onia liuotetaan 500 ml:aan kloroformia. Liuokseen lisätään huoneen lämpötilassa sekoittaen 13 g jodia ja 8,8 g HgO (punaista) (10 - 15 minuuttia). 80-minuuttisen sekoittamisen jälkeen reaktioseos imetään piimaan läpi ja pestään natriumbikarbonaattiliuoksella ja sen jälkeen natriumtiosulfaattiliuoksella. Kuivattu kloroformifaasi haihdutetaan ja jäännös kiteytetään. Kiteet, joista liuotin on poistettu, pestään pienellä määrällä metyleenikloridia. Saadaan 15 g = 77 % teoreettisesta otsikkoyhdistettä, sp. 230 - 232°C.

b) 7-jodi-5-(o-kloorifenyyli)-tieno/2,3f/oksatsepin-2-tioni

15 g = 37 millimoolia oksatsepin-2-onia suspendoidaan 80 ml:aan diglyymiä, lisätään 6,6 g P₂S₅ ja 6 g NaHCO₃, minkä jälkeen lämmitetään noin 5 minuuttia 55°C:ssa. Tämän jälkeen reaktioseos kaadetaan 200 ml:aan vettä, sakka erotetaan suodattamalla, pestään vedellä neutraaliksi ja kuivataan 50°C:ssa tyhjiössä. Saanto: 14 g = 90 % teoreettisesta otsikkoyhdistettä, sp. 145°C (hajoo).

c) 8-jodi-6-(o-kloorifenyyli)-1-sykloheksyyli-tieno/2,3f/triatsolo/3,4a/4,1-oksatsepiini

2,1 g = 5 millimoolia tionia liuotetaan 40 ml:aan tetrahydrofuraania ja siihen lisätään 0,5 ml hydratsiinihydraattia. Muutaman minuutin kuluttua reaktio on tapahtunut loppuun ja liuotin haihdutetaan tyhjiössä. Jäännös otetaan metyleenikloridiin, pestään vedellä, kuivattu liuos haihdutetaan uudelleen ja reaktioseosta, 20 ml etanolia ja 20 ml sykloheksaanikarboksyylisäilykseen kuumennetaan refluksoiden 30 minuuttia. Erotetaan imulla, liuos haihdutetaan ja kiteytetään eetterillä.

Saanto: 2,0 g = 77 % teoreettisesta otsikkoyhdistettä, sp. 217 - 219°C.

Esimerkki 2

8-jodi-1-sykloheksyyli-6-o-kloorifenyyli-4H-s-triaatsolo/3,4c/tieno-
/2,3e/1,4-diatsepiini

5,5 g 7-jodi-5-(o-kloorifenyyli)-3H/2,3e/tieno-1,4-diatsepiini-2-tionia, 120 ml tetrahydrofuraania ja 2,3 g hydratsiinihydraattia sekoitetaan 1 tunti huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen saostuneet kiteet erotetaan tyhjiössä imulla ja kiteytetään uudelleen eetteristä.

Saadaan 4,8 g = 96 % teoreettisesta 7-jodi-5-(o-kloorifenyyli)-2-hydratsino-3H/2,3e/tieno-1,4-diatsepiinia, sp. 145°C (hajoaa).

4,8 g hydratsinoyhdistettä, 50 ml absoluuttista alkoholia ja 30 ml sykloheksaanikarboksyylihappoetyyliesteriä sekoitetaan 2 tuntia refluksoiden, reaktioseos haihdutetaan tyhjiössä, jäännös eluoidaan silikageelin läpi 5 % metanolia sisältävällä metyleenikloridilla ja kiteytetään uudelleen asetonitriilistä.

Saadaan 5,3 g = 91,3 % teoreettisesta otsikkoyhdistettä, sp. 233 - 235°C.

Lähtöyhdiste saatiin seuraavasti:

a) 5 g 5-(o-kloorifenyyli)-3H/2,3e/tieno-1,4-diatsepiini-2-onia suspendoidaan 200 ml:aan kloroformia ja lisätään vuorotellen yhteensä 3,3 g HgO ja 4,9 g jodia. Sekoitetaan 15 minuuttia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen saostuneet kiteet erotetaan imulla ja pestään natriumbikarbonaatilla ja natriumtiosulfaatilla, kunnes reaktio on neutraali. Haihduttamisen ja jäännöksen alkoholista uudelleenki-
teyttämisen jälkeen saadaan 6,4 g = 87,7 % teoreettisesta 7-jodi-5-(o-kloorifenyyli)-3H/2,3e/tieno-1,4-diatsepiini-2-onia, sp. 222 - 224°C.

b) 6,4 g 7-jodiyhdistettä ja 6,2 g P₂S₅ sekoitetaan 100 ml:ssa pyridiiniä 4 tuntia 70 - 80°C:ssa. Tämän jälkeen reaktioseos haihdutetaan 200 ml:lla natriumkloridiliuosta ja jäällä. Saadut kiteet pestään eetterillä. Saadaan 6,1 g = 92,4 % teoreettisesta 7-jodi-5-(o-kloorifenyyli)-3H/2,3e/tieno-1,4-diatsepiini-2-tionia, sp. 202°C.

Esimerkkien 1 ja 2 mukaisesti valmistettiin seuraavat lopputuotteet:

Esimerkki	R ²	R ³	sp. °C
3	Cl		228 - 230
4	Cl	H	218 - 220
5	Cl	Br	225 - 226
6	Cl	Cl	222 - 224
7	Cl		220 - 222
8	Cl		223 - 225
9	Cl	-OCH ₃	201 - 203
10	Cl		160 (haj.)
11	Br	CH ₃	231 - 233
12	H	CH ₃	250 - 251

Formulointiesimerkita) Lääkerakeet

1 lääkerakeen ydin sisältää:

Keksinnön mukainen tehoaine	1,0 mg
Maitosokeri	28,5 mg
Maissitärkkelys	19,0 mg
Gelatiini	1,0 mg
Magnesiumstearaatti	<u>0,5 mg</u>
	50,0 mg

Valmistus:

Tehoaineen, maitosokerin ja maissitärkkelyksen seos granuloidaan yhdessä 10-prosenttisen vesipitoisen gelatiiniliuoksen kanssa seulan läpi, jonka reiän koko on 1 mm, kuivataan 40°C:ssa ja seulotaan vielä kerran seulan läpi. Näin saatu granulaatti sekoitetaan magnesiumstearaatin kanssa ja puristetaan. Näin saadut ytimet päällystetään tavalliseen tapaan kuorella, joka muodostetaan sokerin, titaanidioksidin, talkin ja arabikumin vesisuspension avulla. Valmiit lääkerakeet liuotetaan mehiläisvahalla.

Lääkerakeen loppupaino: 100 mg.

b) Tabletit

Keksinnön mukainen tehoaine	0,5 mg
Maitosokeri	50,0 mg
Maissitärkkelys	43,5 mg
Liukeneva tärkkelys	5,0 mg
Magnesiumstearaatti	<u>1,0 mg</u>
	100,0 mg

Valmistus:

Tehoaine ja magnesiumstearaatti granuloidaan vedessä liukenevan tärkkelyksen vesiliuoksen kanssa, granulaatti kuivataan ja sekoitetaan hyvin maitosokerin ja maissitärkkelyksen kanssa. Tämän jälkeen seos puristetaan 100 mg painaviksi tableteiksi, jotka kaikki sisältävät 0,5 mg tehoainetta.

c) Lääkepuikot

1 puikko sisältää:

Keksinnön mukainen tehoaine

5,0 mg

Puikkomassa

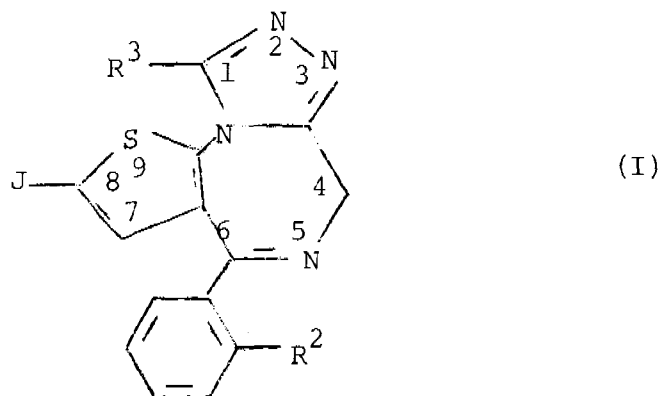
1695,0 mg

Valmistus:

Hienoksi jauhettu aine sekoitetaan uppohomogenisaattorin avulla sulatettuun ja 40°C:een jäädytettyyn puikkomassaan. Massa valetaan 35°C:ssa hieman esijäädytettyihin muotteihin.

Patenttivaatimukset

1. Uudet yleiskaavan I mukaiset 1-substituoidut 8-jodi-6-fenyyli-4H-s-triatsolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diatsepiinit



jossa

R^2 on vety-, kloori- tai bromiatomi,

R^3 on kloori- tai bromiatomi, metoksiryhmä, C_3 - C_6 -sykloalkyyli-ryhmä, 5- tai 6-jäseninen, happi-, rikki- tai typpi-atomin sisältävä tyydytetty tai tyydyttämätön rengas, ja mikäli R^2 on vetyatomi tai bromiatomi, myös metyyli-ryhmä, sekä niiden fysiologisesti sopivat happoadditiosuolat.

2. 8-jodi-6-(o-kloorifenyyli)-1-sykloheksyyli-4H-s-triatsolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diatsepiini ja sen fysiologisesti sopivat happoadditiosuolat.

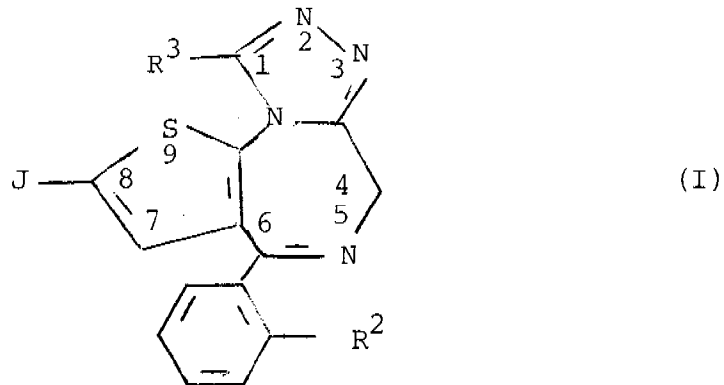
3. 8-jodi-6-(o-kloorifenyyli)-1-tetrahydropyranyyli-(4)-4H-s-triatsolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diatsepiini ja sen fysiologisesti sopivat happoadditiosuolat.

4. 8-jodi-6-(o-bromifenyyli)-1-metyyli-4H-s-triatsolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diatsepiini ja sen fysiologisesti sopivat happoadditiosuolat.

5. 8-jodi-6-(o-kloorifenyyli)-1-bromi-4H-s-triatsolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diatsepiini ja sen fysiologisesti sopivat happoadditiosuolat.

6. 8-jodi-6-(o-kloorifenylyli)-1-metoksi-4H-s-traitso/3,4c/tieno-/2,3e/1,4-diatsepiini ja sen fysiologisesti sopivat happoadditiosuolat.

7. Yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden ja sen fysiologisesti sopivien happoadditiosuolojen valmistusmenetelmä



jossa

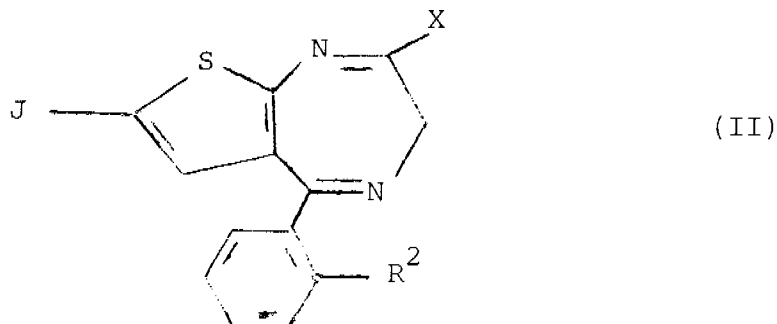
R^2 on vety-, kloori- tai bromiatomi,

R^3 on kloori- tai bromiatomi, metoksiryhmä, C_3 - C_6 -sykloalkyyli-ryhmä, 5- tai 6-jäseninen, happi-, rikki- tai typpi-atomin sisältävä tyydytetty tai tyydyttämätön rengas, ja mikäli R^2 on vety- tai bromiatomi, myös metyyli-ryhmä, t u n n e t t u siitä, että

(a) sellaista kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,

joissa R^3 tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa I lukuunottamatta kloori- tai bromiatomia,

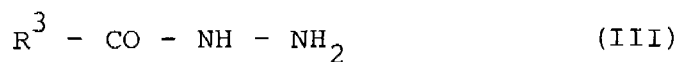
a) kaavan II mukainen yhdiste



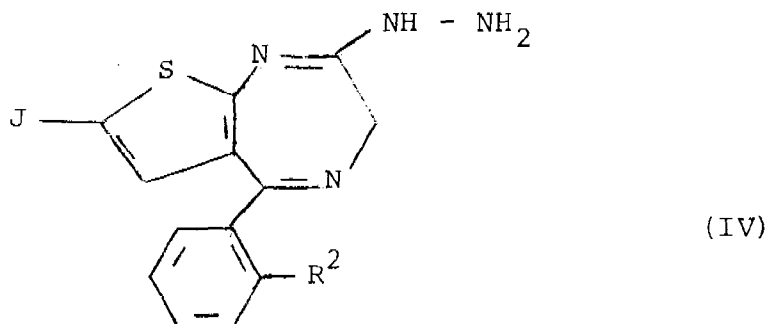
jossa

R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja

X on HS-, NH_2 -, alempi alkoksi- tai alkyyli-merkaptoryhmä tai halogeeniatomi, saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa



jossa R^3 tarkoittaa samaa kuin kohdassa a), tai
 β) kaavan IV mukainen yhdiste



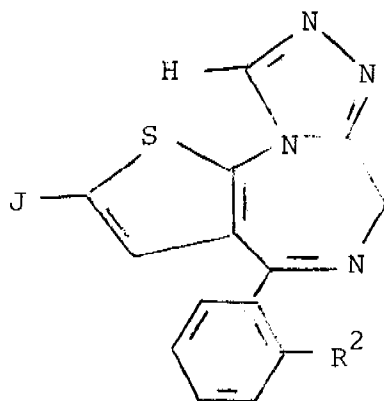
jossa
 R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan
 yleiskaavan V mukaisen hapon



jossa
 R^3 tarkoittaa samaa kuin kohdassa a), tai tämän hapon funktionaalisen
 johdoksen kanssa, jonka kaava on



joissa
 R^3 tarkoittaa samaa kuin edellä,
 R' on alempi alkyyli-ryhmä ja
 R'' on alifaattisen, aralifaattisen tai aromaattisen alkoholin ryhmä,
 tai että
 b) sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa
 R^3 on kloori- tai bromiatomi tai metoksiryhmä, kloorataan tai bromaa-
 taan kaavan VI mukainen yhdiste

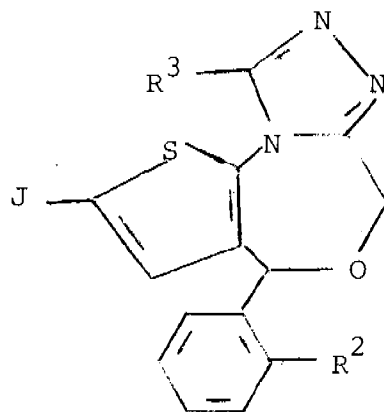


(VI)

jossa

R^2 tarkoittaa samaa kuin edellä, ja haluttaessa tämän jälkeen vaihdetaan kloori- tai bromiatomi metoksiryhmään, tai että

c) yleiskaavan VII mukainen 4,1-oksatsepiini



(VII)

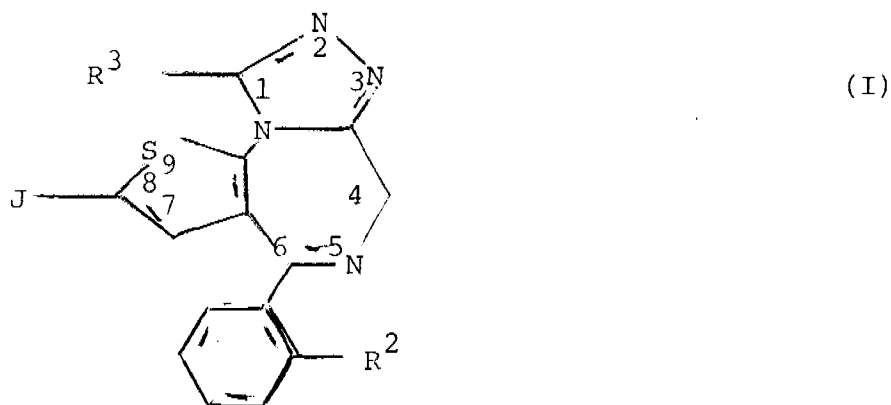
jossa

R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä, muunnetaan vastaavaksi tieno/2,3e/triatso/3,4c/5,6-dihydro-1,4-diatsepiiniksi ja tämä dehydrataan yleiskaavan I mukaiseksi lopputuotteeksi, ja että mahdollisesti menetelmällä a), b) tai c) saatu kaavan I mukainen yhdiste muunnetaan fysiologisesti vaarattomaksi happoadditiosuolaksi.

8. Farmaseuttiset valmisteet, t u n n e t t u siitä, että ne sisältävät tehoaineena yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä yhdistelmänä tavomaisten apu- ja/tai kantoaineiden kanssa.

Patentkrav

1. Nya 1-substituerade 8-jod-6-fenyl-4H-s-triazolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diazepiner med den allmänna formeln I



där

R^2 avser väte-, klor- eller bromatomen,

R^3 avser klor- eller bromatomen, metoxigruppen, C_3 - C_6 cykloakylgruppen, en syre-, svavel- eller kväveatomen innehållande mättad eller omättad ring med 5 eller 6 leder, och om R^2 avser väteatomen eller bromatomen, också metylgruppen, samt deras fysiologiskt passande syra-additiosalter.

2. 8-jod-6-(o-klorfenyl)-1-cyklohexyl-4H-s-triazolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diazepin och dess fysiologiskt passande syra-additiosalter.

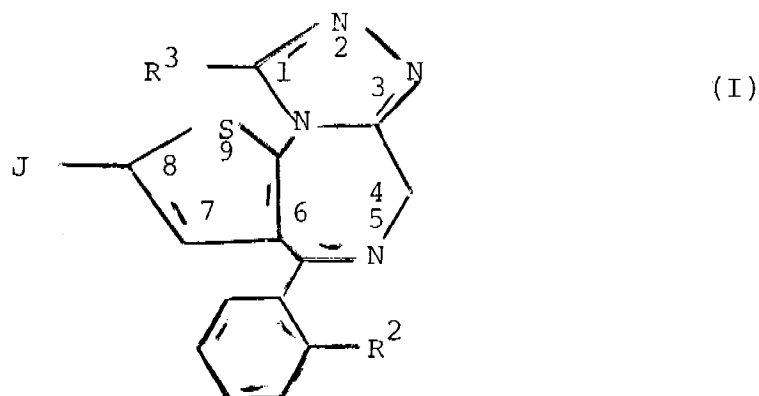
3. 8-jod-6-(o-klorfenyl)-1-tetrahydropyranyl-(4)-4H-s-triazolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4 diazepin och dess fysiologiskt passande syra-additiosalter.

4. 8-jod-6-(o-bromfenyl)-1-metyl-4H-s-triazolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diazepin och dess fysiologiskt passande syra-additiosalter.

5. 8-jod-6-(o-klorfenyl)-1-brom-4H-s-triazolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diazepin och dess fysiologiskt passande syra-additiosalter.

6. 8-jod-6-(o-klorfenyl)-1-metoxi-4H-s-triazolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4 diazepin och dess fysiologiskt passande syra-additiosalter.

7. Förfarande för framställning av föreningar med den allmänna formeln I och dess fysiologiskt passande syra-additiosalter

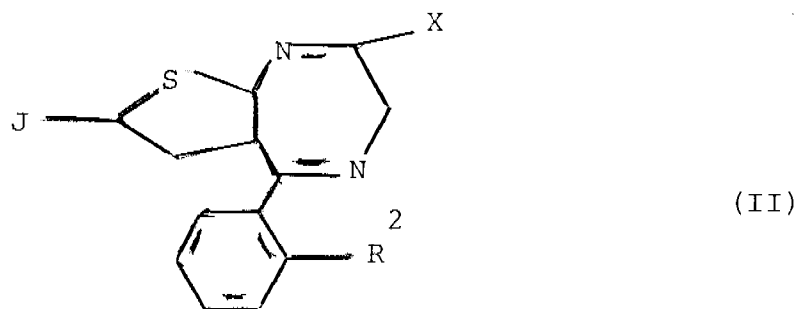


där

R^2 avser väte-, klor- eller bromatomen,

R^3 avser klor- eller bromatomen, metoxigruppen, C_3-C_6 -cykloalkylgruppen, en syre-, svavel- eller kväveatomen innehållande mättad eller omättad ring med 5 eller 6 leder, och om R^2 avser väteatomen eller bromatomen, också metylgruppen, k ä n n e t e c k n a t d ä r a v, att

- (a) för framställning av sådana föreningar med formeln I, där R^3 avser detsamma som i patentkravet 1 oavsett klor- eller bromatomen,
 α) föreningen med formeln II



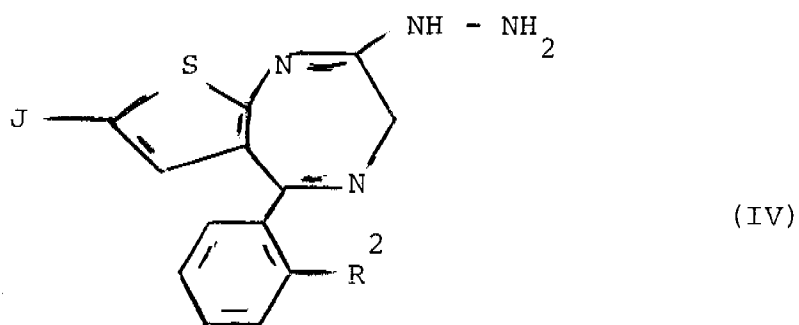
där R^1 och R^2 avser detsamma som förut, och

X avser en HS-, NH_2 -, lägre alkoxi- eller alkylmerkaptogrupp eller halogenatomen, bringas att reagera med föreningen med formeln III



där R^3 avser detsamma som i punkten a), eller

- β) föreningen med formeln IV



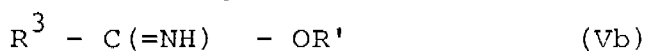
där

R^1 och R^2 avser detsamma som förut, bringas att reagera med syran med den allmänna formeln



där

R^3 avser detsamma som i punkten a), eller med den här syrans funktionala derivat med formeln:



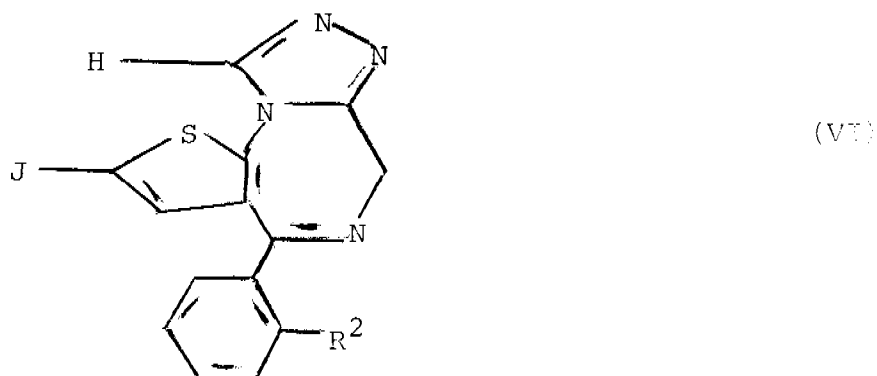
där

R^3 avser detsamma som förut,

R' avser en lägre alkylgrupp, och

R'' avser gruppen av alifatisk, aralifatisk eller aromatisk alkohol, eller att

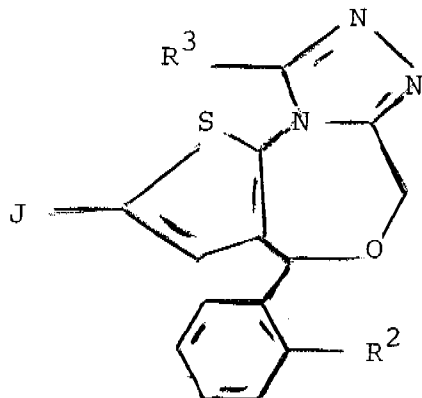
(b) för framställning av sådana föreningar med formeln I, där R^3 avser klor- eller bromatomen eller metoxigruppen, kloras eller bromas föreningen med formeln VI



där

R^2 avser detsamma som förut, och vid behov härefter växlas klor- eller bromatomen med metoxigruppen, eller att

(c) 4,1 oxazepinen med den allmänna formeln VII



(VII)

där

R^2 och R^3 avser detsamma som förut, transformeras till motsvarande tieno/2,3e/triazolo 3,4c- dihydro-1,4-diazepin och denna dehydreras till den slutliga produkten med den allmänna formeln I, och att föreningen, med formeln I, som möjligt erhållits medels förfarande a), b) eller c), transformeras till fysiologiskt ofarligt syra-additosalt.

8. Farmaceutiska produkter, k ä n n e t e c k n a t d ä r a v, att de innehåller som effektämne föreningar med den allmänna formeln I som kombinationen med sedovanliga hjälp- och/eller bärämnen.

L.9

Hak. n:o 780156

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utlägg-
nings- och patentskrifter:

Suomi - Finland

58129 U L 602 D 495/14

Iso-Britannia - Storbritannien

Norja - Norge

Ranska - Frankrike

Ruotsi - Sverige

Saksa - BRD - Tyskland

2221623 U L 602 D 63/18 2405682 U L 602 D 63/18

Sveitsi - Schweiz

2435041, 2445430, 2460776, 2503235 L 602 D 495/14

Tanska - Danmark

USA

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksaal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Op

Allekirjoitus