



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 293 587 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 495/22 C 07 D 243:00
C 07 D 495/14 C 07 D 333:00
A 61 K 31/55 C 07 D 207:00
C 07 D 249:00

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 334 044 6
(31) 275460/88
29/068/88
318016/88
331622/88

(22) 30. 10. 89
(32) 31. 10. 88
24. 11. 88
16. 12. 88
28. 12. 88

(44) 05.09.91
(33) JP

(71) siehe (73)

(72) Okano, Kazuo; Miyazawa, Shuhei; Clark, Richard St. J.; Abe, Shinya; Kawahara, Tetsuya; Shimomura, Naoyuki; Asano, Osamu; Yoshimura, Hiroyuki; Miyamoto, Mitsuaki; Sakuma, Yoshinori; Auramoto, Kenzo; Obaishi, Hiroshi; Harada, Koukichi; Tsunoda, Hajime; Kataiama, Satoshi; Yamada, Kouji; Souda, Shigeru; Machida, Yoshimasa; Katayama, Kouichi; Yamatsu, Isao, JP

(73) EISAI CO., Ltd., Tokyo, JP

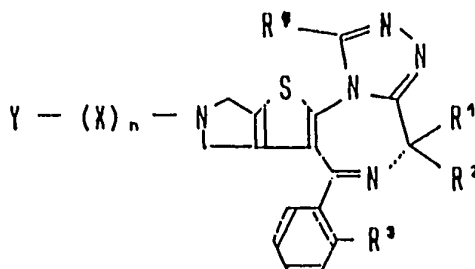
(74) Patentanwälte Felke u. Walter, Am Stadtpark 2-3, O - 1156 Berlin, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von Triazol-1,4-diazepinverbindungen

(55) Triazol-1,4-diazepine; Blutplättchenhemmung;
Blutplättchenaktivierungsfaktor; Asthma; Hepatitis;
Antiallergika

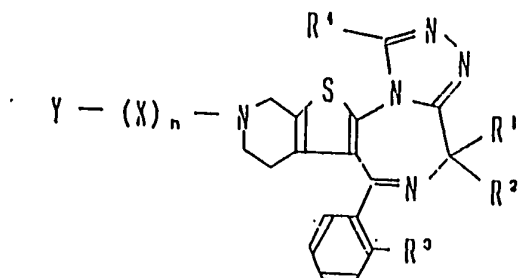
(57) Die Erfindung betrifft neue

Triazol-1,4-diazepinverbindungen der unten angegebenen
Formel und pharmakologisch zulässige Salze dieser. Sie
sind auf dem Gebiet der Pharmazie, insbesondere bei
Allergiekrankheiten, von Nutzen. In der Formel ist R¹ und R²
Wasserstoff oder ein Alkyl, R³ ist Wasserstoff oder ein
Halogen, R⁴ ist Wasserstoff oder ein Alkyl, X ist -OCO-,
NHCO-, -CO- oder eine andere Gruppe und Y Cycloalkyl,
Cycloalkylalkyl, ein Alkyl oder eine andere Gruppe.
Formel



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Triazol-1,4-diazepin-Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie deren pharmakologisch annehmbare Salze



wobei R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe darstellen; R^3 ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom ist; R^4 ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe ist; X folgendes repräsentiert

- (a) eine Gruppe der Formel -O-C(=O)- ,
- (b) eine Gruppe der Formel $\text{-N(R}^5\text{)-C(=O)-}$, wobei R^5 ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe darstellt,
- (c) eine Gruppe der Formel -C(=O)- ,
- (d) eine Gruppe der Formel $\text{-O-P(=O)(OR}^6\text{)-}$, (wobei R^6 eine niedere Alkylgruppe ist),
- (e) eine Gruppe der Formel $\text{-S(=O)}_2\text{-}$;

n eine ganze Zahl, 0 oder 1, ist;
und Y folgendes repräsentiert

- (1) eine Cycloalkylgruppe, die (einen) Substituenten haben kann,
- (2) ein Cycloalkylalkyl,
- (3) eine Alkylgruppe,

- (4) eine Gruppe der Formel $\text{CH}_3\text{-C(R}^7\text{)(CN)-(CH}_2\text{)}_r\text{-}$, worin R^7 Wasserstoff oder Methyl ist und r Null, 1 oder 2 ist,

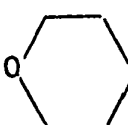
- (5) eine Gruppe der Formel $\text{NC-(CH}_2\text{)}_p\text{-}$ (worin p eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist),
- (6) eine Gruppe der Formel $\text{A-(CH}_2\text{)}_q\text{-}$, wobei A eine Pyridylgruppe, eine Pyranylgruppe oder eine Morpholin(o)gruppe sein kann und q eine ganze Zahl von 0 bis 6 ist,
- (7) eine Alkynylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, worin eine Phenylgruppe oder eine Cycloalkylgruppe an ein beliebiges Kohlenstoffatom gebunden ist,

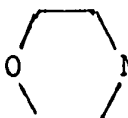
- (8) eine Gruppe der Formel $\text{NC-C}_6\text{H}_4\text{-R}^8$
-

(9) eine Gruppe der Formel $R^9 > N-SO_2-B-$,

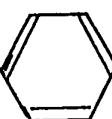
(worin R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe, eine Pyridylmethylgruppe oder eine Cycloalkylgruppe darstellen oder worin R^8 und R^9 mit einem Stickstoffatom verbunden sein können und einen Ring bilden und B eine Phenylengruppe oder eine niedere Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt),

(10) eine Gruppe der Formel $CH \equiv C-CH_2-N$  - ,

(11) eine Gruppe der Formel  $N-CH_2-NH-C(=O)-O-CH_2-C \equiv C-CH_2-$,

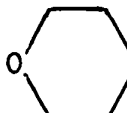
(12) eine Gruppe der Formel  $N-C(=O)-O-CH_2-C \equiv C-CH_2-$

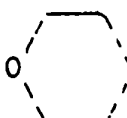
(13) eine Gruppe der Formel  $-CH=CH-$

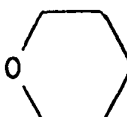
(14) eine Gruppe der Formel  $-C \equiv C-$

(15) eine niedere Alkylgruppe oder

(16) eine Cycloalkylalkenylgruppe,

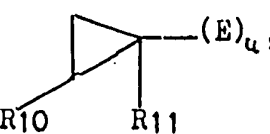
(17)  $-O-(CH_2)_s-$, worin s 1 oder 2 ist,

(18)  $-(CH_2)_t-$, worin t 1 oder 2 ist,

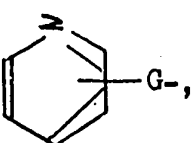
(19)  $=CH-$,

(20) ein Arylalkyl,

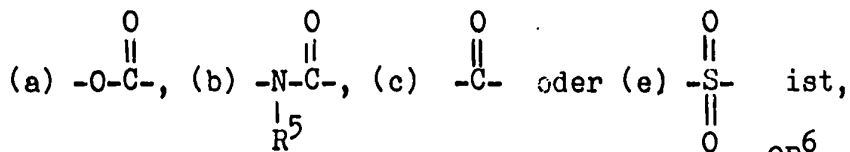
(21) ein Arylalkenyl,

(22)  $-(E)_u$, wobei R10 Wasserstoff oder Phenyl ist,

R11 Wasserstoff oder ein niederes Alkyl ist, E ein Alkenylen und u Null oder 1 ist, oder

(23)  $-G-$, wobei G ein Alkenylen oder $-J-(CH_2)_k-$ ist, wobei J Sauerstoff oder Schwefel ist, k Null, 1 oder 2 ist, vorausgesetzt, daß

Y eine Gruppe ist, die aus (1) bis (14) ausgewählt wird, wenn X



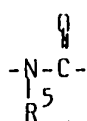
und Y eine Gruppe aus (15) ist, wenn X (d) $\text{-O-P(=O)(OR}^6\text{)-}$ ist,

und daß Y eine Alkynylgruppe gemäß (3) ist, wenn $n = 0$ ist, dadurch gekennzeichnet, daß

A) zur Herstellung von Verbindungen, worin X der Gruppe (a)



oder der Gruppe (b)



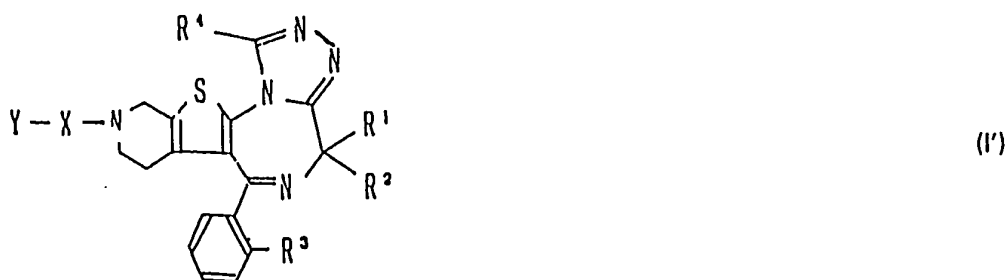
entspricht und $n = 1$ ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



mit einer Verbindung der Formel (III)



kondensiert wird, wobei eine Verbindung der Formel (I')



erhalten wird; oder

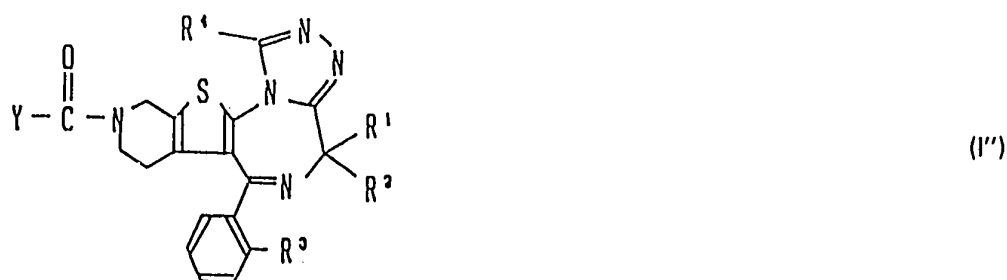
B) zur Herstellung von Verbindungen, worin X der Gruppe



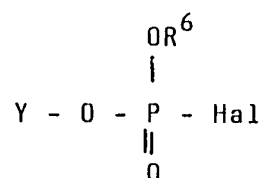
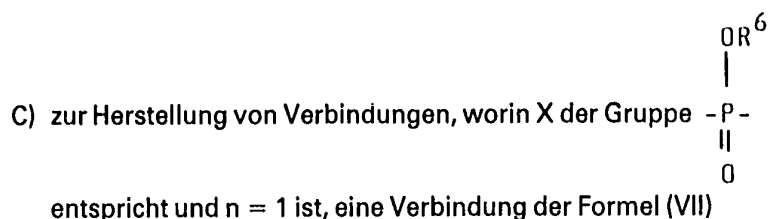
entspricht und $n = 1$ ist, eine Verbindung der Formel (VI)



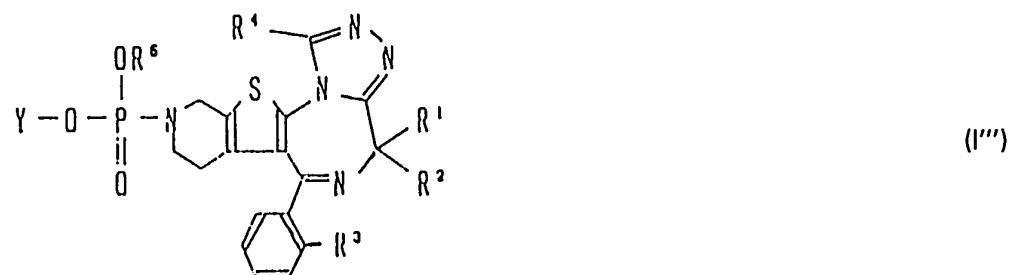
oder ihr reaktives Säurederivat mit einer Verbindung der Formel (III) kondensiert wird, um zu einer Verbindung der Formel (I'')



zu gelangen; oder



mit einer Verbindung der Formel (III) umgesetzt wird, um zu einer Verbindung der Formel (I''')



zu gelangen; oder

D) zur Herstellung von Verbindungen, worin n = 0 ist, eine Verbindung der Formel (VIII)



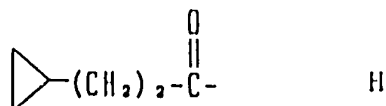
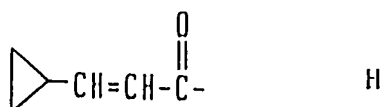
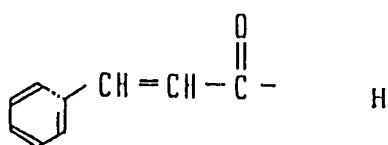
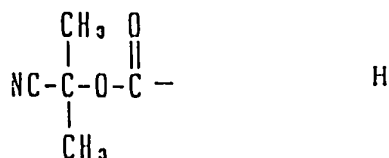
mit einer Verbindung der Formel (III) umgesetzt wird, um zu einer Verbindung der Formel (I''')

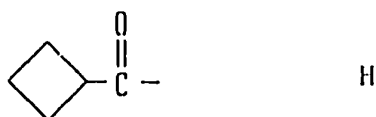
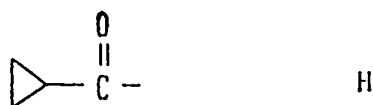
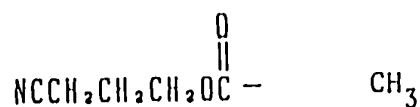
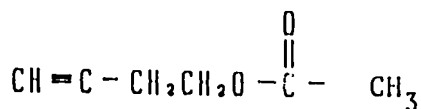
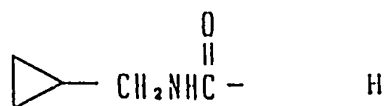


zu gelangen, und gegebenenfalls, die erhaltenen freien Verbindungen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Additionsstoff in die Salze umwandelt.

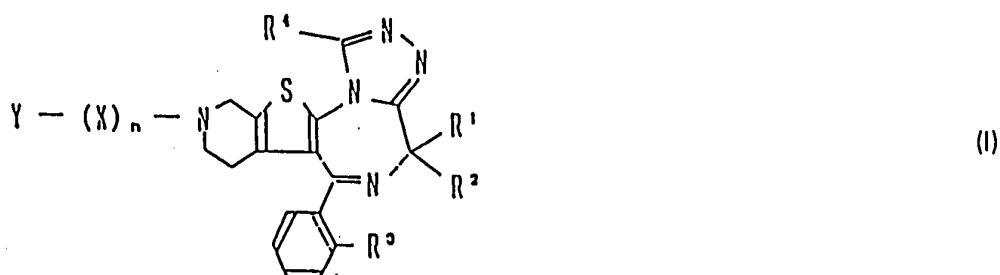
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß X (a), (b) oder (c) ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß X (c) -CO- ist.

4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß Y eine (Gruppe) von (1) bis (16) ist.
5. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß X (c) -CO- und n 1 ist.
6. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß X (a) -COO- und n 1 ist.
7. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß X (b) -NR⁵-XO- und n 1 ist.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß Y ein Cycloalkyl ist.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß Y ein Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen ist.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß Y ein Cyclopropyl ist.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß R¹ Wasserstoff und R² Methyl ist.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß R¹ Wasserstoff ist, R² Methyl und Y ein Cycloalkyl ist.
13. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß Y eine (Gruppe) aus (4), (3), (16) und (2) ist.
14. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß Y die Gruppe HC≡C-C-(CH₃)₂- bedeutet.
15. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß R³ Chlor ist, R¹ Wasserstoff ist, R⁴ Methyl ist, n 1 ist und Y-X- und R² durch eine der nachstehenden Kombinationen definiert sind:



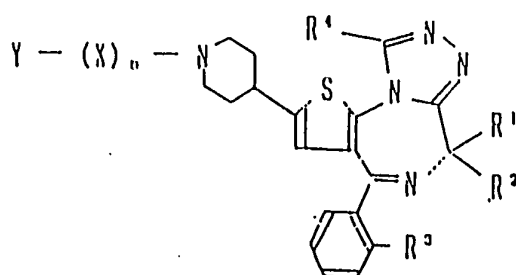


16. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel



herstellt, gegebenenfalls in Form eines Salzes, wobei Y, X, n, R¹, R², R³ und R⁴ die oben genannte Bedeutung haben.

17. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel



herstellt, gegebenenfalls in Form eines Salzes, wobei Y, X, n, R¹, R², R³ und R⁴ die oben genannte Bedeutung haben.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft die Herstellung neuer 1,4-Diazepinderivate und deren pharmakologisch zulässiger Salze. Die Verbindungen und die Salze haben eine ausgezeichnete medizinische Wirksamkeit bei der Hemmung der Blutplättchenaktivität.

Bekannter Stand der Technik

In den vergangenen Jahren hat ein blutplättchenaktivierender Faktor (hiernach einfach mit PAF bezeichnet) große Aufmerksamkeit auf sich gezogen, und sein Zusammenhang mit verschiedenen Krankheiten wird jetzt geklärt. Es wird angenommen, daß der PAF nicht nur bei Entzündungen eine Rolle spielt, sondern auch bei DIC, Endotoxinschock, Asthma, Geschwüren im Verdauungskanal, Hepatitis und bei der Abstoßung zum Zeitpunkt einer Organtransplantation. Ferner hat er als ein PAF-Überträger von allergischen Reaktionen auf sich aufmerksam gemacht.

Unter diesen Umständen sind Untersuchungen an Verbindungen mit Anti-PAF-Aktivität vorgenommen worden. Eine 1,4-Diazepinverbindung mit Anti-PAF-Wirkung, die zu diesen Verbindungen gehört, ist beispielsweise in der offengelegten japanischen Patentanmeldung Nr. 63-33382 vorgeschlagen worden. Ein zufriedenstellendes Anti-PAF-Mittel, das insbesondere auf Allergien, wie beispielsweise Asthma, angepaßt ist, ist jedoch noch nicht entwickelt worden.

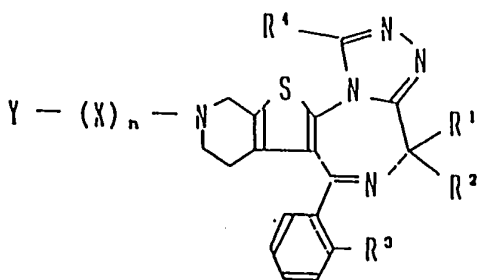
Ziel der Erfindung

Es ist Ziel der Erfindung, neue Mittel mit ausgezeichneter PAF-hemmender Wirkung sowie Langzeitwirkung bereitzustellen.

Wesen der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue 1,4-Diazepinderivate und deren Salze sowie Herstellungsverfahren dazu zu entwickeln.

Erfindungsgemäß hergestellt wird eine Triazol-1,4-diazepinverbindung mit der unten angegebenen Formel und ein pharmakologisch zulässiges Salz davon.



Darin sind R^1 und R^2 gleich oder verschieden und stellen ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe dar; R^3 ist ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom; R^4 ist ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe; X ist

- (a) eine Gruppe der Formel $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{O}-\text{C}- \end{array}$,
- (b) eine Gruppe der Formel $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{N}-\text{C}- \\ | \\ \text{R}^5 \end{array}$, wobei R^5 ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe darstellt,
- (c) eine Gruppe der Formel $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{OR}^6 \end{array}$,
- (d) eine Gruppe der Formel $\begin{array}{c} \text{OR}^6 \\ | \\ -\text{O}-\text{P}- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$, (wobei R^6 eine niedere Alkylgruppe ist)
- (e) eine Gruppe der Formel $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{S}- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$,

n ist eine ganze Zahl, 0 oder 1;

und Y ist

- (1) eine Cycloalkylgruppe, die (einen) Substituenten haben kann,
- (2) ein Cycloalkylalkyl,
- (3) eine Alkynylgruppe,

- (4) eine Gruppe der Formel $\text{CH}_3-\overset{\text{R}^7}{\underset{\text{CN}}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_r$, worin R^7 Wasserstoff oder Methyl ist und r Null,

1 oder 2 ist,

- (5) eine Gruppe der Formel $\text{NC}-(\text{CH}_2)_p-$ (worin p eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist),
- (6) eine Gruppe der Formel $\text{A}-(\text{CH}_2)_p-$, wobei A eine Pyridylgruppe, eine Pyranylgruppe oder eine Morpholylgruppe sein kann und q eine ganze Zahl von 0 bis 6 ist,
- (7) eine Alkynylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, worin eine Phenylgruppe oder eine Cycloalkylgruppe an ein beliebiges Kohlenstoffatom gebunden ist,

- (8) eine Gruppe der Formel $\text{NC}-\text{C}_6\text{H}_4-$

- (9) eine Gruppe der Formel $\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^9)-\text{SO}_2-\text{B}$,

worin R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe, eine Pyridylmethylgruppe oder eine Cycloalkylgruppe darstellen oder worin R^8 und R^9 mit einem Stickstoffatom verbunden sein können, um einen Ring zu bilden, und B eine Phenylgruppe oder eine niedere Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt,

- (10) eine Gruppe der Formel $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})-$,

- (11) eine Gruppe der Formel $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2-$,

- (12) eine Gruppe der Formel $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}-\text{N}(\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2)-$,

- (13) eine Gruppe der Formel $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-$

- (14) eine Gruppe der Formel $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}\equiv\text{C}-$

(15) eine niedere Alkylgruppe oder

(16) eine Cycloalkylalkenylgruppe,

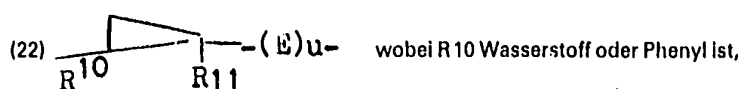
- (17) $\text{O}-\text{C}_6\text{H}_{11}-\text{O}-(\text{CH}_2)_s-$, worin s 1 oder 2 ist,

- (18) $\text{O}-\text{C}_6\text{H}_{11}-\text{O}-(\text{CH}_2)_t-$, worin t 1 oder 2 ist,

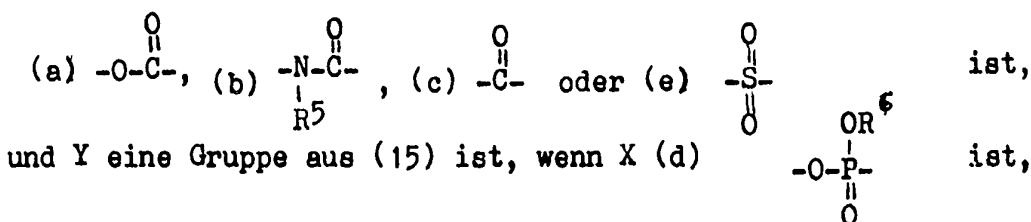
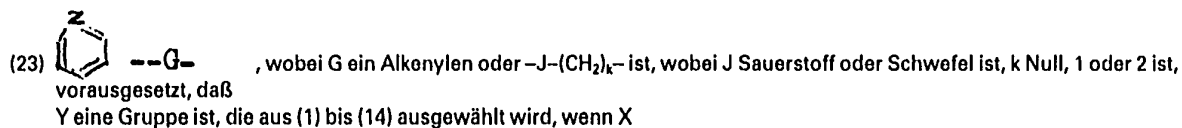
- (19) $\text{O}-\text{C}_6\text{H}_{11}=\text{CH}-$,

(20) ein Arylalkyl,

(21) ein Arylalkenyl,



R11 Wasserstoff oder niederes Alkyl ist, E ein Alkenylen und u Null oder 1 ist, oder



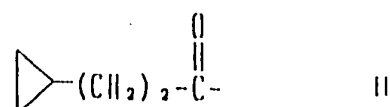
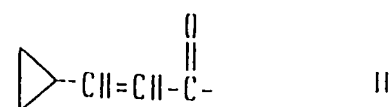
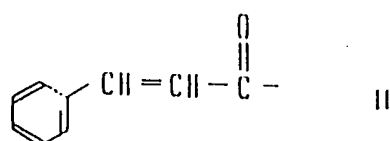
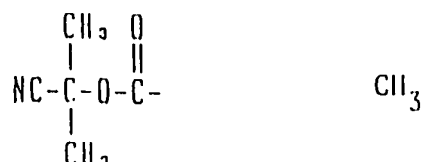
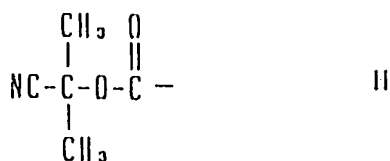
und daß Y eine Alkynylgruppe gemäß (3) ist, wenn n = 0 ist.

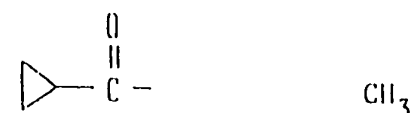
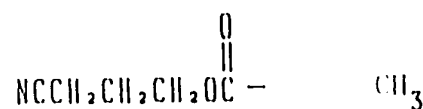
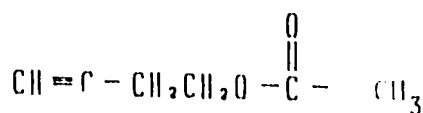
In der Formel der Erfindung wird bevorzugt, daß X (a), (b) oder (c) ist. Vorzugsweise sollte X (a) $-\text{CO}-$ sein.

Es wird bevorzugt, daß n 1 ist, wenn X (a), (b) oder (c) ist.

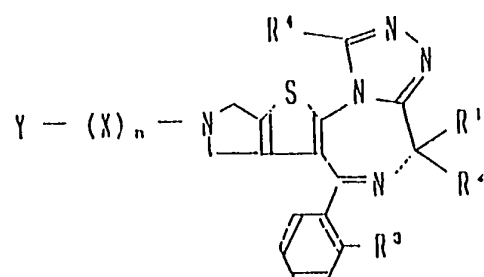
Es wird bevorzugt, daß Y aus (1) bis (16) ausgewählt wird und vorzugsweise (4), (3), (16) und (2) entspricht. Die günstigsten Beispiele für Y umfassen ein Cycloalkyl, insbesondere eins mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Cyclopropyl und $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$.

Es wird bevorzugt, daß R1 Wasserstoff und R2 Methyl ist. Bevorzugte Verbindungen haben die Formel, in der R3 Chlor, R1 Wasserstoff, R4 Methyl, n 1 ist und Y-X- und R2 durch eine der nachstehenden Kombinationen definiert sind:

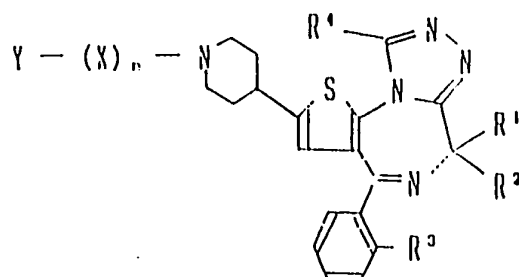




Die Erfindung liefert eine weitere Verbindung, eine Triazol-1,4-diazepinverbindung mit der unten angegebenen Formel und ein pharmakologisch zulässiges Salz dieser, wobei Y, X, n, R¹, R², R³ und R⁴ den obigen Definitionen entsprechen:



Eine dritte Verbindung der Erfindung ist eine Triazol-1,4-diazepinverbindung mit der unten angegebenen Formel und ein pharmakologisch zulässiges Salz dieser, wobei Y, X, n, R¹, R², R³ und R⁴ den obigen Definitionen entsprechen:



Die Erfindung ermöglicht die pharmakologische Verwendung der Verbindung, wie sie oben definiert ist, und ihres Salzes. Gemäß der Erfindung umfaßt ein pharmazeutisches Präparat eine pharmakologisch wirksame Menge der Verbindung, wie sie oben definiert ist, oder ihres Salzes und einen pharmakologisch zulässigen Träger. Die Erfindung liefert eine Methode zur Behandlung einer Krankheit, gegen die Anti-PAF-Aktivität wirksam ist, wobei die Methode die Verabreichung einer pharmakologisch wirksamen Menge der Verbindung, wie sie oben definiert ist, oder ihres Salzes umfaßt. Bei der Krankheit handelt es sich um eine allergische Krankheit, wie beispielsweise Asthma. Die 1,4-Diazepinderivate der allgemeinen Formel (I) haben eine gute PAF-hemmende Wirkung und eine gute Persistenz bei hoher Sicherheit.

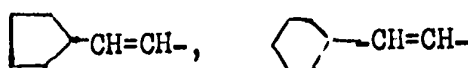
Dementsprechend besteht ein Ziel der Erfindung in der Schaffung neuartiger 1,4-Diazepinderivate oder pharmakologisch zulässige Salze dieser mit einer guten Anti-PAF-Wirkung. Ein weiteres Ziel der Erfindung besteht darin, ein Verfahren zur Herstellung selbiger zu liefern. Ein weiteres Ziel der Erfindung besteht in der Bereitstellung eines Mittels, das selbige umfaßt. In den Verbindungen (I) der Erfindung ist die niedere Alkylgruppe für R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R⁹ und R¹¹ eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und umfaßt beispielsweise eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe, eine Propylgruppe, eine Isopropylgruppe, eine Butylgruppe, eine Isobutylgruppe, eine sec-Butylgruppe, eine tert-Butylgruppe, eine Pentylgruppe (Amylgruppe), eine Isopentylgruppe, eine Neopentylgruppe, eine tert-Pentylgruppe, eine 1-Methylbutylgruppe, eine 2-Methylbutylgruppe, eine 1,2-Dimethylpropylgruppe, eine Hexylgruppe, eine Isohexylgruppe, eine 1-Methylpentylgruppe, eine 2-Methylpentylgruppe, eine 3-Methylpentylgruppe, eine 1,1-Dimethylbutylgruppe, eine 1,2-Dimethylbutylgruppe, eine 2,2-Dimethylbutylgruppe, eine 1,3-Dimethylbutylgruppe, eine 2,3-Dimethylbutylgruppe, eine 3,3-Dimethylbutylgruppe, eine 1-Ethylbutylgruppe, eine 2-Ethylbutylgruppe, eine 1,1,2-Trimethylpropylgruppe, eine 1,2,2-Trimethylpropylgruppe, eine 1-Ethyl-1-methylpropylgruppe, eine 1-Ethyl-2-methylpropylgruppe o. ä. Davon umfassen bevorzugte Gruppen eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe, eine Propylgruppe und eine Isopropylgruppe, wobei die Methylgruppe am günstigsten ist.

Die Cycloalkylgruppe, definiert durch Y, ist eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Davon sind Cyclopropyl, Cyclobutyl und Cyclopentyl am günstigsten. Das Cycloalkyl kann einen Substituenten, wie beispielsweise Methyl, haben.

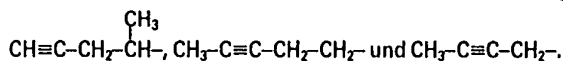
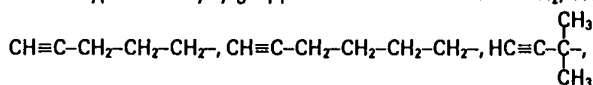
Bei der Cycloalkylalkylgruppe handelt es sich um eine Gruppe, die aus oben angegebener Cycloalkylgruppe abgeleitet wurde.

Typische Beispiele sind Cyclopentylmethyl-, Cyclopropylmethyl- und Cyclohexylethylgruppen.

Die Cycloalkylalkenylgruppe ist eine Gruppe, die aus oben angegebener Cycloalkylalkylgruppe abgeleitet wurde. Typische und bevorzugte Gruppen sind beispielsweise jene mit den nachstehenden Formeln:



Die Alkynylgruppe ist eine Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung an einem beliebigen Abschnitt dieser. Typische Alkynylgruppen umfassen z. B. $CH\equiv C-CH_2$, $CH\equiv C-CH_2-CH_2-$,



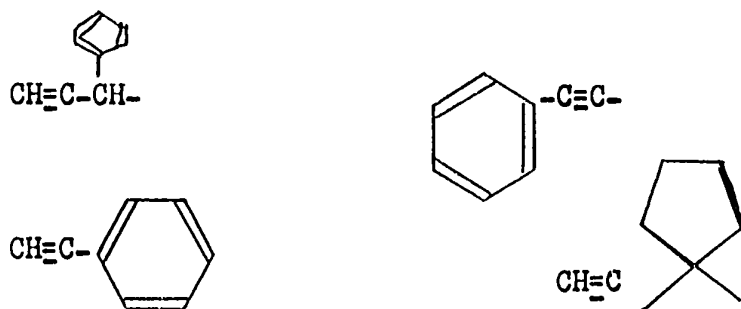
Von diesen werden $CH\equiv C-CH_2-$, $CH\equiv C-CH_2-CH_2-$, $CH\equiv C-CH_2-CH_2-CH_2-$ und $CH\equiv C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ am meisten bevorzugt.

In der Formel (4) $CH_3-\overset{\text{R}^7}{\underset{\text{CN}}{C}}-(CH_2)_n-$ für Y wird für R⁷ eine Methylgruppe am meisten bevorzugt.

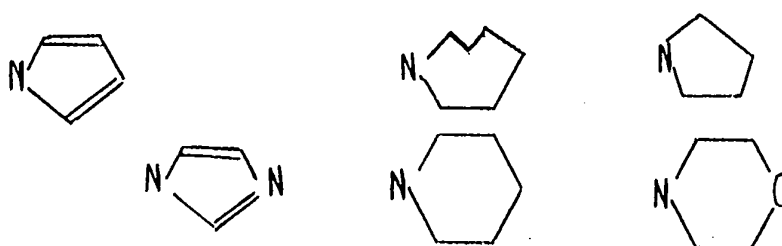
In der Formel (5) ist p 1 bis 6 und vorzugsweise 1 bis 4.

In der Formel (6) ist q 0 bis 6.

In der Formel (7) umfaßt eine Alkynylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei eine Phenylgruppe oder eine Cycloalkylgruppe an ein beliebiges Kohlenstoffatom der Gruppe gebunden ist, beispielsweise jene Gruppen mit den nachstehenden Formeln:



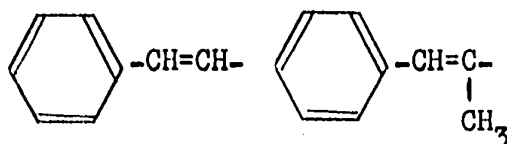
In (9) können R⁸ und R⁹ mit einem Stickstoffatom einen Ring bilden. Spezielle Beispiele für den Ring werden nachstehend gezeigt:



Wenn X eine Gruppe der Formel -O-P(=O)(OR)- darstellt, ist Y, wie bereits beschrieben wurde, eine niedere Alkylgruppe,

vorzugsweise eine Methyl- oder Ethylgruppe.

Das Arylalkyl umfaßt vorzugsweise Benzyl, Phenetyl, ein Benzyl mit einem Substituenten am Phenyl, wie beispielsweise Alkyl, wie Methyl und ein Halogen, wie beispielsweise Chlor, Brom und Fluor. Das Arylalkenyl umfaßt vorzugsweise die folgenden zwei:



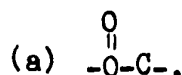
Die Gruppe (22) für Y umfaßt vorzugsweise die folgenden drei:



Die Gruppe (23) für Y umfaßt vorzugsweise die folgenden zwei:



In der praktischen Ausführung der Erfindung ist die günstigste Gruppe, die durch X repräsentiert wird, eine Gruppe der Formel



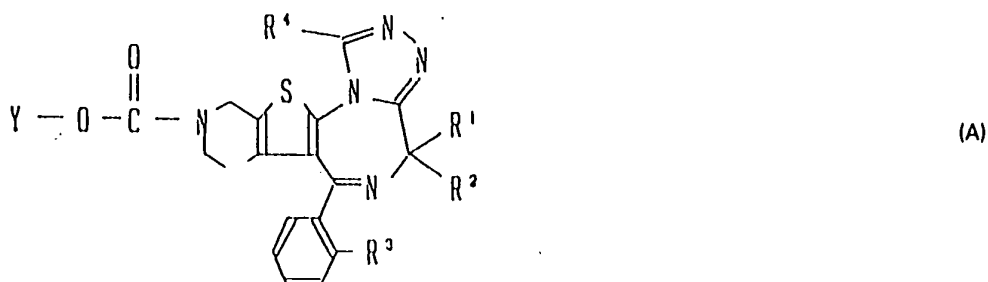
Dann folgt eine bevorzugte Gruppe der Formel (b) $\text{-N(R}^5\text{)-C(=O)-}$.



Vorzugsweise werden Gruppen der Formel (c) -C(=O)- oder der Formel (d) $\text{-O-P(=O)(OR}^6\text{)-}$ verwendet. Mit $n = 0$

werden gute Ergebnisse erzielt.

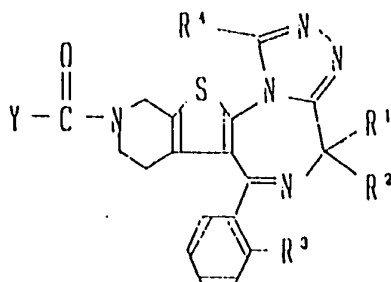
In der vorliegenden Erfindung umfaßt eine erste bevorzugte Gruppe von Verbindungen jene mit der folgenden chemischen Strukturformel:



Dabei haben R^1, R^2, R^3, R^4 bzw. Y die gleichen Bedeutungen, die zuvor definiert wurden, wobei die günstigste durch Y

repräsentierte Gruppe eine Gruppe der Formel $\text{CH}_3\text{-C(R}^7\text{)(CN)-}$ ist, wobei R^7 Wasserstoff oder Methyl ist, r Null, 1 oder 2 ist, eine

Gruppe der Formel $\text{NC}-(\text{CH}_2)_p-$, wobei p eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist, oder eine Alkynylgruppe ist. Am günstigsten ist R^3 ein Halogenatom, wie beispielsweise ein Chloratom, und R^4 eine Methylgruppe.

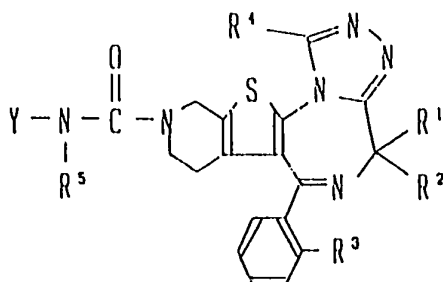


(B)

Dabei entsprechen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 bzw. Y den Bedeutungen der vorhergehenden Definitionen, wobei die günstigste Gruppe für Y ein Cycloalkyl, wie beispielsweise Cyclopropyl, ein Alkynyl, eine Cycloalkylalkylgruppe, eine Cycloalkylalkenylgruppe, eine

Gruppe der Formel $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-$ oder eine Gruppe ist, die durch die Formel $\text{NC}-(\text{CH}_2)_p-$ dargestellt wird, wobei p eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist.

In der Verbindung (B) ist Y vorzugsweise Cyclopropyl, R^4 Methyl, R^1 Methyl, R^2 Wasserstoff und R^3 Chlor. Eine zweite bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind jene mit der chemischen Strukturformel (C)

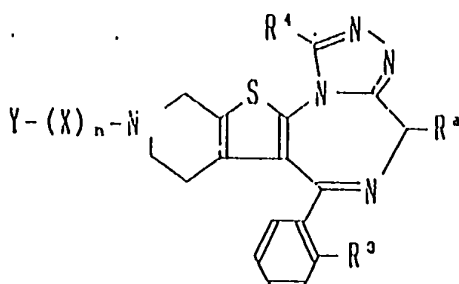


(C)

Dabei entsprechen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 bzw. Y den Bedeutungen der vorhergehenden Definitionen, wobei die günstigste durch Y repräsentierte Gruppe eine Gruppe der Formel $\text{CH}_3-\text{C}(\text{R}^7)(\text{CN})-$, worin R^7 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt, eine

Gruppe der Formel $\text{NC}-(\text{CH}_2)_p-$, worin p eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist, oder eine Alkynylgruppe ist.

Unter Bezugnahme auf R^1 und R^2 in Gruppe (I) der Verbindungen der Erfindung ist es am günstigsten, daß R^1 ein Wasserstoffatom und R^2 eine niedere Alkylgruppe ist, insbesondere eine Methylgruppe. Das wird genauer durch nachstehende allgemeine Formel veranschaulicht:



(D)

Dabei sind R^1 eine niedere Alkylgruppe, R^2 ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom, R^4 ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe; X ist

(a) eine Gruppe der Formel $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$,

(b) eine Gruppe der Formel $-\text{N}(\text{R}^5)-\text{C}(=\text{O})-$, wobei R^5 ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe darstellt,

(c) eine Gruppe der Formel $-\text{C}(=\text{O})-$ oder $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^6)-$,

(d) eine Gruppe der Formel $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^6)-$, wobei R^6 eine niedere Alkylgruppe darstellt,

Y ist

(1) eine Cycloalkylgruppe,

(2) eine Cycloalkylalkylgruppe,

(3) eine Alkynylgruppe,

(4) eine Gruppe der Formel $\text{CH}_3-\overset{\text{R}^7}{\underset{\text{CN}}{\text{C}}}-$, (wobei R^7 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt),

(5) eine Gruppe der Formel $\text{NC}-(\text{CH}_2)_p-$ (wobei p eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist),

(6) eine Gruppe der Formel $\text{A}-(\text{CH}_2)_q-$ (wobei A eine Pyridylgruppe, eine Pyranylgruppe oder eine Morpholinogruppe ist und q eine ganze Zahl von 0 bis 6 ist),

(7) eine Alkynylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei eine Phenylgruppe oder eine Cycloalkylgruppe mit einem beliebigen Kohlenstoffatom verbunden ist,

(8) eine Gruppe der Formel $\text{NC}-\text{C}_6\text{H}_5-$

(9) eine Gruppe der Formel $\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^9)-\text{SO}_2-\text{B}-$, wobei R^8 und R^9 , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe, eine Pyridylmethylgruppe oder eine Cycloalkylgruppe darstellen oder worin R^8 und R^9 mit einem Stickstoffatom verbunden sein können, und einen Ring bilden und wobei B eine Phenylengruppe oder eine niedere Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt;

(10) eine Gruppe der Formel $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}$

(11) eine Gruppe der Formel $\text{O}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3-$

(12) eine Gruppe der Formel $\text{O}-\text{N}(\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3)-$

(13) eine Gruppe der Formel $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-$

(14) eine Gruppe der Formel $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}\equiv\text{C}-$

(15) eine niedere Alkylgruppe oder

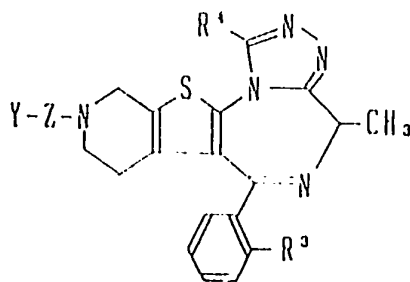
(16) eine Cycloalkylalkenylgruppe, vorausgesetzt, daß Y eine Gruppe ist, die aus (1) bis (14) ausgewählt wird,

wenn X (a) $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$, (b) $-\text{N}(\text{R}_6)-\text{C}(=\text{O})-$, (c) $-\text{C}(=\text{O})-$, or (e) $-\text{S}(=\text{O})_2-$ ist, Y eine Gruppe gemäß (15) ist, wenn X (d) $-\text{O}-\text{P}(\text{OR}^6)-$ ist, und Y eine Alkynylgruppe

gemäß (3) ist, wenn $n = 0$ ist. Ferner umfaßt Y (17) bis (23), die zuvor definiert wurden.

In der obigen allgemeinen Formel (D) repräsentiert R^8 eine niedere Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie für die Definition von R^1 und R^2 festgelegt wurde, und ist vorzugsweise eine Methylgruppe.

Die günstigste Gruppe von Verbindungen, wo R^8 eine Methylgruppe ist, wird durch nachstehende allgemeine Formel (E) repräsentiert:



(E)

Dabei entsprechen, Y , R^3 und R^4 den Bedeutungen der vorhergehenden Definitionen; Z repräsentiert eine Gruppe der Formel

$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ oder eine Gruppe der Formel $-\text{C}(=\text{O})-$.

Bei der obigen allgemeinen Formel (E) wird der Fall, wo R^3 ein Halogenatom ist, am meisten bevorzugt. Das bevorzugte Halogenatom ist ein Chloratom.

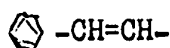
R^4 ist vorzugsweise eine Alkylgruppe und am besten eine Methylgruppe.

Y ist am günstigsten eine Gruppe der Formel $\text{CH}_3-\overset{\text{R}^7}{\underset{\text{CN}}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_r-$,

wobei R^7 Wasserstoff oder Methyl ist und r Null, 1 oder 2 ist, eine Gruppe der Formel $\text{NC}-(\text{CH}_2)_p-$, wobei p eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist, eine Cycloalkylgruppe, eine Cycloalkylalkylgruppe, eine Cycloalkylalkenylgruppe oder eine Gruppe der Formel



Insbesondere wenn Z eine Gruppe der Formel $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ ist, ist Y am günstigsten eine Alkynylgruppe, wie beispielsweise $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$, $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, eine Gruppe der Formel $\text{CH}_3-\overset{\text{R}^7}{\underset{\text{CN}}{\text{C}}}-$, wobei R⁷ der obigen Definition entspricht, oder eine Gruppe der Formel $\text{NC}-(\text{CH}_2)_p-$ ist, wobei p die gleiche Bedeutung hat, wie vorher definiert wurde. Wenn Z eine Gruppe der Formel $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ ist, ist Y am günstigsten eine Cycloalkylgruppe, wie beispielsweise eine Cyclopropyl- oder Cyclobutylgruppe, eine Cycloalkylalkylgruppe, eine Cycloalkylalkenylgruppe, eine Alkynylgruppe, eine Gruppe der Formel



oder eine Gruppe der Formel $\text{NC}-(\text{CH}_2)_p-$, wobei p eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist.

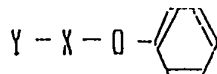
Diese Verbindungen (E) und insbesondere jene Verbindungen, bei denen die Methylgruppe in den Diazepinring eingeführt wird, zeigen unerwartet bessere Anti-PAF-Wirkung als die bekannte 1,4-Diazepinverbindungen, wie hiernach beschrieben wird. Die pharmakologisch zulässigen Salze, die in der Erfindung verwendet werden, sind gewöhnlich verwendete, unschädliche Salze, wie beispielsweise anorganische Salze, wie z. B. Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Phosphate u. ä., organische Salze, wie z. B. Acetate, Maleate, Succinate, Methansulfonate u. ä., und Salze der Aminosäuren, wie z. B. Arginin, Asparaginsäure, Glutaminsäure u. ä.

Die Verbindungen der Erfindung weisen im Molekül asymmetrischen Kohlenstoff auf und können verschiedene sterische Isomere umfassen. Bei der praktischen Ausführung der Erfindung liegen die einzelnen Isomere und Gemische aus diesen alle im Schutzzumfang der Erfindung. Zum Beispiel weist die oben definierte Verbindung (D) asymmetrischen Kohlenstoff auf, der an R⁴, Methyl, angelagert ist, und umfaßt somit Stereoisomere. Die Isomere können nach einem üblichen Herstellungsverfahren gewonnen werden.

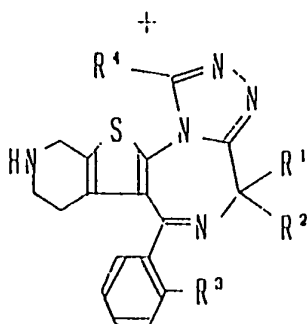
Darüber hinaus können einige Verbindungen Hydrate bilden, die ebenfalls in den Schutzzumfang der Erfindung fallen. Die Verbindungen der Erfindung werden nach gewöhnlichen Verfahren hergestellt, von denen typische Verfahren nachfolgend beschrieben werden.

Herstellungsverfahren 1

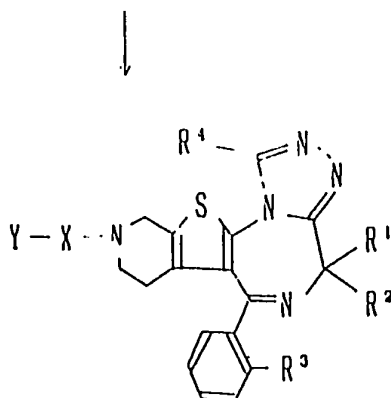
Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wobei X der Formel (a) $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ oder der Formel (b) $-\text{N}(\text{R}^5)-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ entspricht und n = 1 ist,



(II)



(III)



(I')

wobei X, n, R¹, R², R³ und R⁴ die gleiche Bedeutung haben, wie zuvor definiert wurde.

Die Verbindung der Formel (II) und die Verbindung der Formel (III) werden einer Kondensationsreaktion unterzogen, um die Verbindung der allgemeinen Formel (I') zu erhalten, die eine der beabsichtigten Substanzen ist.

Diese Reaktion läuft in der üblichen Weise unter lösungsmittelfreien Bedingungen oder in einem Lösungsmittel ab, das gegenüber der Reaktion inert ist und aus Chloroform, Tetrahydrofuran, Diethylether, Aceton, Benzen, Toluol und Dimethylformamid ausgewählt wird. Die Reaktionstemperatur reicht allgemein von Raumtemperatur bis ca. 150°C und am günstigsten von 100 bis 130°C.

Bei der obigen Reaktion wird die Verbindung der allgemeinen Formel (II), die als Ausgangsmaterial verwendet wird, beispielsweise nach dem folgenden Verfahren hergestellt:



Dabei entsprechen Y, X bzw. n den Bedeutungen der obigen Definitionen, und Hal stellt ein Halogenatom dar.

Bei der obigen Reaktion wird die Verbindung der allgemeinen Formel (IV) mit dem Halid der allgemeinen Formel (V) einer Kondensationsreaktion unterzogen, um die Verbindung der allgemeinen Formel (II) zu gewinnen.

Die Reaktion sollte vorzugsweise in Gegenwart von Basen ablaufen, die Amine, wie beispielsweise Triethylamin, Pyridin u. ä., Alkalihydride, wie beispielsweise Natriumhydrid, Kaliumhydrid u. ä., und Alkalihydroxide, wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid u. ä., umfassen.

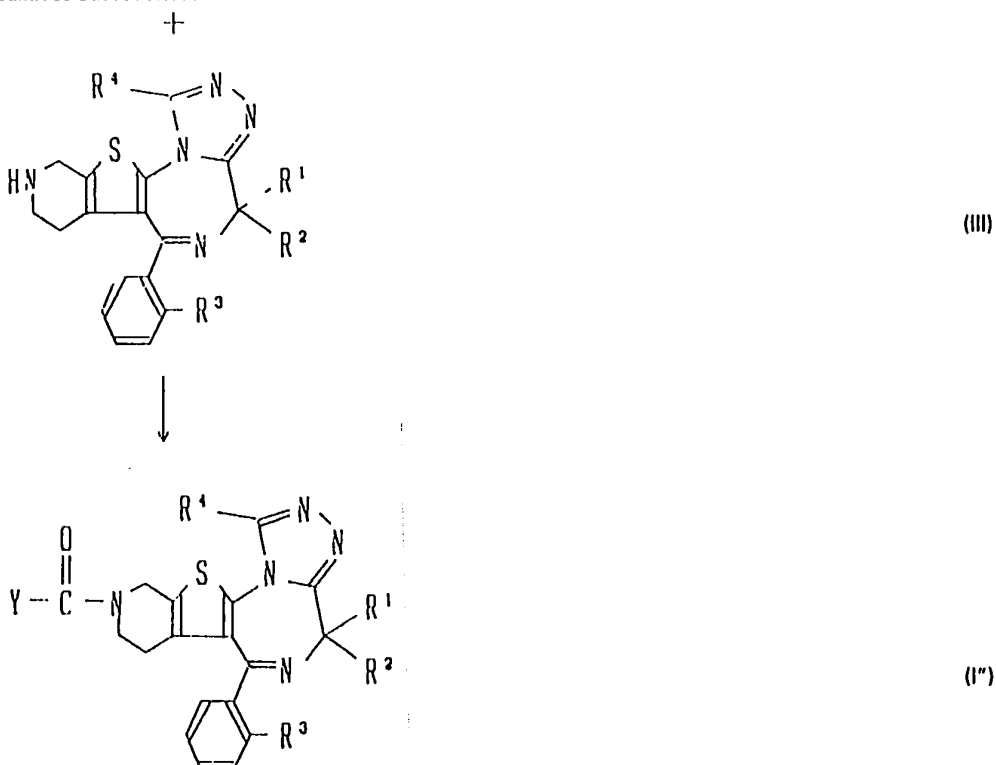
Diese Reaktion kann ohne Lösungsmittel oder in einem Lösungsmittel ablaufen. Beispiele für das Lösungsmittel sind Ether, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan u. ä., Verbindungen auf Halogensubstanzgrundlage, wie beispielsweise Methylchlorid, Chloroform u. ä., Benzenverbindungen, wie beispielsweise Benzen, Toluol, Xylen u. ä., und Verbindungen, wie beispielsweise Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid u. ä.

Herstellungsverfahren 2

Zur Herstellung der Verbindungen, wobei X der Formel $\text{C}(=\text{O})$ entspricht und n = 1 ist,



oder ihr reaktives Säurederivat



Im einzelnen werden die Carbonsäure der allgemeinen Formel (VI) oder ihr reaktives Derivat und die Verbindung der allgemeinen Formel (III) einer Kondensationsreaktion unterzogen, um die Verbindung der allgemeinen Formel (I'') zu erhalten, die eine der beabsichtigten Substanzen ist.

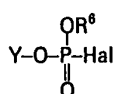
Diese Reaktion läuft in der üblichen Weise ab. Die reaktiven Derivate umfassen: Säurehalide, wie beispielsweise Säurechloride, Säurebromide u. ä., Säureazide, N-Hydroxybenzotriazol, aktive Ester, wie beispielsweise N-Hydroxysuccinimid, symmetrische Säureanhydride, Mischsäureanhydride mit Alkalicarbonaten, p-Toluensulfonsäure u. ä.

Diese Reaktion läuft unter Erwärmung unter lösungsmittelfreien Bedingungen oder in einem Lösungsmittel ab, das an der Reaktion unbeeiligt ist, z. B. Benzen, Toluol, Xylen, Tetrahydrofuran, Chloroform, Kohlenstofftetrachlorid, Dimethylformamid o. ä., wobei beispielsweise eine Dehalogenierungsreaktion bewirkt wird. Bessere Ergebnisse werden erzielt, wenn die Reaktion in Gegenwart von anorganischen Salzen, wie beispielsweise Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, Ätznatron u. ä., oder organischen Basen abläuft, wie beispielsweise Triethylamin, Pyridin, Pyrimidin, Diethylanilin u. ä.

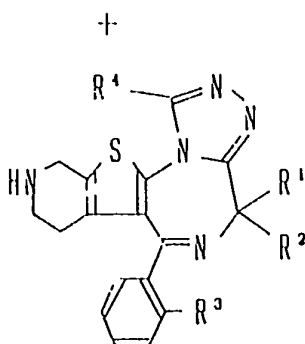
Wenn freie Carbonsäuren verwendet werden, werden bessere Reaktionsergebnisse mit einem Kondensationsmittel erzielt wie beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid, 1,1'-Carbonyldiimidazol o. ä.

Herstellungsverfahren 3

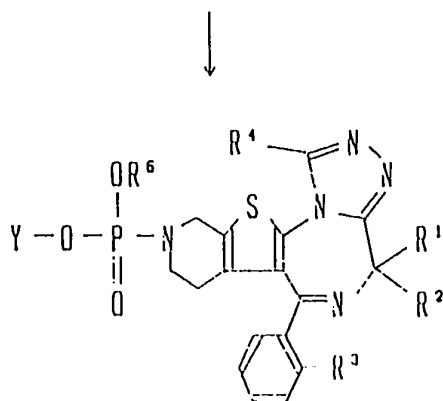
Zur Herstellung der Verbindungen, wobei X der Formel $\text{P}(\text{OR}^6)_2$ entspricht und $n = 1$ ist,



(VII)



(III)



(I'')

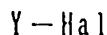
Dabei entsprechen Y, R¹, R², R³, R⁴ bzw. R⁶ den Bedeutungen der obigen Definitionen, und Hal stellt ein Halogenatom dar.

Die Halidverbindung der allgemeinen Formel (VII) und die Verbindung der allgemeinen Formel (III) werden zur Reaktion gebracht, um die Verbindung (I'') zu erhalten, die eine beabsichtigte Substanz ist.

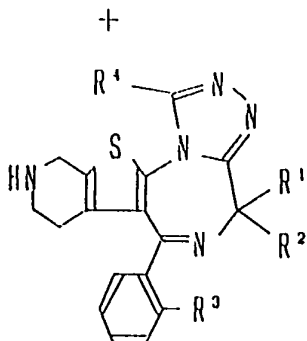
Die Reaktion ist eine Dehydrohalogenierungsreaktion, die in der üblichen Weise unter Erwärmung ohne Lösungsmittel oder in einem Lösungsmittel bewirkt wird, das an der Reaktion unbeeiligt ist und beispielsweise aus Benzen, Toluol, Xylen, Tetrahydrofuran, Chloroform, Kohlenstofftetrachlorid und Dimethylformamid ausgewählt wird. Bessere Ergebnisse werden erzielt, wenn die Reaktion mit anorganischen Salzen, wie beispielsweise Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat und Ätznatron, oder mit organischen Basen abläuft, wie beispielsweise Triethylamin, Pyridin, Pyrimidin, Diethylanilin u. ä.

Herstellungsverfahren 4

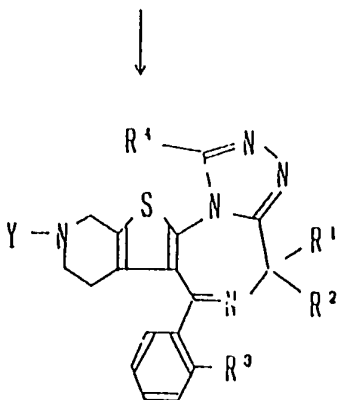
Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wobei $n = 0$ ist,



(VIII)



(III)

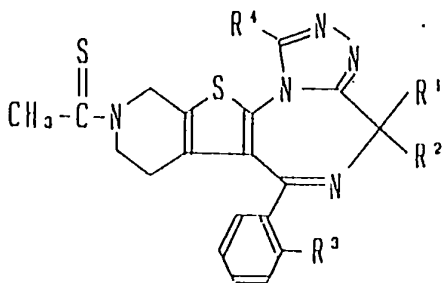


(I'')

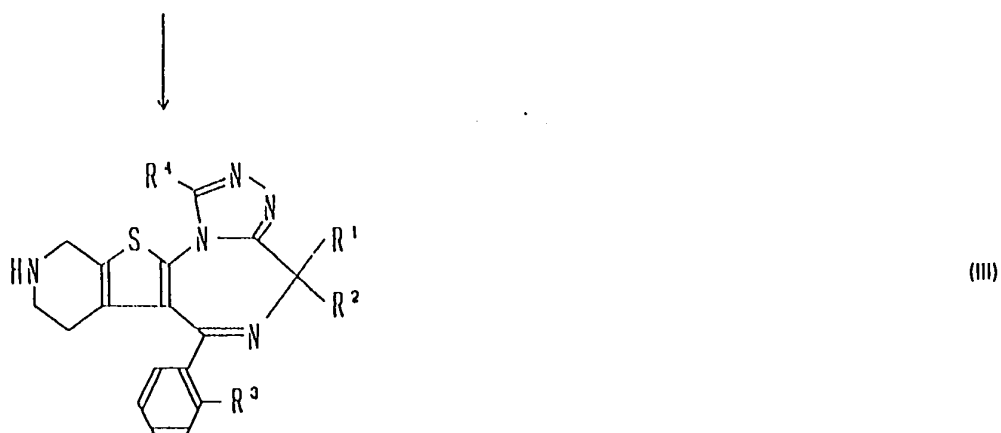
Dabei entsprechen Y, R¹, R², R³ bzw. R⁴ den Bedeutungen der obigen Definitionen, und Hal stellt ein Halogenatom dar. Die Halidverbindung der allgemeinen Formel (VIII) und die Verbindung der allgemeinen Formel (III) werden zur Reaktion gebracht, um die Verbindung (I'') zu erhalten, die eine beabsichtigte Substanz ist.

Die Reaktion ist eine Dehydrohalogenierungsreaktion, die in der üblichen Weise unter Erwärmung ohne Lösungsmittel oder in einem Lösungsmittel bewirkt wird, das an der Reaktion unbeteiligt ist und beispielsweise aus Benzen, Toluol, Xylen, Tetrahydrofuran, Chloroform, Kohlenstofftetrachlorid und Dimethylformamid ausgewählt wird. Bessere Ergebnisse werden erzielt, wenn die Reaktion mit anorganischen Salzen, wie beispielsweise Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat und Ätznatron, oder mit organischen Basen abläuft, wie beispielsweise Triethylamin, Pyridin, Pyrimidin, Diethylanilin u. ä.

Die Ausgangsverbindung (III), die bei den obigen Herstellungsverfahren 1 bis 4 verwendet wird, kann beispielsweise nach folgendem Prozeß hergestellt werden:



(IX)

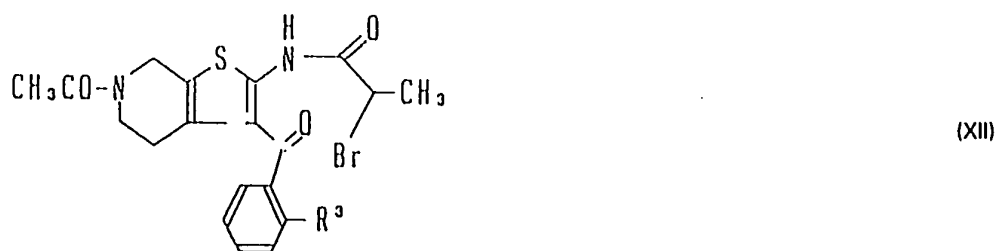
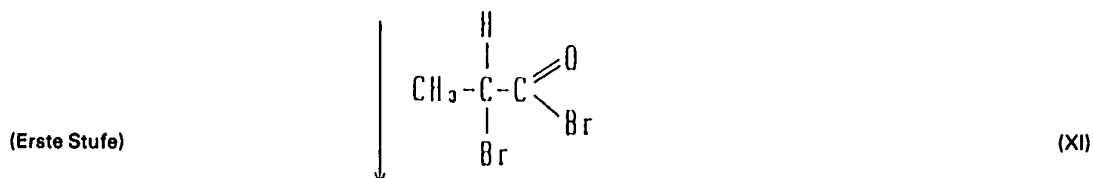


Dabei entsprechen R^1 , R^2 , R^3 bzw. R^4 den Bedeutungen der obigen Definitionen.

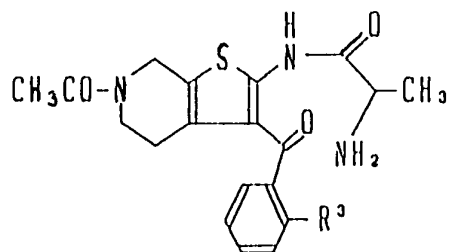
Bei der obigen Reaktion wird die Thioamidverbindung der allgemeinen Formel (IX) einer Hydrolysereaktion unterzogen, um die Verbindung der allgemeinen Formel (III) zu erhalten.

Die vorliegende Reaktion wird in der üblichen Weise bewirkt, wobei die Verbindung der allgemeinen Formel (III) durch Erwärmung in Gegenwart von beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriummethoxid, Natriummethoxid, Kaliummethoxid, Kaliummethoxid o.ä. erhalten werden kann. Für die Reaktion kann ein Lösungsmittel verwendet werden, wie beispielsweise ein Alkohollösungsmittel, z. B. Alkohol, Ethylalkohol o.ä., Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan oder ein wäßriges Lösungsmittel.

Mit der obigen Ausgangsverbindung (III), wobei R^1 ein Wasserstoffatom, R^2 eine Methylgruppe und R^4 eine Methylgruppe ist, kann das Herstellungsverfahren genauer folgendermaßen beschrieben werden:

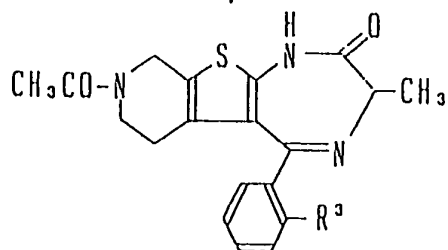


(Zweite Stufe)



(XIII)

(Dritte Stufe)

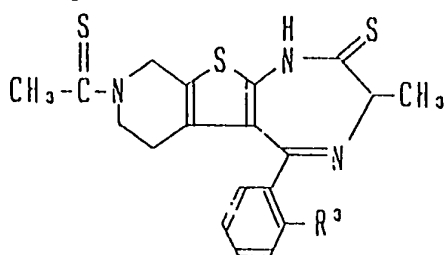


(XIV)

(Vierte Stufe)

P₂S₅

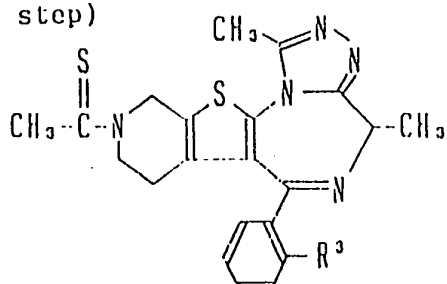
(fourth step)



(XV)

(Fünfte Stufe)

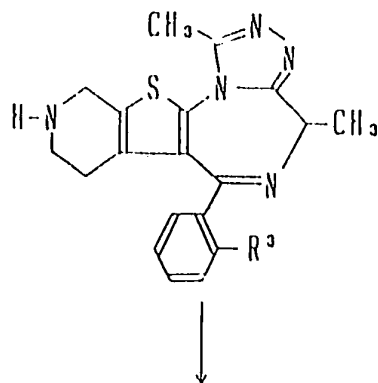
(fifth step)



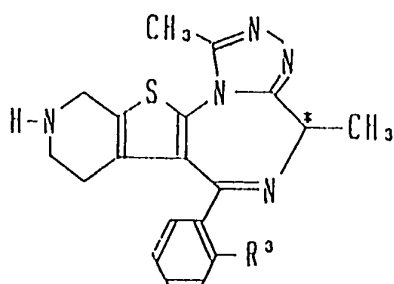
(XVI)

(Sechste Stufe)

(sixth step)



(XVII)



(XVIII)

Dabei bedeutet das Zeichen „*“ asymmetrischer Kohlenstoff, und (XVIII) stellt das entsprechende Enantiomer dar. Die jeweiligen oben angegebenen Stufen werden nachfolgend kurz veranschaulicht.

(Erste Stufe)

2-Bromopropionylbromid der Formel (XI) wird mit der Verbindung der allgemeinen Formel (X) in der üblichen Weise einer Kondensationsreaktion unterzogen, um die Verbindung der allgemeinen Formel (XII) zu erhalten. Diese Reaktion läuft in einem Zweiphasensystem (unter Schotten-Baumann-Bedingungen) eines organischen Lösungsmittels, wie beispielsweise Toluol, Benzen, Xylen u. ä., in Gegenwart von entweder Alkalihydroxid, wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid o. ä., oder einer Base, wie beispielsweise Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat o. ä., ab. Alternativ kann die Reaktion in Gegenwart einer Base, die ein Amin, wie beispielsweise Triethylamin, Pyridin o. ä., ein Alkalihydroxid, wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid o. ä., oder ein Alkalihydrid, wie beispielsweise Natriumhydrid, Kaliumhydrid o. ä., umfaßt, oder eines Lösungsmittels bewirkt werden, das an der Reaktion unbeteiligt ist, wie beispielsweise Dichlormethan, Dichlorethan, Tetrahydrofuran, Toluol, Benzen, Xylen, Dimethylformamid o. ä.

(Zweite Stufe)

In dieser Stufe wird Ammoniakgas in die Verbindung der allgemeinen Formel (XII) in der herkömmlichen Weise eingeführt, um die Verbindung (XIII) zu erhalten.

Diese Reaktion sollte vorzugsweise bei niedrigen Temperaturen, die beispielsweise von 30°C bis 100°C reichen, bewirkt werden.

Die Reaktion wird ohne Lösungsmittel oder durch Verwendung eines geeigneten Lösungsmittels bewirkt, das an der Reaktion unbeteiligt ist und aus Ethern, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan u. ä., Ethylacetat, Chloroform, Methanol, Ethanol, Pyridin und Dichlorethan ausgewählt wird.

(Dritte Stufe)

In dieser Stufe wird die Verbindung der allgemeinen Formel (XII) einer Dehydratisierungsreaktion in der herkömmlichen Weise unterzogen, wodurch Cyclisierung bewirkt wird, um die Verbindung der allgemeinen Formel (XIV) zu erhalten.

Eines der Verfahren wird im einzelnen beschrieben. Die Verbindung wird in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst, das an der Reaktion unbeteiligt ist, wie beispielsweise Benzen, Toluol, Xylen, Pyridin o. ä., wozu eine äquivalente Menge eines Säurekatalysators, wie beispielsweise Essigsäure, Kieselgel o. ä., ...

Unter Entzug von Wasser, das bei Reaktionsverlauf entsteht, durch Verwendung eines Entwässerungsgerätes oder eines Dean-Stark-Apparates wird das Reaktionssystem erwärmt.

(Vierte Stufe)

Bei dieser Stufe wird Phosphorpentasulfid zur Verbindung der allgemeinen Formel (XIV) zugesetzt, um durch Reaktion die Verbindung der allgemeinen Formel (XV) zu erhalten.

Diese Reaktion erfolgt in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise Pyridin, Dimethoxyethan, Diglyme, Tetrahydrofuran, Toluol,

Benzen, Xylen o.ä. Neben Phosphorpentasulfid kann das Reagens Lauson-Reagens (2,4-bis(4-Methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid) sein. In einigen Fällen wird die Reaktion in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Natriumhydrogencarbonat, ausgeführt.

(Fünfte Stufe)

Diese Stufe umfaßt die Reaktion, bei der Acetohydrazid mit der Verbindung der allgemeinen Formel (XV) zur Reaktion gebracht wird, um die Cyclisierungsreaktion zu bewirken, wodurch die Verbindung der allgemeinen Formel (XVI) erhalten wird. Diese Reaktion wird durch Erwärmung von Acetohydrazid in einem Lösungsmittel bewirkt, das an der Reaktion unbeteiligt ist, wie beispielsweise Dioxan, Dimethoxyethan, Diglyme o.ä., oder ohne Lösungsmittel. Alternativ wird Hydrazidhydrat in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise Methanol oder Ethanol, oder das resultierende Hydrazid wird mit Ethylorthoacetat zur Reaktion gebracht, um das beabsichtigte Produkt zu gewinnen. Als eine weitere Möglichkeit kann das Hydrazid mit Acetylchlorid oder Essigsäureanhydrid zur Reaktion gebracht werden, und das entstehende Produkt wird dehydratisiert, um die Verbindung (XVI) zu erhalten.

(Sechste Stufe)

In dieser Stufe wird die Verbindung der allgemeinen Formel (XVI) in der herkömmlichen Weise hydrolysiert, um die Verbindung der allgemeinen Formel (XVII) zu erhalten.

Diese Reaktion verläuft nach bekannten Verfahren. Beispielsweise führt Erwärmung in Gegenwart von Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid, Natriumethoxid, Natriummethoxid, Kaliumethoxid, Kaliummethoxid o.ä. zur Verbindung der allgemeinen Formel (XVII).

Für diese Reaktion können Lösungsmittel verwendet werden, die Alkohollösungsmittel, wie beispielsweise Methylalkohol oder Ethylalkohol, Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan oder wäßrige Lösungsmittel umfassen.

Ein bestimmtes Beispiel für die Gewinnung der Verbindung der allgemeinen Formel (XVII) gemäß der oben beschriebenen Reihe von Reaktionen wird in einem hiernach aufgeführten Vorbereitungsbeispiel* veranschaulicht, wobei R³ ein Chloratom darstellt.

Die Verbindung der allgemeinen Formel (XVII) ist eine neuartige Verbindung und eine wichtige Zwischenverbindung zur Gewinnung der endgültigen Verbindungen mit guter Anti-PAF-Aktivität. Genauer zeigt die Endverbindung, die über die Zwischenverbindung (d.h. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei R¹ ein Wasserstoffatom und R² eine Methylgruppe darstellt) hergestellt wird, eine unerwartet hohe Anti-PAF-Aktivität im Vergleich zu der bekannten 1,4-Diazepinverbindung. In diesem Sinne sind die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) und zwar jene der Formel wo R¹ ein Wasserstoffatom und R² eine niedere Alkylgruppe, insbesondere eine Methylgruppe ist, sehr wertvoll als Zwischenverbindungen.

Die Zwischenverbindungen verfügen über asymmetrischen Kohlenstoff, und somit liegen optische Isomere vor. Bei der praktischen Ausführung der Erfindung können die Produkte, wenn es gewünscht wird, in optisch aktive Produkte aufgespalten werden.

Die Aufspaltung kann in der Stufe der Verbindung der allgemeinen Formel (XIII) erfolgen, wobei ein optisches Aufspaltungsmittel, wie beispielsweise (+) oder (–)-Weinsäure, (+) oder (–)-Kampfersäure, (+) oder (–)-Dibenzoylweinsäure, (+) oder (–)-Kampfersulfonsäure, (+) oder (–)-Mandelsäure o.ä., zur Aufspaltung verwendet werden kann. Alternativ kann die Aufspaltung in der Stufe der Verbindung der allgemeinen Formel (III) oder (XVII) unter Verwendung eines optischen Aufspaltungsmittels, wie beispielsweise Dibenzoyl-D-Weinsäure oder Dibenzoyl-L-tartarsäure, ermöglicht werden. Ferner kann die Aufspaltung in der Stufe der Verbindung der allgemeinen Formel (XIII), (XVII) oder (III) ermöglicht werden, wenn eine Säule für optische Isomeraufspaltung verwendet wird, wie zum Beispiel Chiral-Polyamid-Kieselgel-HPLC (Eluent: Tetrahydrofuran-Hexan).

HPLC – Hochleistungsflüssigchromatografie

Die anderen Verbindungen, außer den für die Herstellungsverfahren beschriebenen, können in gleicher Weise erhalten werden, außer daß die Ausgangsmaterialien ausgetauscht werden.

Die Wirkungen der Erfindung können genauer anhand eines experimentellen Beispiels beschrieben werden.

Experimentelles Beispiel

PAF-Rezeptorbindungsbestimmung am Humanblutplättchen

(Methode)

Blutplättchen werden von gesunden Menschen nach der üblichen Methode gewonnen und in einer Konzentration von 10⁸ Blutplättchen/460 µl Bindepufferlösung (10 mM Phosphat-Puffer-Kochsalzlösung [pH-Wert 7,0] mit 0,1 % [w/v] BSA und 0,9 mM CaCl₂) suspendiert. Blutplättchen (10⁸) in 460 µl Pufferlösung wurden in Polypropylenröhrchen gefüllt und mit den Testverbindungen (20 µl) nach Verwirbelung 6 min bei 37°C vorinkubiert. Anschließend wurden 20 µl einer Bindepufferlösung aus ³H-PAF (³H-PAF-Endkonzentration 0,6 bis 1 nM) in die Röhrchen gefüllt, die 6 Minuten inkubiert wurden. Die Bindereaktion wurde durch Zusatz von 3 ml einer eiskalten Waschlösung (Kochsalzlösung mit 0,1 % [w/v] BSA) gestoppt. Die Blutplättchen wurden durch Vakuumfiltration auf Glasfiltern (Whatman GF/C) isoliert. Nach Trocknen des Glasfilters wurde die Radioaktivität auf dem Glasfilter im Szintillator mit einem Flüssigkeitsszintillationszähler gemessen. Der Inhibitions-(Hemm)prozentsatz wird mit der nachstehenden Gleichung berechnet und der IC-Wert durch Interpolation anhand der Abbildung bestimmt.

$$\text{Inhibition \%} = \frac{(\text{Gesamtbindung}) - (\text{Gesamtbindung mit der Verbindung})}{(\text{Gesamtbindung}) - (\text{gesamte nichtspezifische Bindung})}$$

* (Beispiel für die Herstellung der Ausgangsverbindungen, d. Ü.)

w/v = Masse in Volumenkonzentration, d. Ü.

Bindung: Radioaktivität der Bindung ohne Erkältungs-PAF oder Testverbindungen

Nichtspezifische Bindung: Radioaktivität der Bindung in Gegenwart von 10^{-6} M PAF

Diese Ergebnisse werden in Tabelle I angegeben.

Nichtspezifische Bindung: Radioaktivität (dpm) nach Inkubation mit 10^{-6} M Erkältungs-PAF

Die Ergebnisse werden in Tabelle 1 angegeben.

Das Zeichen „*“ bedeutet asymmetrischer Kohlenstoff, und die Zeichen „(+)“ und „(–)“ geben die spezifische Drehung an. Wie in Tabelle 1 angegeben ist, ist es offensichtlich, daß diese entdeckten Verbindungen Anti-PAF-Aktivität (Wirksamkeit) haben. Darüber hinaus wurde entdeckt, daß die Verbindungen leistungsfähigere und langwirkende Anti-PAF-Aktivität besitzen und bessere Sicherheitseigenschaften zeigen als bekannte Verbindungen. Die vorliegende Erfindung hat somit einen großen Vorzug. Dementsprechend sind die Verbindungen bei der Therapie und Prophylaxe aller Krankheiten wirksam, die durch PAF indirekt (mittelbar) bewirkt werden.

Typische Krankheiten, bei denen die Verbindungen als therapeutisches und prophylaktisches Mittel von Nutzen sind, umfassen Allergiekrankheiten, Asthma, Thrombose, Zerebralapoplexie (Hirnblutung, Hirngefäßthrombose), Myokardinfarzierung (Angina Pectoris), disseminiertes intravaskuläres Gerinnungssyndrom beim Menschen (DIC), Thrombophlebitis, glomeruläre Hepatitis, anaphylaktischer Schock, hämorrhagischer Schock u. ä. Die entdeckten Verbindungen werden als Antiallergikum und Antiasthmikum besonderen Wert haben.

Wenn diese Verbindungen als Anti-PAF-Mittel verabreicht werden, können sie in oraler Dosis in Form einer Tablette, eines Pulvers, eines Granulats, einer Kapsel, eines Sirups o. ä. von Nutzen sein.

Alternativ können sie parenteral als Zäpfchen, Injektion, äußerlich anzuwendendes Medikament oder Tropfinfusion dosiert werden. Bei der Erfindung sollten die Verbindungen vorzugsweise als orales Mittel verwendet werden.

Die Dosierung kann vom Krankheitstyp, von dem Symptomgrad und vom Alter abhängen. Wenn diese Verbindungen oral verabreicht werden, sind Dosierungen von 0,001–10 mg/kg, vorzugsweise 0,01–0,5 mg/kg, von Nutzen.

Für Präparate, die als perorale und parenterale Dosis angewendet werden, werden unter Verwendung herkömmlicher, pharmazeutisch zulässiger Zusatzstoffe hergestellt. Zur Herstellung von Injektionen oder Tropfinfusionen werden pH-Modifikationsmittel, Pufferlösungen, Stabilisatoren und Lösungsverbesserer zum Hauptbestandteil zugesetzt, wenn es erforderlich ist. Das Gemisch kann gefriergetrocknet werden, wenn es erforderlich ist, um Injektionen für subkutane, intramuskuläre oder intervenöse oder Tropfinfusionsverabreichungen herzustellen.

Tabelle 1

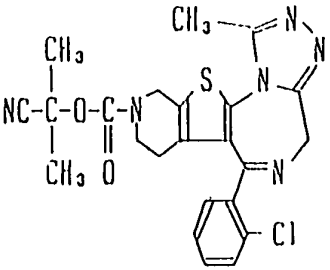
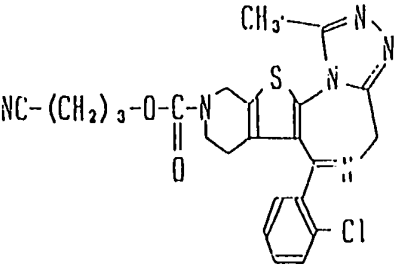
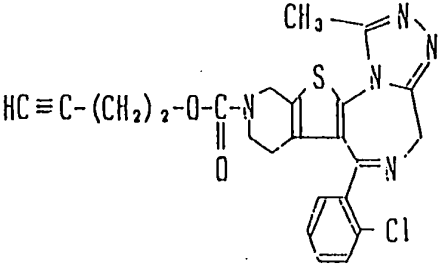
Testverbindung	PAF-Rezeptorbindungsbestimmung IC_{50} (μ M)
	0.0033
	0.0027
	0.0035

Tabelle 1 (Fortsetzung)
Table 1 (Cont'd)

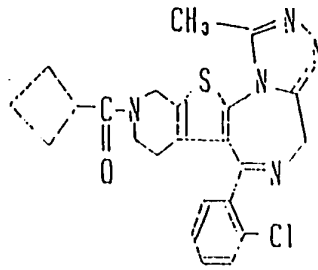
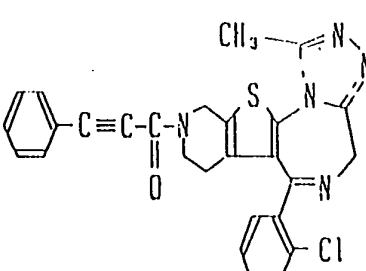
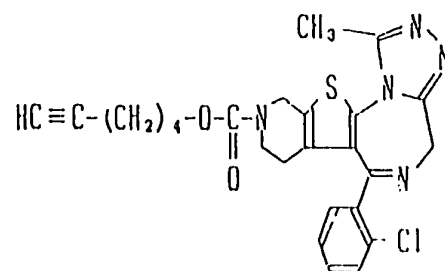
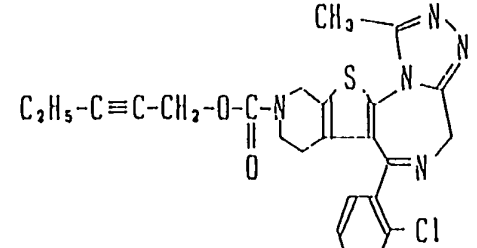
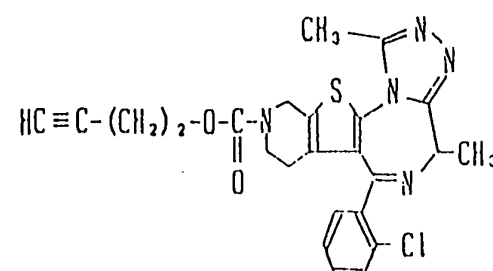
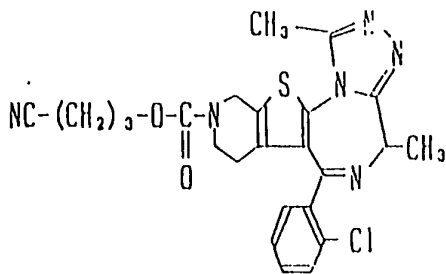
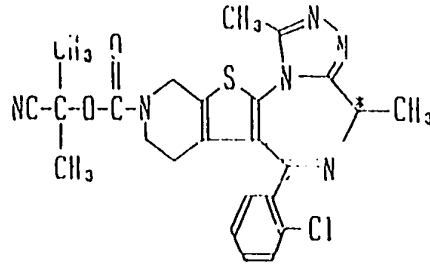
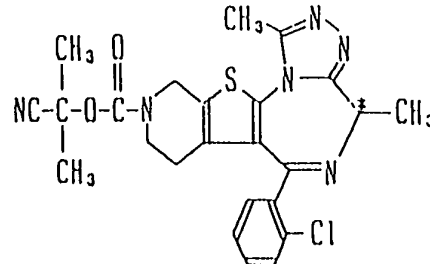
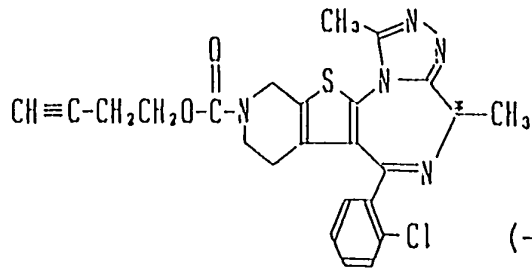
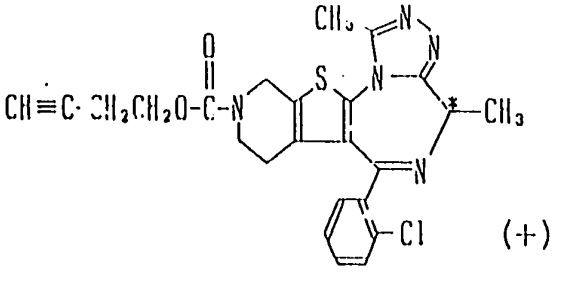
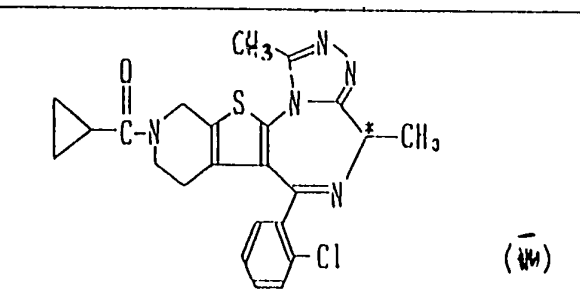
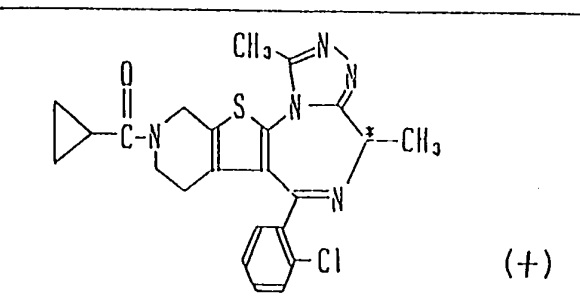
	0.0018
	0.00056
	0.00022
	0.00074
	0.0015

Tabelle 1 (Fortsetzung)
Table 1 (Cont'd)

	0.0044
 (-)	0.5
 (+)	0.0031
 (-)	0.082

Tabello 1 (Fortsetzung)
Table 1 (Cont'd)

 CH₃CH₂CH₂O-C(=O)-N₂S₂C₆H₄-CH₃ (+)	0.00034
 CH₃CH₂CH₂O-C(=O)-N₂S₂C₆H₄-CH₃ (-)	0.42
 CH₃CH₂CH₂O-C(=O)-N₂S₂C₆H₄-CH₃ (+)	0.0028

(Beispiele)

Es werden typische Beispiele der Erfindung beschrieben, die nicht als Einschränkung der vorliegenden Erfindung auszulegen sind.

(A) Beispiele 1 bis 77 und Vorbereitungsbeispiele 1 bis 29,

(B) Beispiele 78 bis 104 und Vorbereitungsbeispiele 30 bis 34,

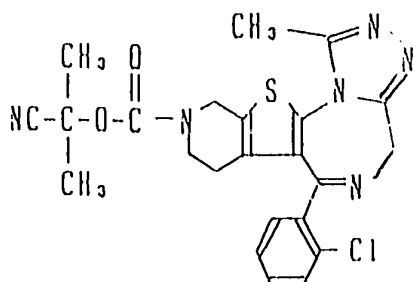
(C) Beispiele 105 bis 120 und Vorbereitungsbeispiele 35 bis 43 und

(D) Beispiele 121 bis 137 und Vorbereitungsbeispiele 44 bis 52 werden nachfolgend offenbart.

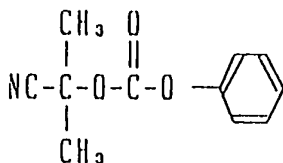
Es wurde darauf hingewiesen, daß die Herstellung der Ausgangsverbindungen oder -substanzen als Vorbereitungsbeispiele bezeichnet werden.

Beispiel 1

6-(2-Chlorophenyl)-3-(1-cyano-1-methylethoxycarbonyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

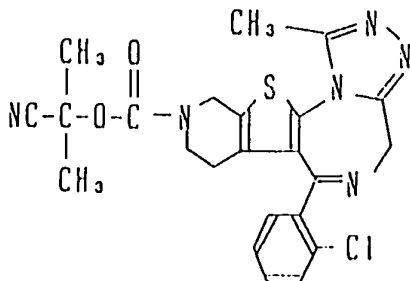


(1) Synthese von 1-Cyano-1-methylethylphenylcarbonat



1,40 g (9 mmol) Phenylchloroform wurden in eine Pyridinlösung (20 ml) aus 0,85 g (10 mmol) Acetoncyanohydrin unter Eiskühlung getropft. Das Ganze wurde danach 30 min bewegt. Nach Reaktionsbeendigung wurde das Lösungsmittel abdestilliert und ein Rückstand gewonnen, der in Chloroform gelöst, mit N-Salzsäure und einer gesättigten, wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung gespült und mit Magnesiumsulfat getrocknet wurde. Das resultierende Produkt wurde durch Kieselgel-Säulenchromatografie (Elutionsmittel: Ethylacetat:n-Hexan = 1:49) reindargestellt, wobei die beabsichtigte Verbindung in Form einer farblosen, festen Substanz quantitativ gewonnen wurde.

(2) Synthese von 6-(2-Chlorophenyl)-3-(1-cyano-1-methylethoxycarbonyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



0,15 g 1-Cyano-1-methylethylphenylcarbonat und 0,15 g 6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin wurden in Chloroform gelöst, so daß eine gleichmäßige Lösung erhalten wurde. Das Lösungsmittel wurde danach abdestilliert. Das resultierende Gemisch wurde 1 Stunde bei einer Badtemperatur von 120°C bewegt. Nach Kühlung konnte durch Reindarstellung durch Kieselgel-Säulenchromatografie (Elutionsmittel: Chloroform:Methanol = 99:1) eine Ausbeute von 0,18 g des beabsichtigten Produktes als amorphe Substanz erzielt werden.

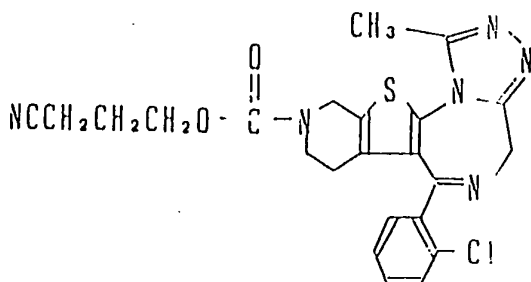
– ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ

1,77 (6H, s), 1,80–2,20 (2H, m), 2,68 (3H, s), 3,10–3,60 (2H, m), 4,22 (1H, m), 4,50–4,88 (2H, m), 5,60 (1H, m), 7,35 (4H, m)

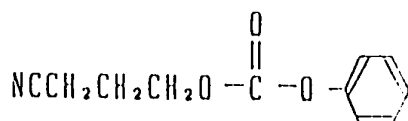
– FABMS (M + H⁺) m/z: 481

Beispiel 2

6-(2-Chlorophenyl)-3-(3-cyanopropoxycarbonyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

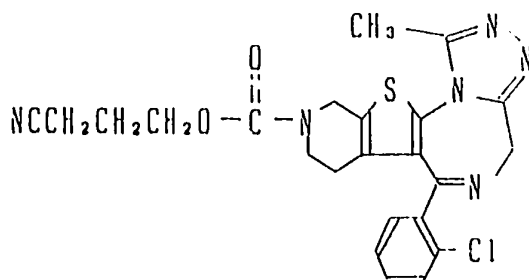


(1) Synthese von 3-Cyanopropylphenylcarbonat



1,50 g Phenylchloroformat wurden in eine Chloroformlösung (20 ml) aus 0,85 g 4-Hydroxybutyronitril und 1,50 g Pyridin unter Eiskühlung getropft. Das Ganze wurde danach 30 min bewegt. Nach Reaktionsbeendigung wurde das Reaktionsgemisch mit einer gesättigten, wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung gespült und mit Magnesiumsulfat eingeeengt. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert, woran sich die Reindarstellung durch Kieselgel-Säulenchromatografie (Elutionsmittel: Ethylacetat:n-Hexan = 3:17) anschloß. Es wurden 1,20 g der beabsichtigten Verbindung gewonnen.

(2) Synthese von 6-(2-Chlorophenyl)-3-(3-cyanopropoxycarbonyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



0,11 g 1-Cyanopropylphenylcarbonat und 0,13 g 6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]diazepin wurden in Chloroform gelöst, so daß eine gleichmäßige Lösung erhalten wurde. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Das resultierende Gemisch wurde 1 Stunde bei einer Badtemperatur von 110°C bewegt. Nach Kühlung konnte durch Reindarstellung durch Kieselgel-Säulenchromatografie (Elutionsmittel: Chloroform:Methanol = 49:1) eine Ausbeute von 0,10 g des beabsichtigten Produktes erzielt werden.

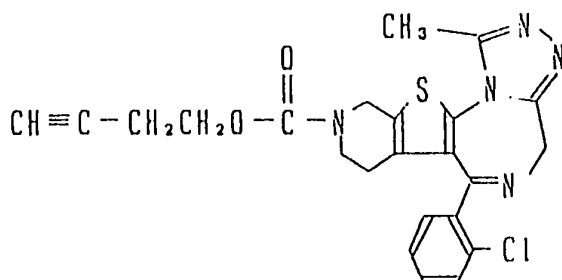
- ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ

1,41–1,80 (m, 2H), 1,80–2,17 (m, 2H), 2,22–2,52 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,80–5,76 (m, 6H), 4,20 (t, J = 7 Hz, 2H), 7,30 (m, 4H)

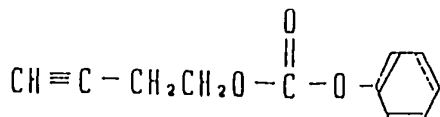
- FABMS (M + H⁺) m/z: 481

Beispiel 3

3-(3-Butynyloxycarbonyl)-6-(2-chlorophenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

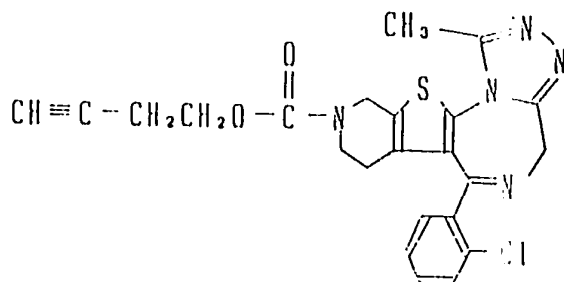


(1) Synthese von 3-Butynylphenylcarbonat



1,70 g Phenylchloroformat wurden in eine Dichlormethanolösung (20 ml) aus 0,70 g 3-Butyn-1-ol und 1,50 g Pyridin unter Eiskühlung getropft. Danach wurde das Ganze 30 min bewegt. Nach Reaktionsbeendigung wurde das Reaktionsgemisch mit einer gesättigten, wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung gespült und mit Magnesiumsulfat eingeeengt. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert, woran sich die Reindarstellung durch Kieselgel-Säulenchromatografie (Elutionsmittel: Ethylacetat:n-Hexan = 1:49) anschloß. Die beabsichtigte Verbindung wurde bei einer quantitativen Ausbeute als ein farbloses Öl gewonnen.

(2) Synthese von 3-(3-Butynyloxy-carbonyl)-6-(2-chlorphenyl-propoxy-carbonyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



0,10 g 3-Butynylphenylcarbonat und 0,18 g 6-(2-Chlorphenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]diazepin wurden in Chloroform gelöst, so daß eine gleichmäßige Lösung erhalten wurde. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Das resultierende Gemisch wurde 1 Stunde bei einer Temperatur von 110°C bewegt. Nach Kühlung konnte durch Reindarstellung durch Kieselgel-Säulenchromatografie (Elutionsmittel: Chloroform: Methanol = 99:1) eine Ausbeute von 0,17 g des beabsichtigten Produktes erzielt werden.

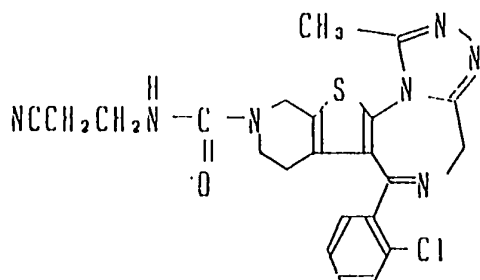
- ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ

1,60-2,16 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 2,50 (dt, J = 2 Hz, 7 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,86-5,74 (m, 6H), 4,17 (t, J = 7 Hz, 2H), 7,29 (m, 4H)

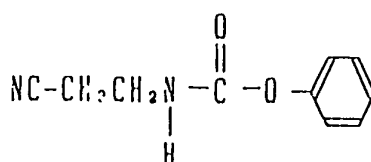
- MS m/z (Pos. Fab.): 466 (M + H)⁺

Beispiel 4

6-(2-Chlorphenyl)-3-(2-cyanoethylaminocarbonyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

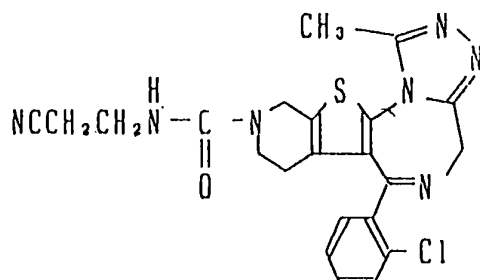


(1) Synthese von N-(2-Cyanoethyl)carbamat



1,40 g Phenylchloroformat wurden in eine Dichlorethanlösung (20 ml) aus 0,70 g 3-Aminopropionitril und 1,20 g Triethylamin unter Eiskühlung getropft. Das Ganze wurde danach 30 min bewegt. Nach Reaktionsbeendigung wurde das Gemisch mit gesättigtem Natriumhydrogencarbonat gespült und mit Magnesiumsulfat eingeeengt. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert, woran sich die Reindarstellung durch Kieselgel-Säulenchromatografie (Elutionsmittel: Ethylacetat:n-Hexan = 1:9) anschloß. Es wurde 1,30 g der beabsichtigten Verbindung gewonnen.

(2) Synthese von 6-(2-Chlorphenyl)-3-(2-cyanoethylaminocarbonyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

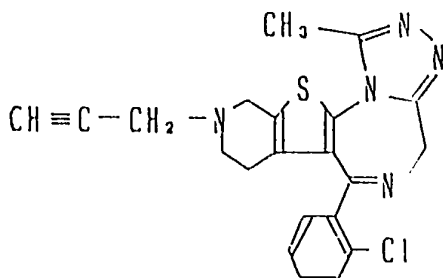


0,09 g N-(2-Cyanoethyl)carbamat und 0,18 g 6-(2-Chlorphenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin wurden in Chloroform gelöst, so daß eine gleichmäßige Lösung erhalten wurde. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Das resultierende Gemisch wurde 1 Stunde bei 140°C bewegt. Nach Abkühlung konnte durch Reindarstellung durch Kieselgel-Säulenchromatografie (Elutionsmittel: Chloroform: Methanol = 19:1) eine Ausbeute von 0,12 g des beabsichtigten Produktes erzielt werden.

- ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ
1,45–2,23 (m, 2H), 2,60 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,80–5,69 (m, 9H), 7,29 (m, 4H)
- MS m/z (Pos. Fab.): 466 (M + H)⁺

Beispiel 5

6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-(2-propynyl)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

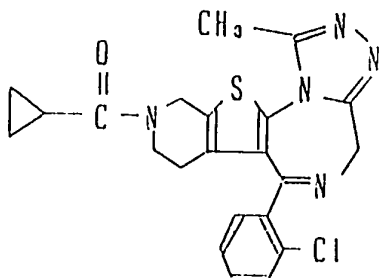


30 mg Natriumhydrid (60%) wurden zu einer Dimethylformamidlösung (20 ml) aus 0,12 g 6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin bei Raumtemperatur zugesetzt. Danach wurde das Ganze 1 Stunde bei 60°C bewegt. Dann wurden 60 mg 3-Bromopropin bei Raumtemperatur zugesetzt, und das Ganze wurde 1 Stunde bei 60°C bewegt. Nach Abkühlung wurde Wasser zum Reaktionsgemisch zugesetzt, das mit Ethylacetat extrahiert und mit Magnesiumsulfat eingeeengt wurde. Danach folgten Lösungsmittelentzug und Reindarstellung durch Kieselgel-Säulenchromatografie (Elutionsmittel: Chloroform:Methanol = 98,5:1,5). Es wurden 20 mg des beabsichtigten Produktes gewonnen.

- ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ
1,52–2,12 (m, 2H), 2,25 (t, J = 2 Hz, 1H), 2,16–2,84 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 3,45 (d, J = 2 Hz, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,90–4,40, 5,20–5,76 (2m, 2H, 7,27 (m, 2H)
- MS m/z: 407

Beispiel 6

6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-cyclopropancarbonyl-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

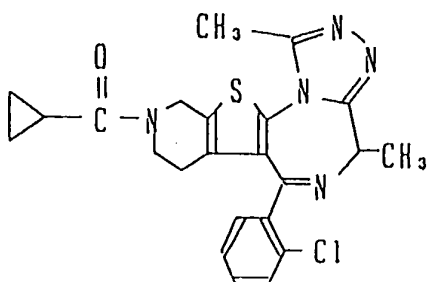


90 mg Cyclopropancarbonylchlorid wurden in 4 ml N-Dimethylformamid gelöst. In diese Lösung wurden bei –60°C eine N,N-Dimethylformamidlösung (6 ml) aus 150 mg 6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin und 210 mg Triethylamin getropft. Das Ganze wurde 30 min bewegt. Nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde gesättigte, wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt. Danach folgten Extraktion mit Chloroform und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Das wurde abgefiltert, und nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde der resultierende Rückstand Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: MeOH:CH₂Cl₂ = 1:99). Es wurden 140 mg der in der Überschrift angegebenen Verbindung gewonnen (Ausbeute = 79%).

- ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:
0,4–1,3 (m, 4H), 1,4–2,7 (m, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,8–5,8 (m, 6H), 7,1–7,6 (m, 4H),
- MS m/z (Pos., Fab): 438 (M + H)⁺

Beispiel 7

6-(2-Chlorophenyl)-3-cyclopropancarbonyl-11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



100 mg 6-(2-Chlorophenyl)-3-cyclopropanecarbonyl-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin wurden in 4 ml N,N-Dimethylformamid gelöst. Es wurden 54 mg Natriumhydrid (55%) und 0,5 ml Methylbromid zugesetzt. Das Ganze wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur bewegt. Die Reaktion wurde durch Zusatz von Wasser gestoppt, und die Lösung wurde mit Essigsäure neutralisiert. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert, und der resultierende Rückstand wurde mit 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die Lösung wurde mit wasserfreiem Magnesiumsulfat eingeeengt. Danach wurde das Lösungsmittel entzogen. Es folgte Reindarstellung durch Kieselgel-Säulenchromatografie (Maschenzahl 400, 10g), um das in der Überschrift angegebene Produkt zu gewinnen.

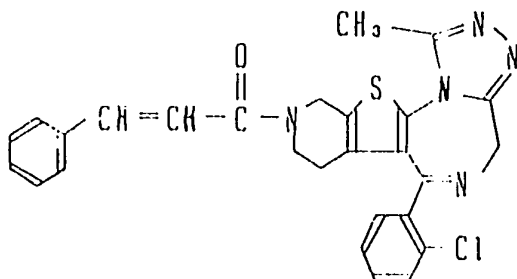
• ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

0,55–1,15 (m, 4H), 1,45–2,5 (m, 3H), 2,10 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,8–4,8 (m, 3H), 4,26 (q, J=6,8 Hz, 1H), 4,8–5,2 (m, 1H), 7,05–7,65 (m, 4H)

• MS m/z (Pos. Fab): 452 (M + H)⁺

Beispiel 8

6-(2-Chlorophenyl)-3-cinnamoyl-11-methyl-2,5,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

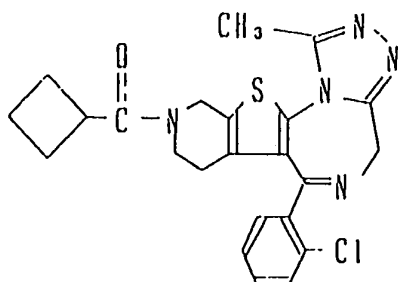


80 mg Cinnamoylchlorid wurden in 8 ml N,N-Dimethylformamid gelöst. Es wurden 4 ml einer N,N-Dimethylformamidlösung aus 120 mg 6-(2-chlorophenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin und 160 mg Triethylamin tropfenweise zugegeben. Danach wurde das Ganze bewegt. Nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde eine gesättigte, wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt. Danach folgten Extraktion mit Chloroform und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Die Lösung wurde abgelfilert, und nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde der resultierende Rückstand Kieselgel-Chromatografie (Elutionsmittel: MeOH:CH₂Cl₂ = 1:99) unterzogen. Es wurden 11 mg der in der Überschrift angegebenen Verbindung gewonnen (Ausbeute 68%).

MS m/z (Pos. Fab): 500 (M + H)⁺

Beispiel 9

6-(2-Chlorophenyl)-3-cyclobutanecarbonyl-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



50 mg Cyclobutanecarbonsäure, 70 mg 1-Hydroxybenzotriazolmonohydrat und 150 mg 6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin wurden in 8 ml N,N-Dimethylformamid gelöst. Es wurden 100 mg N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid unter Eiskühlung zugesetzt. Das Ganze wurde ca. 10 Minuten bewegt und bei 4°C über Nacht bewegt. Nach etwa 1 weiteren Stunde Bewegung bei Raumtemperatur wurde die unlösliche Substanz abgelfilert und das Lösungsmittel abdestilliert. Eine gesättigte, wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung wurde zugesetzt. Es folgten Extraktion mit Chloroform und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Die resultierende Lösung wurde gefiltert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde Kieselgel-Säulenchromatografie (Elutionsmittel: MeOH:CH₂Cl₂ = 1:99) unterzogen. Es wurden 180 mg der beabsichtigten Verbindung gewonnen (Ausbeute 98%).

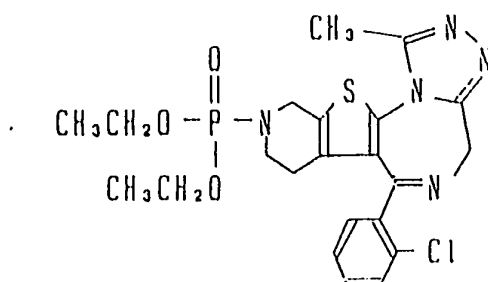
• ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

1,4–2,5 (m, 9H), 2,67 (s, 3H), 2,8–5,9 (m, 6H), 7,1–7,6 (m, 4H)

• MS m/z (Pos. Fab): 452 (M + H)⁺

Beispiel 10

8-(2-Chlorophenyl)-3-diethylphosphoro-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



100 mg of 6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4] diazepin wurden in 5 ml Tetrahydrofuran und 1 ml Triethylamin gelöst. 100 mg Diethylchlorophosphat wurden zugesetzt, und das Ganze wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur bewegt. Die Reaktionslösung wurde zu einer gesättigten, wäßrigen Natriumbicarbonatlösung zugesetzt. Danach folgten Extraktion mit Ethylacetat und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Das Lösungsmittel wurde durch Konzentrieren unter reduziertem Druck entzogen und der resultierende Rückstand durch Kieselgel-Säulenchromatografie reindargestellt (Elutionsmittel: CH₃OH:CH₂Cl₂ = 5:95). Es wurden 100 mg der beabsichtigten Verbindung gewonnen (Ausbeute 72%).

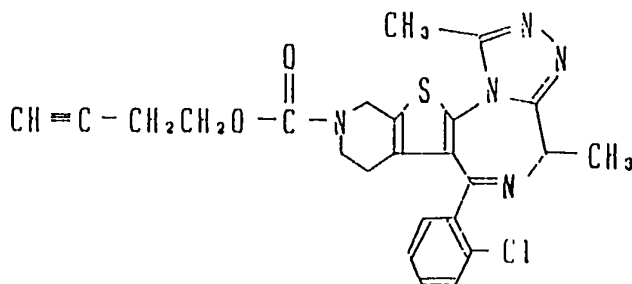
• MS(FAB)(M + H)² = 506

• NMR (90 MHz):

1,28 (t, 6H, J = 8,0), 1,44–2,20 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 3,70–4,60 (m, 9H), 5,33–5,72 (m, 1H), 7,12–7,48 (m, 5H)

Beispiel 11

3-(3-Butynyloxycarbonyl)-6-(2-chlorophenyl)-8,11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



Zu einer Lösung aus 57 mg 3-(3-Butynyloxycarbonyl)-6-(2-chlorophenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin in (2 ml) Dimethylformamid wurden 28 mg Natriumhydrid (55%) und 0,2 ml Methylbromid zugesetzt. Das Ganze wurde danach 1 Stunde bei Raumtemperatur bewegt.

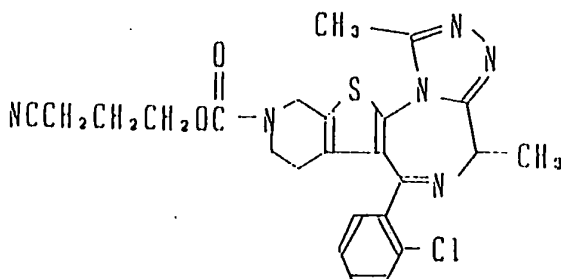
Der Lösung wurde Wasser zugesetzt, um die Reaktion zu stoppen. Die Lösung wurde mit Essigsäure neutralisiert. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abdestilliert und der resultierende Rückstand mit 10 ml Dichlormethylen und dann mit 20 ml Dichlormethylen extrahiert. Die Lösung wurde mit Magnesiumsulfat eingeengt und das Lösungsmittel entzogen. Es folgte Reindarstellung mit Kieselgel-Säulenchromatografie (10g – Maschenzahl 400; Elutionsmittel: Methanol:Dichlormethan = 1:99), wobei 24 mg der beabsichtigten Verbindung erhalten wurden.

– NMR (90 MHz, CDCl₃):

7,4 (5H, Ar), 4,9 (1H, d, J = 18 Hz, N-CH₂[C-2]), 4,5 (1H, d, J = 18 Hz, N-CH₂[C-2]), 4,2 (1H, m, C₈-H), 4,1 (2H, t, J = 8 Hz, O-CH₂), 2,7 (3H, s), 2,5 (2H, dt, J = 1,7 Hz, -CH₂), 2,1 (3H, d, J = 7 Hz CHCH₃), 3,0–2,0 (5H, m)

Beispiel 12

6-(2-Chlorophenyl)-8,11-dimethyl-3-(3-cyanopropoxycarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



Zu einer Lösung aus 62 mg of 6-(2-Chlorophenyl)-3-(3-cyanopropoxycarbonyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]diazepin in 2 ml Dimethylformamid wurden bei Raumtemperatur 34 mg Natriumhydrid (55%ig) und 0,2 ml Methylbromid zugesetzt. Das Ganze wurde danach 1 Stunde bei Raumtemperatur bewegt. Der Lösung wurde Wasser zugesetzt, um die Reaktion zu stoppen. Die Lösung wurde mit Essigsäure neutralisiert. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit 10 ml Dichlormethylen und dann mit 20 ml Dichlormethylen extrahiert. Die Lösung wurde mit Magnesiumsulfat eingeeengt und das Lösungsmittel entzogen. Es folgte Reindarstellung durch Kieselgel-Säulenchromatografie (10 g – Maschenzahl 400; Elutionsmittel: Methanol:Dichlormethan = 1:99), wobei 21 mg der beabsichtigten Verbindung erhalten wurden.

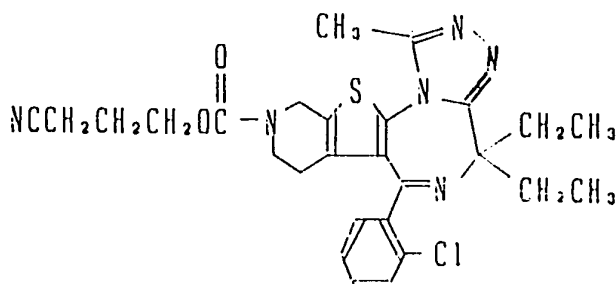
• NMR (90 MHz, CDCl_3):

7,4 (5H, Ar), 4,9 (1H, d, $J = 18$ Hz, $\text{N-CH}_2[\text{C-2}]$),

4,5 (1H, d, $J = 18$ Hz, $\text{N-CH}_2[\text{C-2}]$), 4,2 (1H, m, C8-H), 4,1 (2H, t, $J = 8$ Hz, O- CH_2), 2,7 (3H, s), 2,4 (3H, d, $J = 7$ Hz), 2,1 (3H, d, $J = 7$ Hz CHCH_3), 3,0–2,0 (6H, m)

Beispiel 13

6-(2-Chlorophenyl)-8,8-diethyl-3-(3-cyanopropoxycarbonyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



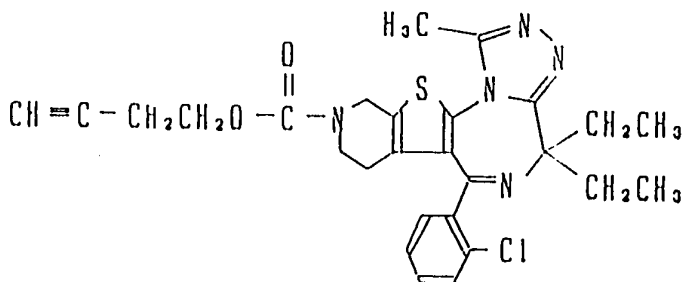
Zu einer Lösung aus 69 mg of 6-(2-Chlorophenyl)-3-(3-cyanopropoxycarbonyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]diazepin in 2 ml Dimethylformamid wurden bei Raumtemperatur 10 mg Natriumhydrid (55%ig) und 0,03 ml Methylbromid zugesetzt. Das Ganze wurde danach 2 Stunden bei Raumtemperatur bewegt. Dünnschichtchromatografie offenbarte die Ausgangsverbindung und zwei neuartige Produkte – ein Monoethylprodukt und ein Diethylprodukt. Entsprechend wurden weiter 10 mg Natriumhydrid und 0,03 ml Ethylbromid zugesetzt. Das Ganze wurde 2 Stunden bewegt. Der Lösung wurde danach Wasser zugesetzt, um die Reaktion zu stoppen. Die Lösung wurde mit Essigsäure neutralisiert. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit 10 ml Dichlormethylen und dann mit 20 ml Dichlormethylen extrahiert. Die Lösung wurde mit Magnesiumsulfat eingeeengt und das Lösungsmittel entzogen. Es folgte Reindarstellung durch Kieselgel-Säulenchromatografie (13 g – Maschenzahl 400; Elutionsmittel: Methanol:Dichlormethan = 1:99), wobei 41 mg der beabsichtigten Verbindung erhalten wurden.

• NMR (90 MHz, CDCl_3):

7,4 (5H, Ar), 4,9 (1H, d, $J = 18$ Hz, $\text{N-CH}_2[\text{C-2}]$), 4,5 (1H, d, $J = 18$ Hz, $\text{N-CH}_2[\text{C-2}]$), 4,1 (2H, t, $J = 8$ Hz, O- CH_2), 2,7 (3H, s, CH_3), 2,0–2,7 (10H, n), 1,3 (6H, t, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3)

Beispiel 14

3-(3-Butynyloxycarbonyl)-6-(2-chlorophenyl)-8,8-diethyl-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



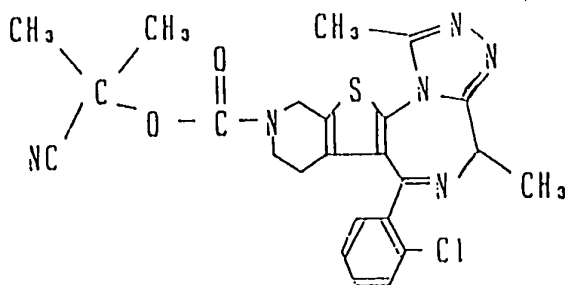
Das allgemeine Verfahren von Beispiel 12 wurde wiederholt, wobei 65 mg of 3-(3-Butynyloxycarbonyl)-6-(2-chlorophenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin verwendet wurden. Dabei wurden 23 mg des beabsichtigten Produktes gewonnen.

• NMR (90 MHz, CDCl_3):

7,4 (5H, Ar), 4,9 (1H, d, $J = 18$ Hz, $\text{N-CH}_2[\text{C-2}]$), 4,5 (1H, d, $J = 18$ Hz, $\text{N-CH}_2[\text{C-2}]$), 4,1 (2H, t, $J = 8$ Hz, O- CH_2), 2,7 (3H, s, CH_3), 2,0–2,7 (8H, n, CH_2CH_3 and CH_2CH_3), 1,3 (6H, t, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3)

Beispiel 15

6-(2-Chlorophenyl)-3-(1-cyano-1-methylethoxycarbonyl)-7,11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



0,24 g Natriumhydrid (60%ig) wurden zu einer Lösung aus 1,12 g der im Beispiel 1 erhaltenen Verbindung in N,N-Dimethylformamid (3 ml) unter Eiskühlung zugegeben. Danach wurde das Ganze 30 min bewegt. Die Lösung wurde dann 0,37 ml Methylbromid zugeetzt. Das Ganze wurde 30 Minuten unter Eiskühlung und dann 1 Stunde bei Raumtemperatur bewegt. Nach Reaktionsbeendigung wurde Wasser zugeetzt. Es folgten Extraktion mit Chloroform und Einengung mit Magnesiumsulfat. Der nach Filtration und Konzentration erhaltene Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatografie reindargestellt (Elutionsmittel: Chloroform:Methanol = 99:1). Es wurden 0,19 g der beabsichtigten Verbindung gewonnen.

• ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

1,76 (s, 6H), 1,80–2,20 (m, 2H), 2,10 (d, 3H), 2,66 (s, 3H), 3,0–3,9 (m, 2H), 4,29 (q, 1H), 4,3–4,9 (m, 2H), 7,35 (m, 4H),

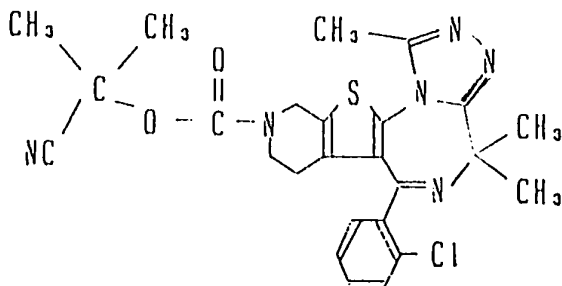
• FABMS[M+H⁺] m/z: 495

Beispiele 16 bis 71

Die folgenden Verbindungen wurden in der gleichen Weise wie im vorhergehenden Beispiel hergestellt.

Beispiel 16

6-(2-Chlorophenyl)-3-(1-cyano-1-methylethoxycarbonyl)-8,8,11-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

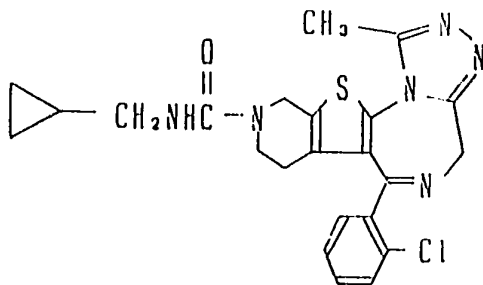


• ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

1,8 (s, 6H), 2,8 (s, 3H), 3,1 (s, 3H), 3,0–3,9 (m, 4H), 3,8 (s, 3H), 4,4–4,9 (m, 2H), 7,4 (m, 4H)

Beispiel 17

6-(2-Chlorophenyl)-3-cyclopropylmethylaminocarbonyl-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



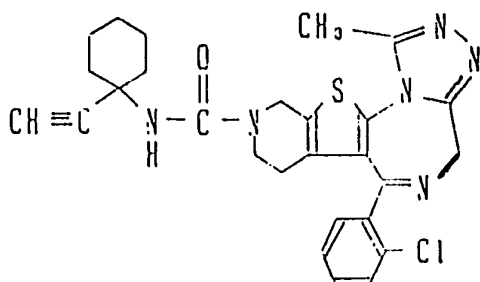
• ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

0,04–0,32 (m, 2H), 0,36–0,60 (m, 2H), 0,70–1,16 (m, 1H), 1,52–2,17 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,84–5,85 (m, 7H), 3,04 (dd, J = 6 Hz, 7 Hz, 2H), 7,32 (m, 4H)

• FABMS[M+H⁺] m/z: 467

Beispiel 18

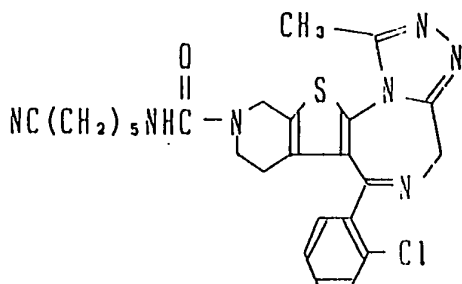
6-(2-Chlorophenyl)-3-(1-ethynylcyclohexylaminocarbonyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :
1,12–2,24 (m, 12H), 2,37 (s, 1H), 2,80–5,76 (m, 7H), 7,29 (m, 4H)
- FABMS($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 519

Beispiel 19

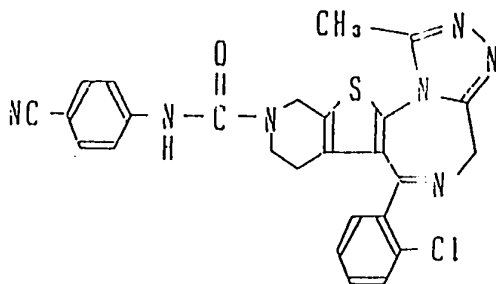
6-(2-Chlorophenyl)-3-(5-cyanopentylaminocarbonyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :
1,28–2,16 (m, 8H), 2,32 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H), 2,81–5,68 (m, 9H), 7,29 (m, 4H)
- FABMS($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 508

Beispiel 20

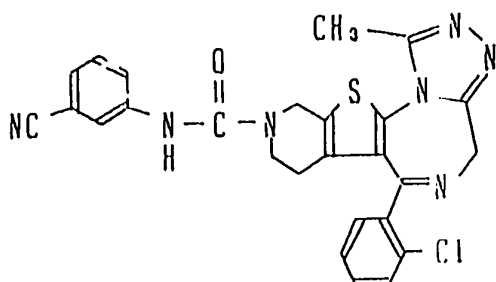
6-(2-Chlorophenyl)-3-(4-cyanophenylaminocarbonyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :
1,55–2,18 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 3,80–5,70 (m, 6H), 7,32 (m, 4H), 7,47 (m, 4H), 8,40 (br, s, 1H)
- FABMS($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 514

Beispiel 21

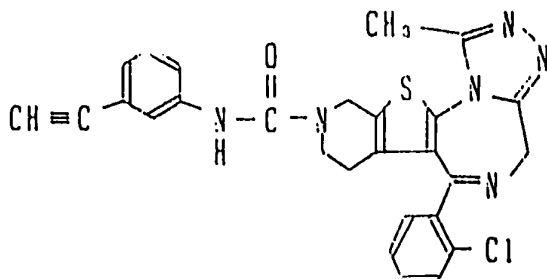
6-(2-Chlorophenyl)-3-(3-cyanopentylaminocarbonyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:
1,43–2,17 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 3,04–5,68 (m, 6H), 7,05–7,72 (m, 8H)
- FABMS(M+H⁺) m/z:514

Beispiel 22

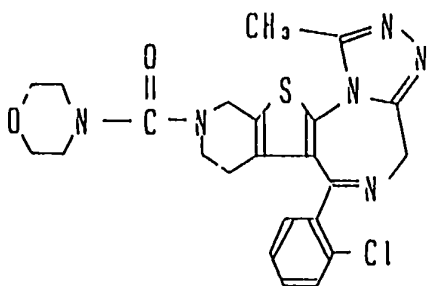
6-(2-Chlorophenyl)-3-(3-ethynylphenylaminocarbonyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:
1,40–2,40 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 3,01 (s, 1H), 3,05–5,08 (m, 6H), 6,64 (br.s, 1H), 6,88–7,48 (m, 8H)
- FABMS(M+H⁺) m/z:513

Beispiel 23

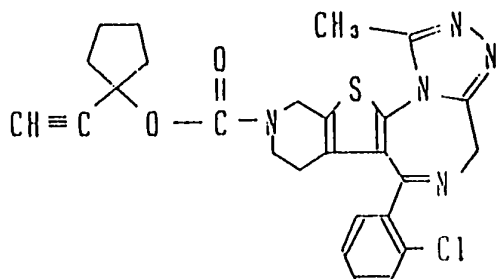
6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-(morpholin-4-yl)carbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:
1,32–2,44 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,92–5,80 (m, 6H), 3,21 (t, J = 6 Hz, 4H), 3,63 (t, J = 6 Hz, 4H), 7,29 (m, 4H)
- FABMS(M+H⁺) m/z:483

Beispiel 24

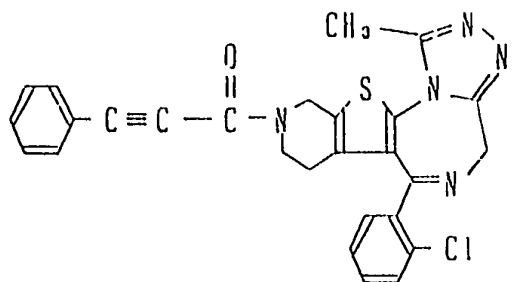
6-(2-Chlorophenyl)-3-(1-ethynylcyclopentylaminocarbonyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:
1,40–2,44 (m, 10H), 2,56 (s, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,90–5,80 (m, 6H), 7,29 (m, 4H)
- FABMS(M+H⁺) m/z:506

Beispiel 25

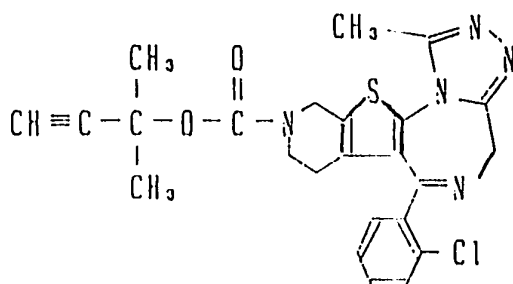
6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-(phenylethylcarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:
- 1,67–2,40 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 3,04–5,80 (m, 6H), 7,12–7,60 (m, 9H)
- FABMS(M+H⁺) m/z:498

Beispiel 26

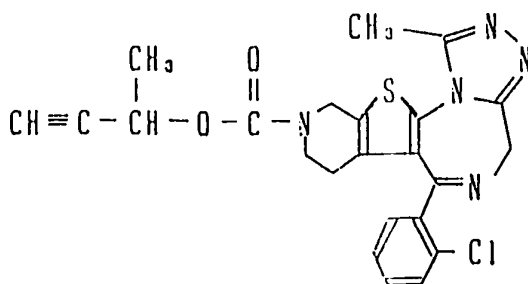
6-(2-Chlorophenyl)-3-(1,1-dimethyl-2-propynyloxycarbonyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:
- 1,40–2,18 (m, 2H), 1,68 (s, 6H), 2,53 (s, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,90–5,76 (m, 6H), 7,30 (m, 4H)
- FABMS(M+H⁺) m/z:480

Beispiel 27

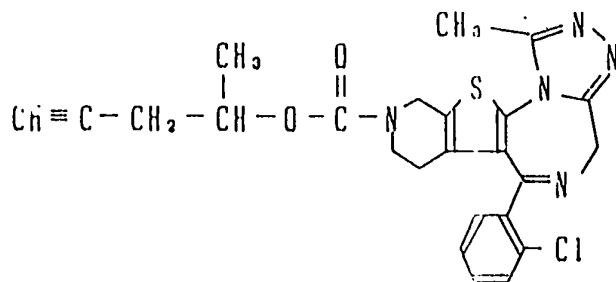
6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-(1-methyl-2-propynyloxycarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:
- 1,38–2,32 (m, 2H), 1,50 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,45 (d, J = 2 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,88–5,70 (m, 6H), 5,34 (dq, J = 2 Hz, 7 Hz, 1H), 7,29 (m, 4H)
- FABMS(M+H⁺) m/z:466

Beispiel 28

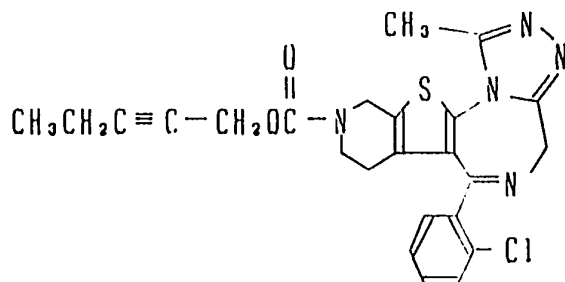
6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-(1-methyl-3-butynyloxycarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:
- 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,50–2,60 (m, 5H), 2,66 (s, 3H), 2,88–5,72 (m, 7H), 7,29 (m, 4H)
- FABMS(M+H⁺) m/z:480

Beispiel 29

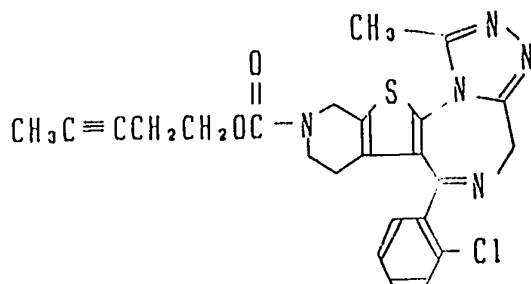
6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-(2-pentyloxycarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:
- 1,13 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,54–2,36 (m, 2H), 2,25 (tq, J = 2 Hz, 7 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,84–5,76 (m, 6H), 4,66 (t, J = 2 Hz, 2H), 7,30 (m, 4H)
- FABMS(M+H⁺) m/z:480

Beispiel 30

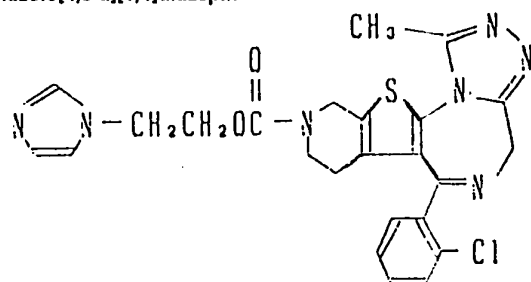
6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-(3-pentyloxycarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:
- 1,50–2,20 (m, 2H), 1,74 (t, J = 2 Hz, 3 Hz), 2,42 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,90–5,70 (m, 6H), 4,11 (t, J = 7 Hz, 2H), 7,30 (m, 4H)
- FABMS(M+H⁺) m/z:480

Beispiel 31

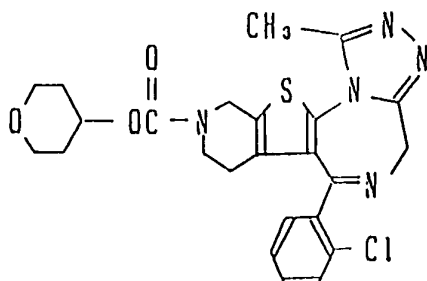
6-(2-Chlorophenyl)-3-[2-(imidazol-1-yl)ethoxycarbonyl]-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:
1,50–2,19 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,80–5,80 (m, 10H), 6,70–6,92 (m, 1H), 6,92–7,06 (m, 1H), 7,12–7,54 (m, 1H), 7,30 (m, 4H)
- FABMS(M+H⁺) m/z:508

Beispiel 32

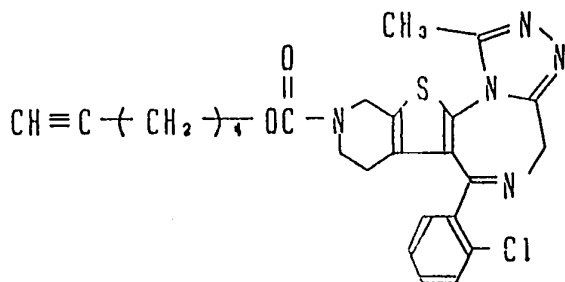
6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-(2,3,5,6-tetrahydropyran-4-yl)oxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:
1,40–2,12 (m, 6H), 2,67 (s, 3H), 2,84–5,68 (m, 11H), 7,29 (m, 4H)
- FABMS(M+H⁺) m/z:498

Beispiel 33

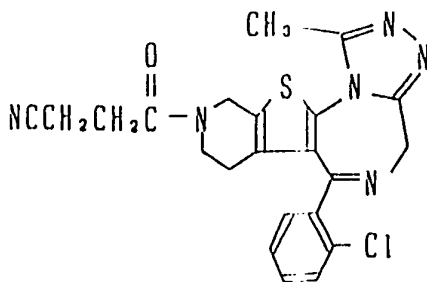
6-(2-Chlorophenyl)-3-(5-hexynyloxycarbonyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:
1,20–2,32 (m, 6H), 1,94 (t, J = 2Hz, 1H), 2,21 (dt, J = 2Hz, 7Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,84–5,76 (m, 6H), 7,28 (m, 4H)
- FABMS(M+H⁺) m/z:494

Beispiel 34

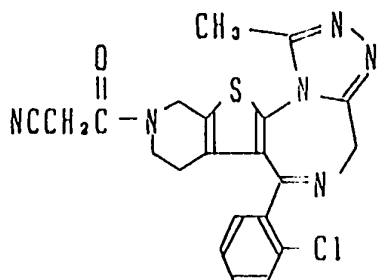
6-(2-Chlorophenyl)-3-(3-cyano-1-oxopropyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:
1,16–2,38 (m, 2H), 2,42–2,79 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 3,20–5,72 (m, 6H), 7,31 (m, 4H)
- FABMS(M+H⁺) m/z:451

Beispiel 35

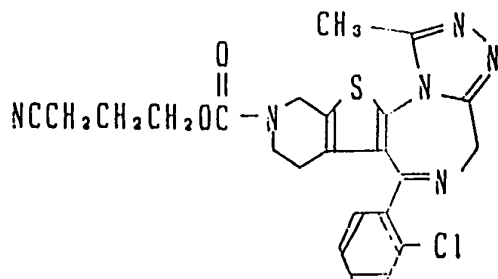
6-(2-Chlorophenyl)-3-(2-cyano-1-oxoethyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 1,60–2,35 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 3,20–5,76 (m, 8H), 7,30 (m, 4H)
- FABMS($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 437

Beispiel 36

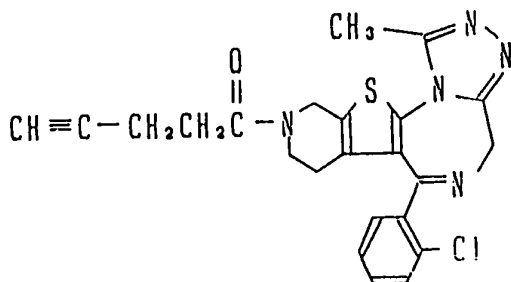
6-(2-Chlorophenyl)-3-(3-cyanopropoxycarbonyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 1,41–1,80 (m, 2H), 1,80–2,17 (m, 2H), 2,22–2,52 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,86–5,76 (m, 6H), 4,20 (t, $t = 7\text{ Hz}$, 2H), 7,30 (m, 4H)
- FABMS($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 481

Beispiel 37

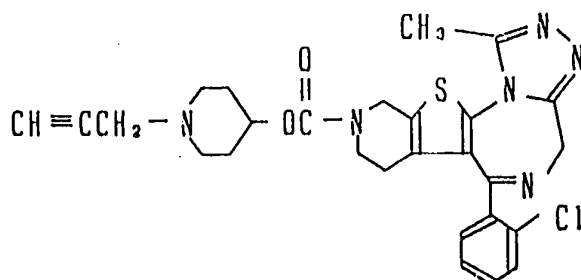
6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-(1-oxo-4-pentyl)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 1,54–2,18 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 2,44–2,65 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,88–5,76 (m, 6H), 7,42 (m, 4H)
- FABMS($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 450

Beispiel 38

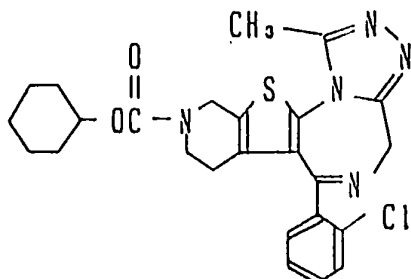
6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-(1-propargyl-piperidin-4-yl)oxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :
1,4–2,9 (m, 11H), 2,25 (t, 1H), 2,7 (s, 3H), 3,3 (d, 2H), 3,0–3,9 (m, 2H), 4,0–4,9 (m, 1 + 2H), 5,4–5,8 (m, 1H), 7,4 (m, 4H)
- MS m/z (Pos. FD): 535

Beispiel 39

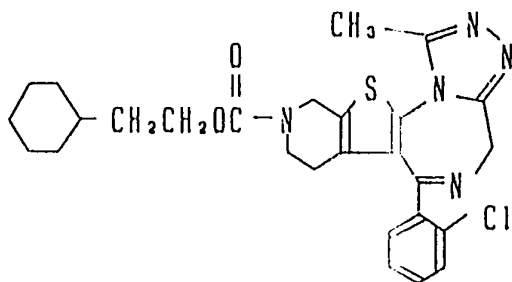
6-(2-Chlorophenyl)-3-(cyclohexyloxycarbonyl-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :
1,2–2,3 (m, 12H), 2,7 (s, 3H), 3,0–4,0 (m, 2H), 4,0–4,8 (m, 1 + 1 + 2H), 5,4–5,8 (m, 1H), 7,4 (m, 4H)
- MS m/z (Pos. FAB): 496

Beispiel 40

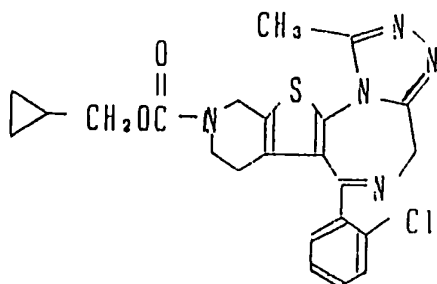
6-(2-Chlorophenyl)-3-cyclohexylethoxycarbonyl-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :
0,6–2,7 (m, 17H), 2,7 (s, 3H), 3,0–4,0 (m, 2H), 4,0–4,4 (m, 1 + 2H), 4,4–4,8 (m, 2H), 5,4–5,8 (m, 1H), 7,4 (m, 4H)
- MS m/z (Pos. FAB): 538

Beispiel 41

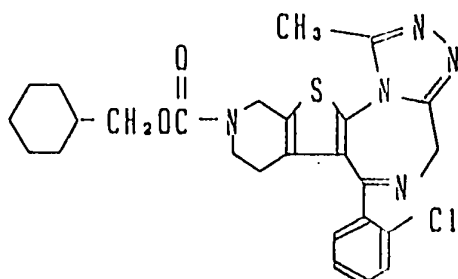
6-(2-Chlorophenyl)-3-cyclopropylmethoxycarbonyl-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :
0,2–2,0 (m, 7H), 2,7 (s, 3H), 3,0–4,0 (m, 2H), 3,8–4,0 (d, 2H), 4,4–4,8 (m, 1 + 2H), 5,4–5,8 (m, 1H), 7,4 (m, 4H)
- MS m/z (Pos. FAB): 468

Beispiel 42

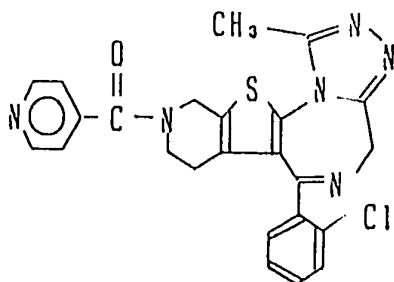
6-(2-Chlorophenyl)-3-cyclohexylmethoxycarbonyl-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ: 0,8–2,2 (m, 13H), 2,7 (s, 3H), 3,0–4,0 (m, 2H), 3,7–4,0 (d, 2H), 4,1–4,8 (m, 1 + 2H), 5,4–5,8 (m, 1H), 7,4 (m, 4H)
- MS m/z (Pos. FAB): 510

Beispiel 43

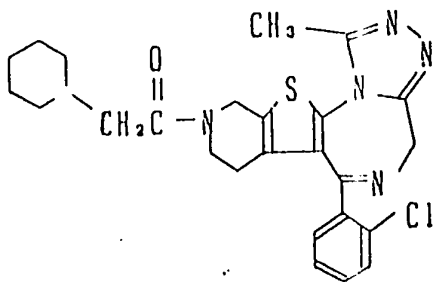
6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-(pyridylcarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ: 1,4–2,5 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 3,1–3,75 (m, 2H), 3,9–5,8 (m, 4H), 7,0–7,7 (m, 6H), 8,4–8,8 (m, 2H)
- MS m/z (Pos. FAB): 475

Beispiel 44

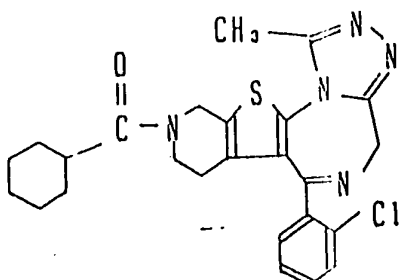
6-(2-Chlorophenyl)-3-cyclohexylmethylcarbonyl-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ: 0,6–2,4 (m, 13H), 2,16 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,8–5,9 (m, 6H), 7,1–7,6 (m, 4H)
- MS m/z (Pos. FAB): 494 (M+H)⁺

Beispiel 45

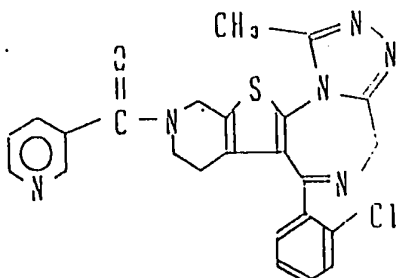
6-(2-Chlorophenyl)-3-cyclohexanecarbonyl-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :
0,7–2,7 (m, 13H), 2,67 (s, 3H), 2,8–5,8 (m, 6H), 7,1–7,6 (m, 4H)
- MS m/z (Pos. FAB): 480 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Beispiel 46

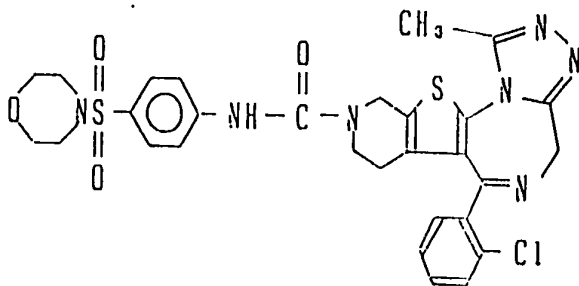
6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-(3-pyridylcarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :
1,4–2,6 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,8–6,0 (m, 6H), 7,1–8,0 (m, 6H), 8,4–8,8 (m, 2H)
- MS m/z (Pos. FAB): 475 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Beispiel 47

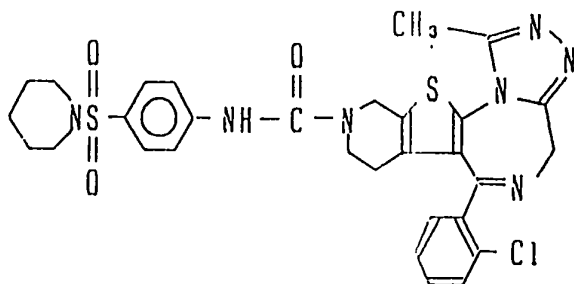
3-[4'-(morpholin-4-yl-sulfonyl)phenylaminocarbonyl]-6-(2-chlorophenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :
1,80–2,20 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,80–3,08 (m, 4H), 3,24–3,90 (m, 9H), 4,60–4,90 (m, 2H), 7,20–7,42 (m, 4H), 7,45–7,68 (m, 4H), 7,75 (brs, 1H)
- MS: m/z 638

Beispiel 48

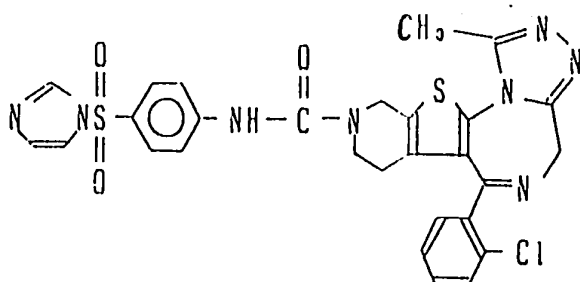
3-[4'-(N-Piperidin-sulfonyl)phenylaminocarbonyl]-6-(2-chlorophenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :
1,10–2,30 (m, 10H), 2,64 (s, 3H), 2,75–3,10 (m, 4H), 3,30–4,30 (m, 2H), 4,60–4,92 (m, 2H), 7,15–7,40 (m, 4H), 7,42–7,60 (m, 4H), 7,72 (brs, 1H)
- MS: m/z 636

Beispiel 49

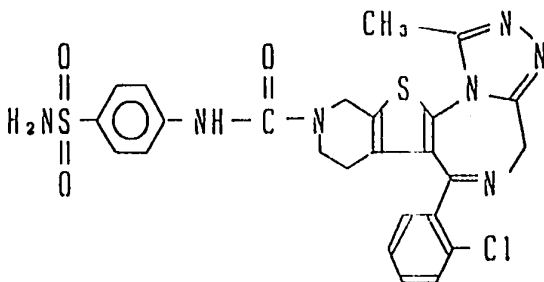
3-[4'-(N-Imidazoylsulfonyl)phenylaminocarbonyl]-6-(2-chlorophenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 1,60–2,40 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 3,75–4,30 (m, 2H), 4,40–5,00 (m, 2H), 7,00–7,50 (m, 12H)
- MS:m/z 619

Beispiel 50

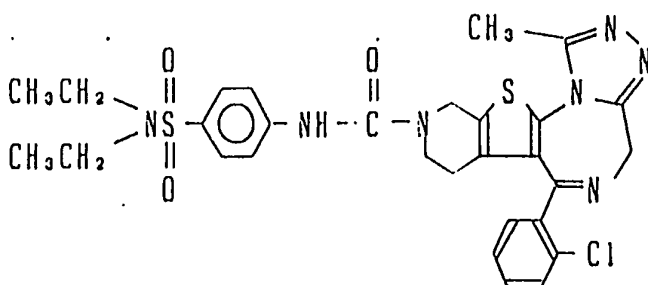
3-[4'-(Sulfamoyl)phenylaminocarbonyl]-6-(2-chlorophenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 1,40–2,20 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 3,60–4,40 (m, 2H), 5,10–5,50 (m, 2H), 7,10 (s, 2H), 7,30–7,60 (m, 4H), 7,62 (ABq, $J = 9,0\text{ Hz}$) 8,95 (s, 1H)
- MS:m/z 568

Beispiel 51

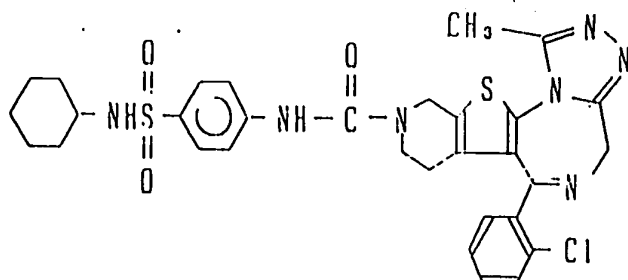
3-[4'-(N,N'-Diethylaminosulfonyl)phenylaminocarbonyl]-6-(2-chlorophenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 1,10 (t, 6H, $J = 7,2\text{ Hz}$), 1,70–2,30 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 3,16 (q, 4H, $J = 7,2\text{ Hz}$), 3,40–4,20 (m, 2H), 3,55–3,60 (m, 2H), 7,18–7,40 (m, 4H), 7,54 (ABq, 4H, $J = 9,0\text{ Hz}$), 7,70 (s, 1H)
- MS:m/z 624

Beispiel 52

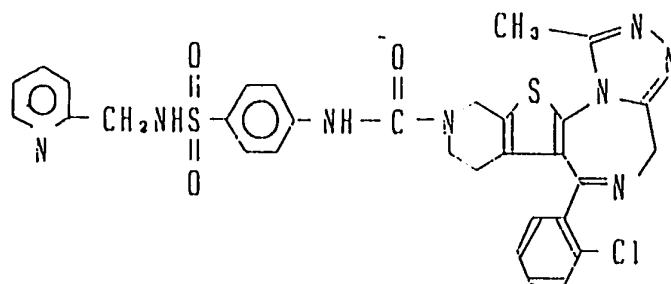
3-[4'-(N-Cyclohexylaminosulfonyl)phenylaminocarbonyl]-6-(2-chlorophenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:
0,80–2,20 (m, 14H), 2,64 (s, 3H), 2,80–4,30 (m, 3H), 4,60–4,30 (m, 3H), 4,60–4,90 (m, 2H), 5,05 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,20–7,40 (m, 4H), 7,56 (ABq, 4H, J = 9,0 Hz), 7,76 (s, 1H)
- MS: m/z 650

Beispiel 53

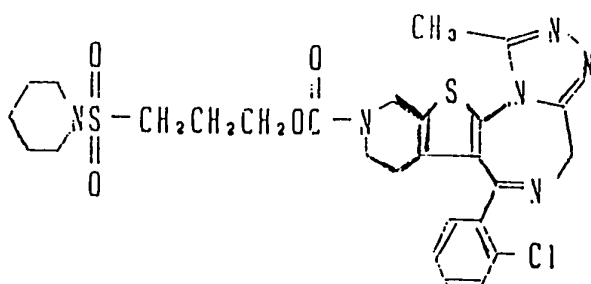
3-[4'-(2"-Pyridylmethylaminosulfonyl)phenylaminocarbonyl]-6-(2-chlorophenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:
1,60–2,20 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 3,60–4,50 (m, 6H), 6,50–6,72 (m, 2H), 7,00–7,70 (m, 11H), 8,11–8,28 (m, 1H)
- MS m/z: 659

Beispiel 54

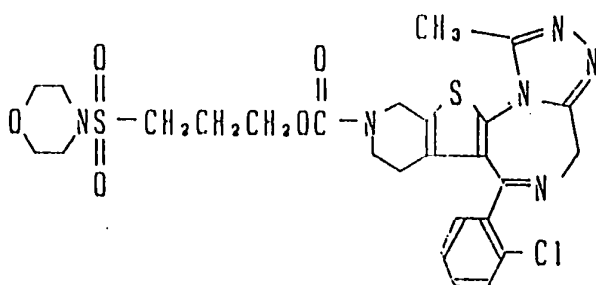
3-[3-(N-Piperidinosulfonyl)-propyloxycarbonyl]-6-(2-chlorophenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:
1,40–2,30 (m, 12H), 2,70 (s, 3H), 2,95 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 3,10–3,40 (m, 4H), 3,50–4,20 (m, 2H), 4,22 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 4,42–4,82 (m, 2H), 7,20–7,50 (m, 4H)
- MS: m/z 603

Beispiel 55

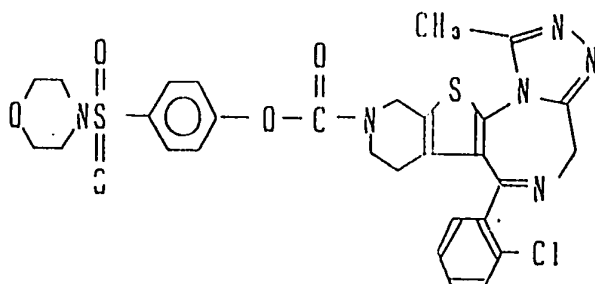
3-[3-(N-Morpholinosulfonyl)-propyloxycarbonyl]-6-(2-chlorophenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ : 1,60–2,40 (m, 6H), 2,70 (s, 3H), 2,98 (t, 2H, $J = 7,2\text{Hz}$), 3,60–3,90 (m, 4H), 2,80–4,40 (m, 2H), 4,22 (t, 2H, $J = 7,2\text{Hz}$), 4,40–4,84 (m, 2H), 7,20–7,50 (m, 4H)
- MS: m/z 605

Beispiel 56

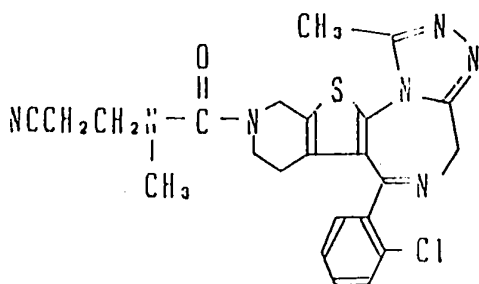
3-[4'-(N-Morpholinosulfonyl)phenyloxycarbonyl]-6-(2-chlorophenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ : 1,60–2,40 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,80–3,10 (m, 4H), 3,60–3,80 (m, 4H), 3,10–5,10 (m, 4H), 4,90–7,60 (m, 8H)
- MS: m/z 639

Beispiel 57

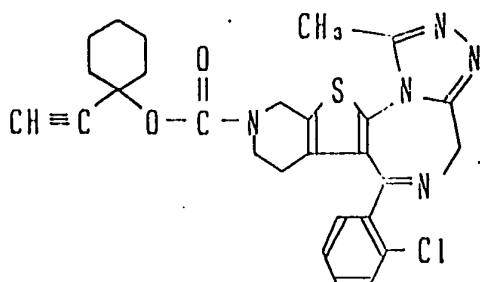
6-(2-Chlorophenyl)-3-(2-cyanoethylmethyliamino)carbonyl-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ : 1,57–2,22 (m, 2H), 2,61 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,00–5,80 (m, 6H), 3,43 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 7,31 (m, 4H)
- FABMS ($M + H^+$) m/z : 480

Beispiel 58

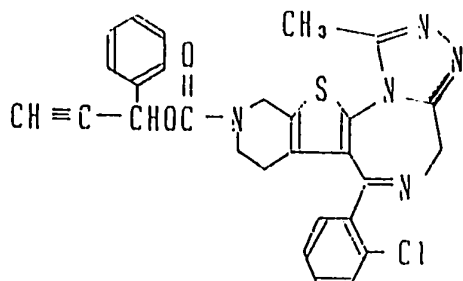
6-(2-Chlorophenyl)-3-(1-ethynyl-1-cyclohexyloxy-1-carbonyl-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:
- 1,04–2,35 (m, 12H), 2,59 (s, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,78–5,78 (m, 6H), 7,30 (m, 4H)
- FABMS (M + H⁺) m/z: 520

Beispiel 59

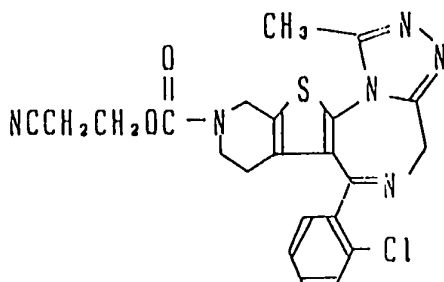
6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-(1-phenyl-2-propynyloxycarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:
- 1,63–2,30 (m, 2H), 2,57 (d, J = 2 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,97–5,71 (m, 6H), 6,35 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,11–7,64 (m, 9H)
- FABMS (M + H⁺) m/z: 528

Beispiel 60

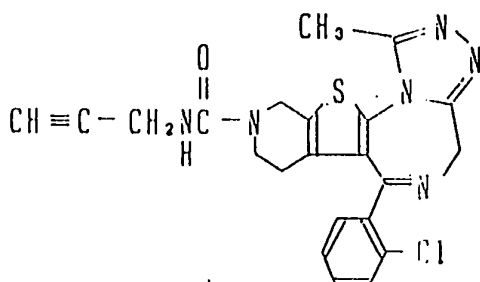
6-(2-Chlorophenyl)-3-(2-cyanoethoxy)carbonyl-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:
- 1,40–2,34 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,70 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,79–5,76 (m, 6H), 4,28 (t, J = 7 Hz, 2H), 7,30 (m, 4H)
- FABMS (M + H⁺) m/z: 467

Beispiel 61

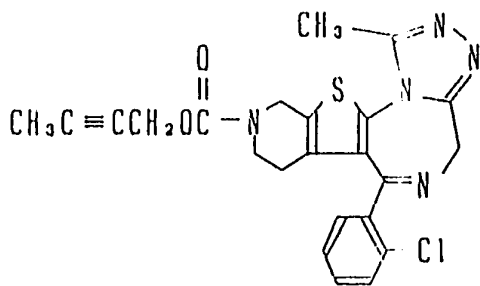
6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-(2-propynyl)-aminocarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:
- 1,56–2,08 (m, 2H), 2,19 (d, J = 2 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,96–5,70 (dd, J = 2 Hz, 7 Hz, 6H), 3,98 (dd, J = 2 Hz, 7 Hz, 2H), 4,83 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,28 (m, 4H)
- FABMS (M + H⁺) m/z: 451

Beispiel 62

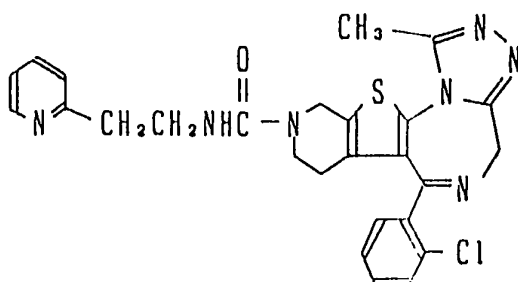
3-(2-Butynyloxycarbonyl)-6-(2-chlorophenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:
- 1,43–2,15 (m, 2H), 1,84 (t, J = 2 Hz, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,80–5,74 (m, 6H), 4,64 (q, J = 2 Hz, 2H), 7,30 (m, 4H)
- FABMS (M + H⁺) m/z: 466

Beispiel 63

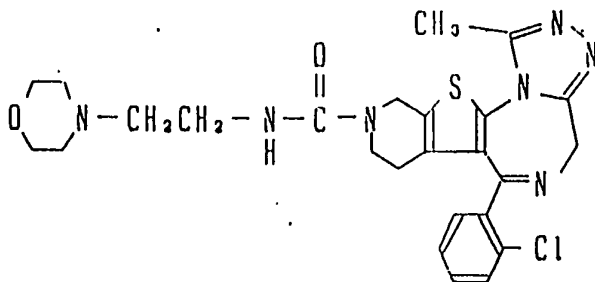
6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-[2-(2-pyridyl)ethylaminocarbonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:
- 1,46–2,25 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,76–5,76 (m, 6H), 2,92 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,42–3,68 (m, 2H), 5,95–6,24 (m, 1H), 6,93–7,39 (m, 6H), 7,40–7,66 (m, 1H), 8,25–8,40 (m, 1H)
- MS m/z: 517

Beispiel 64

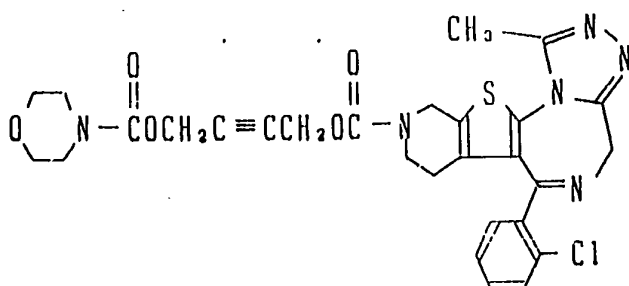
6-(2-Chlorophenyl)-3-[2-(morpholin-4-yl)ethylaminocarbonyl]-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:
- 1,54–2,20 (m, 2H), 2,30–2,58 (m, 6H), 2,67 (s, 3H), 2,88–5,80 (m, 6H), 3,17–3,42 (m, 2H), 3,55–3,74 (m, 4H), 5,03–5,19 (m, 1H), 7,30 (m, 4H)
- MS m/z: 525

Beispiel 65

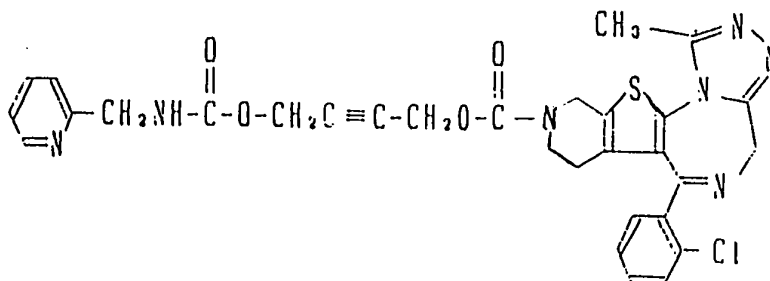
6-(2-Chlorophenyl)-3-[4-(morpholin-4-yl-carbonyloxy)-2-butynyloxycarbonyl]-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:
- 1,55–2,28 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,87–5,75 (m, 6H), 3,34–3,54 (m, 4H), 3,54–3,72 (m, 4H), 4,75 (s, 4H), 7,30 (s, 4H)
- MS m/z: 594

Beispiel 66

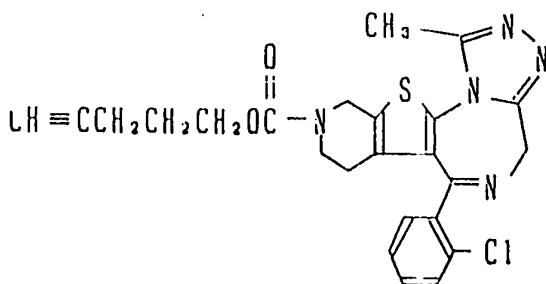
6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-[4-(pyridin-2-yl-methylaminocarbonyloxy)-2-butynyloxycarbonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:
- 1,6–2,2 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 3,00–5,75 (m, 6H), 4,46 (d, J = 5 Hz, 2H), 4,72 (s, 4H), 5,90–6,20 (m, 1H), 7,1–7,6 (m, 6H), 7,5–7,9 (m, 1H), 8,40–8,70 (m, 1H)
- MS m/z: 615

Beispiel 67

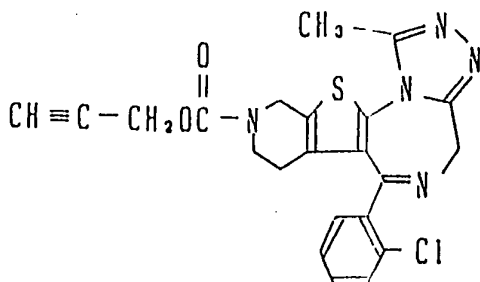
6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-(4-pentynyloxycarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:
- 1,52–2,08 (m, 4H), 1,92 (t, J = 2 Hz, 1H), 2,08–2,40 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,84–5,72 (m, 6H), 4,17 (t, J = 7 Hz, 2H), 7,29 (m, 4H)
- MS m/z: 479

Beispiel 68

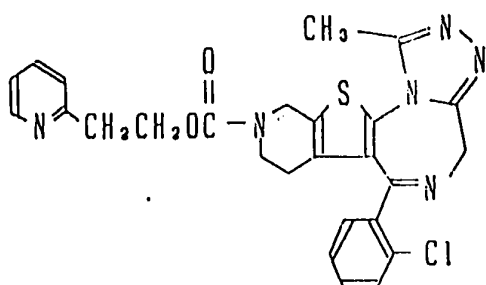
6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-(2-propynyloxycarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:
- 1,68–2,15 (m, 2H), 2,50 (t, J = 3 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,85–5,79 (m, 6H), 4,65 (d, J = 3 Hz, 2H), 7,40 (m, 4H)
- MS m/z: 451

Beispiel 69

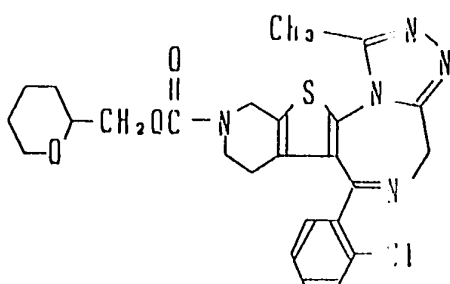
6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-[2-(pyridin-2-yl)-ethoxycarbonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 1,64–2,25 (m, 2H), 2,50–5,74 (m, 6H), 2,71 (s, 3H), 2,90 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3,91 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 6,86–7,80 (m, 7H), 8,36–8,76 (m, 1H)
- MS m/z : 518

Beispiel 70

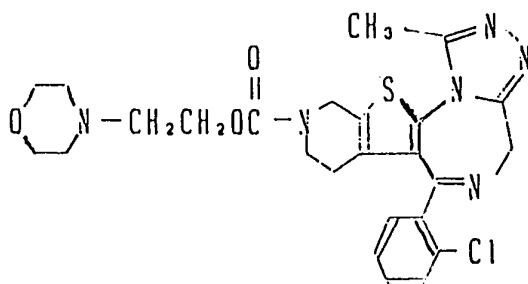
6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-((tetrahydropyran-2-yl)methoxycarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 1,12–2,32 (m, 8H), 2,66 (s, 3H), 2,92–5,72 (m, 11H), 7,30 (m, 4H)
- MS m/z : 499

Beispiel 71

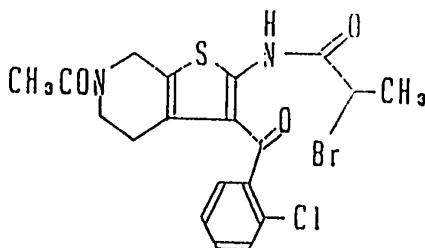
6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-((morpholin-2-yl)ethoxycarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 1,54–2,24 (m, 2H), 2,36–2,64 (m, 6H), 2,68 (s, 3H), 3,04–5,84 (m, 6H), 3,52–3,80 (m, 4H), 4,24 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 7,39 (m, 4H)
- MS m/z : 526

Vorbereitungsbeispiel 1

6-Acetyl-2-(2-bromopropionylamino)-3-(2-chlorobenzoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-C]pyridin



13,3g Toluol und 3,66 Liter Wasser wurden zu 600g 2-Amino-3-(2-chlorobenzoyl)-6-acetyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-C]pyridin zugesetzt. Es wurden ferner 301g Natriumhydrogencarbonat zugegeben. Unter Erwärmung auf 60°C wurden 301 ml 2-Bromopropionylbromid in die Lösung getropft. Ferner wurden 170g Natriumhydrogencarbonat und 170 ml 2-Bromopropionylbromid zugesetzt, um die Reaktion zu beenden. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurden 500g Natriumhydrogencarbonat zugesetzt, wonach die organische Phase abgetrennt wurde. Die wäßrige Phase wurde zweimal mit

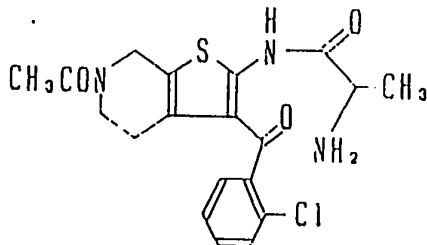
Ethylacetat extrahiert. Durch Kombination mit der organischen Phase folgten Spülung mit Wasser und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abdestilliert und die resultierende feste Substanz mit Ether gespült. Es wurden 800g des beabsichtigten Produktes gewonnen.

• ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:

1,7–2,4 (m, 2H), 1,99 (d, J = 7,2Hz, 3H), 2,06 und 2,12 (jeweils s, gesamt 3H), 3,25–3,7 (m, 2H), 4,41 (q, J = 7,2Hz, 1H), 4,4–4,8 (m, 2H), 7,0–7,5 (m, 4H)

Vorbereitungsbeispiel 2

6-Acetyl-2-(2-aminopropionylamino)-3-(2-chlorobenzoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-C]pyridin



(Verfahren A)

841 g 6-Acetyl-2-(2-bromopropionylamino)-3-(2-chlorobenzoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-C]pyridin wurden in 0,72 Liter Dichlormethan und 1,08 Liter Ethylacetat gelöst. Es wurde Ammoniakgas bei –10°C eingeströmt. Das Gemisch wurde 1 Stunde in einem Autoklav bei 100°C zur Reaktion gebracht. Nach Reaktionsbeendigung wurde überschüssiges Ammoniakgas entzogen und die Reaktionslösung unter Eiskühlung in 3N-HCl gegossen. Nach Extraktion mit Ethylacetat wurde die wäßrige Phase mit gesättigter, wäßriger Natriumcarbonatlösung neutralisiert. Es folgte Wiederholungsextraktion mit Chloroform. Die resultierende organische Phase wurde mit einer gesättigten Kochsalzlösung gespült. Es folgten Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat und Lösungsmittelzug durch Destillation unter reduziertem Druck. 636,8g der beabsichtigten Verbindung wurden gewonnen.

• ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:

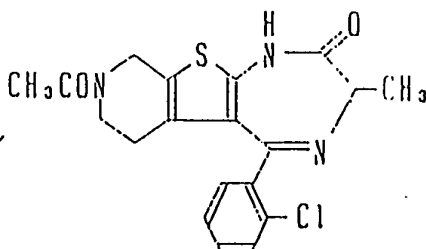
1,48 (d, J = 6,8Hz, 3H), 1,6–2,3 (m, 4H), 2,07 und 2,12 (jeweils s, gesamt 3H), 3,25–4,0 (m, 3H), 4,35–4,75 (m, 2H), 7,0–7,6 (m, 4H)

(Verfahren B)

10g 2-Amino-3-(2-chlorobenzoyl)-6-acetyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-C]pyridin wurden bei Raumtemperatur in 150ml Chloroform gelöst. 17g Alaninhydrochlorid wurden bei Raumtemperatur unter Bewegung langsam über eine Zeitdauer von 1 Stunde der Lösung zugesetzt. Nach Reaktionsbeendigung wurden dem Gemisch 150ml Wasser zugesetzt. Das Ganze wurde weiterhin 30 Minuten bewegt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt. Zur Extraktion wurde die Phase in Chloroform mit 150ml Wasser behandelt. Die beiden wäßrigen Phasen wurden zu einer vereint. Es folgte Spülung mit Chloroform. Die wäßrige Phase wurde mit Natriumbicarbonat neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Die resultierende Phase wurde unter reduziertem Druck destilliert, um das Lösungsmittel zu entziehen. Es wurden 10,1g der beabsichtigten Verbindung in Form eines gelben Pulvers erhalten.

Vorbereitungsbeispiel 3

8-Acetyl-5-(2-chlorophenyl)-3-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H,3H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,4]diazepin-2-on



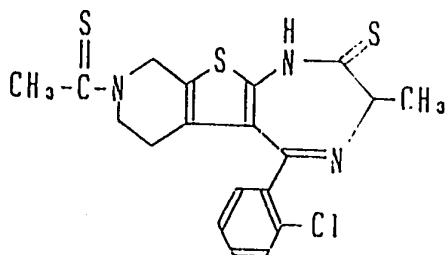
636,8g 6-Acetyl-2-(2-aminopropionylamino)-3-(2-chlorobenzoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-C]pyridin wurden in 2,3 Liter Toluol, 637 ml Pyridin und 94,3 ml Essigsäure gelöst und Tag und Nacht (24 Stunden) unter Rückfluß erhitzt, um das Wasser aus dem Reaktionssystem abzuschneiden. Nach Entzug der Reaktionslösung durch Destillation wurde Benzen zugesetzt. Danach wurden die entstandenen Kristalle gekühlt und filtriert. Es wurden 300g des beabsichtigten Produktes gewonnen.

• ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:

1,3–2,6 (m, 2H), 1,76 (d, J = 6,8Hz, 3H), 2,06 und 2,12 (jeweils s, gesamt 3H), 2,8–4,1 (m, 2H), 3,87 (q, J = 6,8Hz, 1H), 4,1–5,1 (m, 2H), 7,1–7,5 (m, 4H), 9,0–9,5 (bs, 1H)

Vorbereitungsbeispiel 4

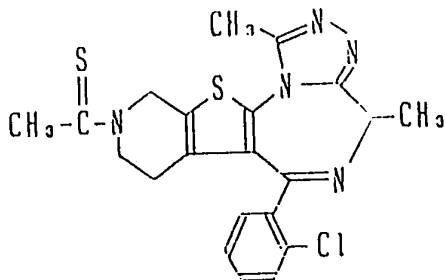
3-Methyl-5-(2-chlorophenyl)-8-thioacetyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H,3H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,4]diazepin-2-thion



288 g 3-Methyl-5-(2-chlorophenyl)-8-acetyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H,3H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,4]azepin-2-on wurden in 3 Liter Dimethoxyethan gelöst. 186 g Natriumhydrogencarbonat und 364 g Phosphorpentasulfid wurden zugesetzt. Das Ganze wurde anschließend 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wurde durch „Celite“ gefiltert, wonach das Lösungsmittel einmal unter reduziertem Druck abdestilliert wurde. Methanol und Dichlormethan wurden zu dem entstandenen Rückstand in kleinen Mengen zur Adsorption auf Kieselgel zugesetzt. Es folgten Einengung und Reindarstellung durch Trockensäulenchromatographie (Elutionsmittel: Dichlormethan:Methanol = 98:2), wobei 300 g der beabsichtigten Verbindung gewonnen wurden.

Vorbereitungsbeispiel 5

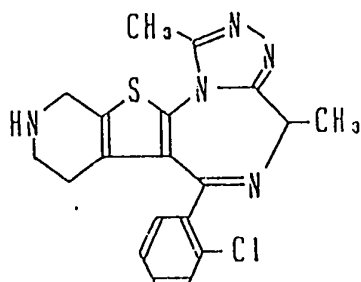
6-(2-Chlorophenyl)-3-thioacetyl-8,11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



4,81 g 3-Methyl-5-(2-chlorophenyl)-8-thioacetyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H,3H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,4]diazepin-2-thion wurden in 70 ml Dioxan gelöst. Es wurden 660 mg Acetohydrazid zugesetzt. Danach wurde das Ganze auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlung wurde das Gemisch unter reduziertem Druck konzentriert und der resultierende Rückstand durch Säulenchromatographie reindargestellt (Elutionsmittel: Dichlormethan:Methanol = 98:2), wobei 750 g der beabsichtigten Verbindung gewonnen wurden.

Vorbereitungsbeispiel 6

6-(2-Chlorophenyl)-8,11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

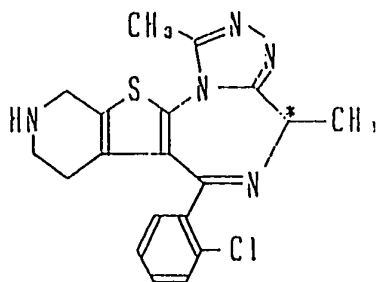


281 g 6-(2-Chlorophenyl)-8,11-dimethyl-3-thioacetyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin wurden in 1 Liter Methanol gelöst. Dazu wurden 0,81 Liter 4N-Natriumhydroxid zugegeben. Das Ganze wurde unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wurde die Reaktionslösung ausgesalzen und mit Chloroform extrahiert. Es folgte Lösungsmittelentzug durch Destillation unter reduziertem Druck. Der entstandene Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie reindargestellt (Elutionsmittel: Dichlormethan:Methanol = 95:5), wobei 142 g der beabsichtigten Verbindung gewonnen wurden.

- ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ: 1,1–2,3 (m, 3H), 2,10 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,45–3,3 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 3,85–4,1 (m, 2H), 4,26 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 7,1–7,6 (m, 4H)
- MS m/z (Pos. Fab): 384 (M + H)⁺

Vorbereitungsbeispiel 7

(–)-6-(2-Chlorophenyl)-8,11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



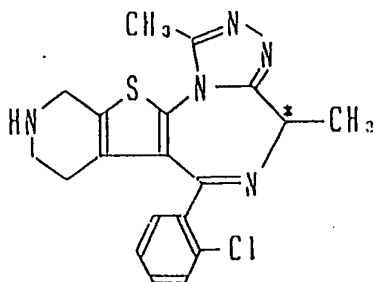
86 g (±)-6-(2-Chlorophenyl)-8,11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin und 45,86 g Dibenzoyl-L-tartarat wurden unter Erwärmung in 980 ml Ethanol und 365 ml Wasser gelöst und bei Raumtemperatur stehengelassen. Die entstandenen Kristalle wurden durch Filtration aufgefangen und mit Ether gespült. Es folgten Herauslösung mit einer verdünnten, wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und zweimalige Extraktion mit Dichlormethan. Die resultierende organische Phase wurde mit einer gesättigten Kochsalzlösung gespült und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat eingeeengt. Es folgte Lösungsmittelentzug durch Destillation unter reduziertem Druck. 11,0 g der beabsichtigten Verbindung wurden gewonnen.

Das Filtrat, aus dem das Tartarat einmal durch Filtration aufgefangen worden war, wurde ferner einem ähnlichen Verfahren wie oben unterzogen, wobei 11,3 g der beabsichtigten Verbindung gewonnen wurden.

• $[\alpha]_D^{25} -23,5^\circ$ (C = 1, EtOH)

Vorbereitungsbeispiel 8

(+)-6-(2-Chlorophenyl)-3-(1-cyano-1-methylethoxy-carbonyl)-8,11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

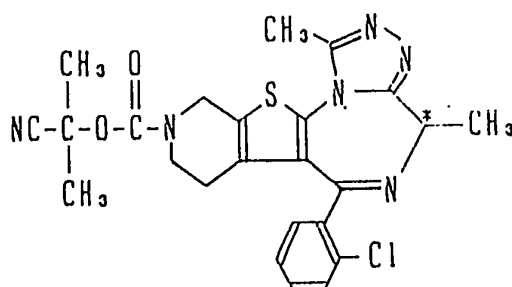


In der gleichen Weise wie im Vorbereitungsbeispiel 7 wurde Dibenzoyl-L-tartarsäure verwendet, um das beabsichtigte Produkt zu gewinnen.

• $[\alpha]_D^{25} +17,56^\circ$ (C = 0,02, EtOH)

Beispiel 72

(+)-6-(2-Chlorophenyl)-3-(1-cyano-1-methylethoxy-carbonyl)-8,11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



5 g (–)-6-(2-Chlorophenyl)-8,11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin wurden in Dichlormethan gelöst. 5 g 1-Cyano-1-methylethylphenylcarbonat wurden zugeetzt. Die Reaktion lief 4 Stunden bei 100°C ab, wobei das Lösungsmittel durch Destillation entzogen wurde. Nach Reaktionsbeendigung wurde der resultierende Rückstand durch Säulenchromatographie reindargestellt (Elutionsmittel: Chloroform:Methanol = 99:1), wobei 2,7 g der beabsichtigten Verbindung gewonnen wurden.

• $^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ :

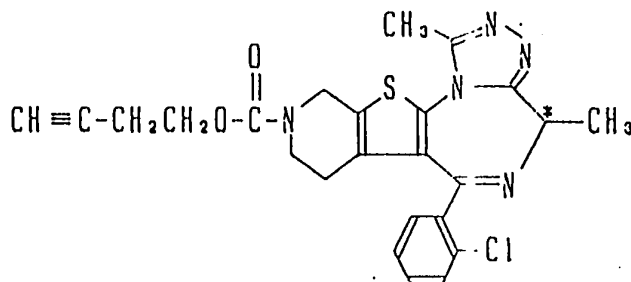
1,76 (s, 6H), 1,80–2,20 (m, 2H), 2,10 (d, 3H), 2,66 (s, 3H), 3,0–3,9 (m, 2H), 4,24 (q, 1H), 4,3–4,9 (m, 2H), 7,35 (m, 4H)

• FABMS $[\text{M} + \text{H}^+]$ 481

• $[\alpha]_D^{25} +17,56^\circ$ (C = 0,02, EtOH)

Beispiel 73

(+)-3-(3-Butynyloxycarbonyl)-6-(2-chlorophenyl)-8,11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



5 g (–)-6-(2-Chlorophenyl)-8,11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin wurden in Dichlormethan gelöst. Dazu wurden 5 g 3-Butynylphenylcarbonat zugegeben. Die Reaktion lief 4 Stunden bei 100°C ab, wobei das Lösungsmittel abdestilliert wurde. Nach Reaktionsbeendigung wurde der resultierende Rückstand durch Säulenchromatographie reindargestellt (Elutionsmittel: Dichlormethan:Methanol = 99:1), wobei 1,6 g der beabsichtigten Verbindung gewonnen wurden.

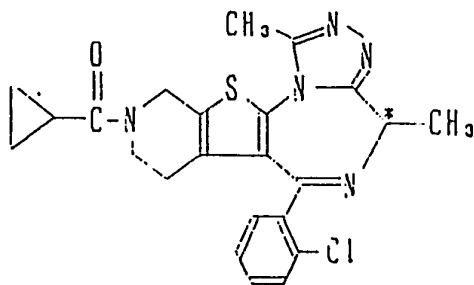
• ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

7,4 (5H, Ar), 4,9 (1H, d, J = 18 Hz, N-CH₂[C-2]), 4,5 (1H, d, J = 18 Hz, N-CH₂[C-2]), 4,2 (1H, n, C₈-H), 4,1 (2H, t, J = 8 Hz, O-CH₂), 2,7 (3H, s), 2,5 (2H, dt, J = 1 Hz, =-CH₂), 2,1 (3H, d, J = 7 Hz, CHCH₃), 3,0–2,0 (5H, n)

• [α]_D²⁴ +17,0° (C = 1, CHCl₃)

Beispiel 74

(–)-6-(2-Chlorophenyl)-3-cyclopropan carbonyl-8,11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



5 g (+)-6-(2-Chlorophenyl)-3-cyclopropan carbonyl-8,11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin wurden in 70 ml Dichlormethan gelöst. Dazu wurden 1,42 g Triethylamin zugegeben. Danach wurden 1,44 g Cyclopropan carbonylchlorid unter Eiskühlung tropfenweise zugegeben. Nach Reaktionsbeendigung wurde die Reaktionslösung mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und dann mit einer gesättigten Kochsalzlösung gespült. Es folgten Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat und Lösungsmittelentzug durch Destillation unter reduziertem Druck. Der resultierende Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie reindargestellt (Elutionsmittel: Dichlormethan:Methanol = 98:2), wobei 4,2 g der beabsichtigten Verbindung gewonnen wurden.

• ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

0,55–1,15 (m, 4H), 1,45–2,5 (m, 3H), 2,10 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,8–4,8 (m, 3H), 4,26 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,8–5,2 (m, 1H), 7,05–7,65 (m, 4H)

• MS m/z (Pos. Fab): 452 (M + M)⁺

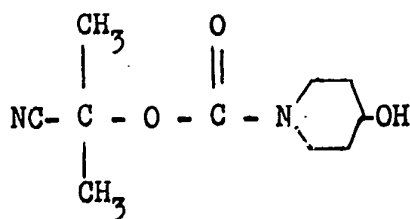
• [α]_D²⁶ +4,97° (C = 1, EtOH)

• [α]_D²⁶ +14,91° (C = 1, CHCl₃)

Weitere Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der vorhergehenden Beispiele werden nachfolgend beschrieben.

Vorbereitungsbeispiel 9

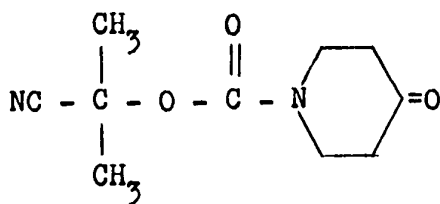
1-(Cyano-1-methylethoxycarbonyl)-4-hydroxypiperidin



50 g 1-Cyano-1-methylethylphenylcarbonat und 25 g 4-Hydroxypiperidin wurden bei 130°C wärmebehandelt. Nach Reaktionsbeendigung wurde das resultierende Produkt durch Kieselgel-Säulenchromatographie reindargestellt (Elutionsmittel: Hexan:Ethylacetat = 1:1–1:2–0:1), wobei 50,5 g der beabsichtigten Verbindung gewonnen wurden.

• ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

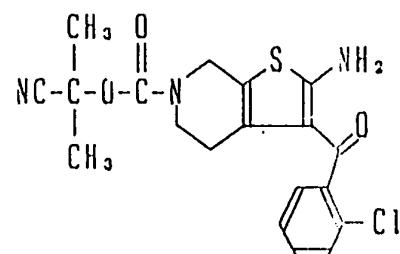
1,26–2,10 (m, 5H), 1,80 (s, 6H), 2,96–3,35 (m, 2H), 3,60–4,15 (m, 3H)

Vorbereitungsbeispiel 10**1-(Cyano-1-methylethoxycarbonyl)-4-piperidon**

5,06 ml Dimethylsulfoxid wurden bei -78°C langsam in eine Lösung aus 4,15 ml Oxalylchlorid in (50 ml) Dichlormethan getropft, in welche eine Dichlormethanolösung aus 5,05 g 1-(1-Cyano-1-methylethoxycarbonyl)-4-hydroxypiperidin getropft wurde. Das Ganze wurde bei der Temperatur 1 Stunde bewegt, dann wurden 16,57 ml Triethylamin zugesetzt. Das Ganze wurde dann 1 Stunde bei Raumtemperatur bewegt. Die Reaktionslösung wurde gefiltert, mit Wasser gespült und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat eingeeengt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand durch Kieselgel-Säulenchromatographie reindargestellt (Elutionsmittel: Ethylacetat:n-Hexan = 1:9), wobei 3,9 g der beabsichtigten Verbindung gewonnen wurden.

• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

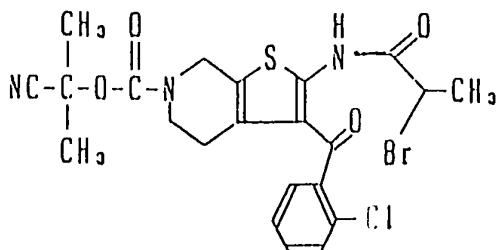
1,80 (s, 6H), 2,48 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 4H), 3,74 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 4H)

Vorbereitungsbeispiel 11**2-Amino-3-(2-chlorobenzoyl)-6-(1-cyano-1-methylethoxycarbonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-C]pyridin**

1,6 ml Triethylamin wurden bei 40°C einem Gemisch aus 3,9 g der im Vorbereitungsbeispiel 10 gewonnenen Verbindung, 0,6 g Schwefel, 3,3 g 2-Chlorocyanoacetophenon und 20 ml N,N-Dimethylformamid zugesetzt. Das Ganze wurde 3 Stunden bei 60°C bewegt. Nach Reaktionsbeendigung wurde das Lösungsmittel zur Trockne eingedampft, mit Ethylacetat gespült und 5,0 g der beabsichtigten Verbindung gewonnen.

• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1,60–1,95 (m, 2H), 1,75 (s, 6H), 3,40 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 7,10–7,50 (m, 6H)

Vorbereitungsbeispiel 12**2-(2-Bromopropionylamino)-3-(2-chlorobenzoyl)-6-(1-cyano-1-methylethoxycarbonyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-C]pyridin**

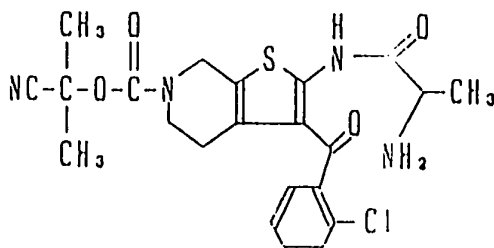
4,6 g 2-Bromopropionyl wurden bei 60°C in ein Gemisch aus 5,0 g der im Vorbereitungsbeispiel 11 gewonnenen Verbindung, 2,1 g Natriumhydrogencarbonat, 50 ml Wasser und 200 ml Toluol getropft. Nach Reaktionsbeendigung wurde Ethylacetat zugesetzt. Die wässrige Phase wurde entzogen. Die organische Phase wurde mit einer gesättigten Kochsalzlösung gespült und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat eingeeengt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, und es wurden 6,0 g der beabsichtigten Verbindung gewonnen.

• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1,76 (s, 6H), 1,88 (m, 2H), 2,00 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H), 3,24–3,60 (m, 2H), 4,20–4,68 (m, 2H), 4,62 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 7,00–7,50 (m, 4H)

Vorbereitungsbeispiel 13

2-(2-Aminopropionylamino)-3-(2-chlorobenzoyl)-6-(1-cyano-1-methylethoxycarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-C]pyridin



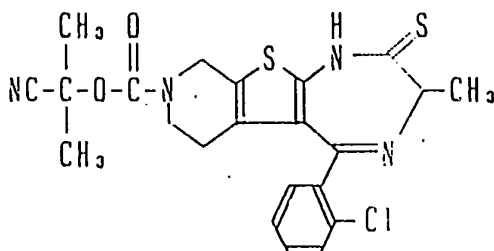
6,0g der im Vorbereitungsbeispiel 12 gewonnenen Verbindung wurden in 50ml Ethylacetat gelöst. In diese Lösung wurde bei -20°C 2 Stunden lang Ammoniak eingeströmt. Das Ganze wurde 5 Stunden bei 100°C in einem Bombenrohr bewegt. Nach Reaktionsbeendigung wurde das Reaktionsprodukt mit 2N-Salzsäure extrahiert und die entstandene wäßrige Phase mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, die anschließend mit Natriumchlorid gesättigt und mit Chloroform extrahiert wurde. Nach Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Es wurden 0,7g der beabsichtigten Verbindung gewonnen.

• $^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ :

1,51 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 1,50–2,04 (m, 2H), 1,78 (s, 6H), 3,28–3,60 (m, 2H), 3,62–3,96 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 7,20–7,54 (m, 4H)

Vorbereitungsbeispiel 14

3-Methyl-5-(2-chlorophenyl)-8-(1-cyano-1-methylethoxycarbonyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1H,3H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-on



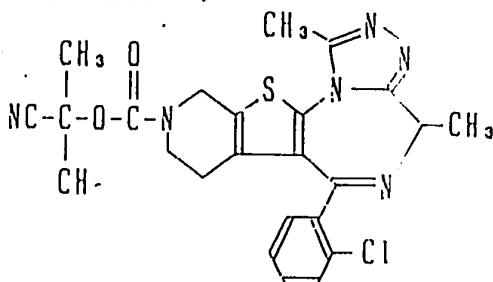
Ein Gemisch aus 0,4g der im Vorbereitungsbeispiel 13 gewonnenen Verbindung, 0,7g Phosphorpentasulfid, 0,4g Natriumhydrogencarbonat und 40ml 1,2-Dimethoxyethan wurde 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Reaktionsbeendigung wurde das Lösungsmittel abdestilliert; dazu wurde Methanol zugesetzt. Danach wurden die unlöslichen Substanzen durch Filtration und Konzentration abgeschieden. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie reindargestellt (Elutionsmittel: Chloroform:Methanol = 99:1). Es wurden 0,3g der beabsichtigten Verbindung gewonnen.

• $^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ :

1,50–2,0 (m, 2H), 1,76 (s, 6H), 1,92 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 3,0–4,0 (m, 2H), 4,0–4,3 (m, 1H), 4,3–5,0 (m, 2H), 7,1–7,6 (m, 4H)

Beispiel 75

3-(1-Cyano-1-methylethoxycarbonyl)-6-(2-chlorophenyl)-8,11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



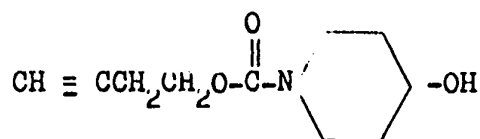
0,3g der im Vorbereitungsbeispiel 14 gewonnenen Verbindung und 0,3g Acetohydrazid wurden in 20ml 1,4-Dioxan gelöst und 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Reaktionsbeendigung wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand durch Kieselgel-Säulenchromatographie reindargestellt (Elutionsmittel: Chloroform:Methanol = 99:1). Es wurden 0,20g der beabsichtigten Verbindung gewonnen.

• $^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ :

1,76 (s, 6H), 1,80–2,20 (m, 2H), 2,10 (d, 3H), 2,66 (s, 3H), 3,0–3,9 (m, 2H), 4,24 (q, 1H), 4,3–4,9 (m, 2H), 7,35 (m, 4H)

Vorbereitungsbeispiel 15

N-(3-Butynyloxycarbonyl)-4-hydroxypiperidin



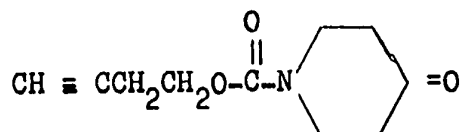
10,0g 3-Butynylphenylcarbonat und 5,8g 4-Hydroxypiperidin wurden 30 Minuten ohne Lösungsmittel bei 100°C wärmebehandelt. Nach Reaktionsbeendigung wurde Kieselgel-Säulenchromatographie (Elutionsmittel Hexan:Ethylacetat = 1:1–1:2) zur Reindarstellung benutzt. Es wurden 10,6g der beabsichtigten Verbindung gewonnen.

• ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:

1,16–2,1 (m, 3H), 1,98 (t, J = 2Hz, 1H), 1,42 (dt, J = 2Hz, 7Hz, 2H), 2,9–3,5 (m, 2H), 3,6–4,1 (m, 3H), 4,15 (t, J = 7Hz, 2H)

Vorbereitungsbeispiel 16

N-(3-Butynyloxycarbonyl)-4-piperidon



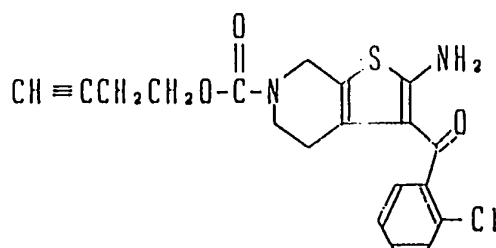
25ml Oxalylchlorid wurden zu 500ml Dichlormethan zugesetzt; dazu wurden bei einer Temperatur von –50°C bis –70°C 41ml Dimethylsulfoxid in einem Stickstoffstrom allmählich tropfenweise zugegeben. Anschließend wurden 10,3g N-(3-Butynyloxycarbonyl)-4-hydroxypiperidin in 50ml Dichlormethan gelöst und danach allmählich in das Reaktionsgemisch getropft. Schließlich wurden 120ml Triethylamin tropfenweise zugegeben, wonach die Temperatur allmählich auf Raumtemperatur erhöht wurde. Die Reaktionslösung wurde portionsweise in eine gesättigte Salzlösung gegeben, dreimal mit Dichlormethan extrahiert und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat eingeeengt. Danach wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert. Der entstandene Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie reindargestellt (Elutionsmittel: Hexan:Ethylacetat = 3:1). Es wurden 8,9g der beabsichtigten Verbindung gewonnen.

• ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:

2,0 (t, J = 2Hz, 1), 2,3–2,8 (m, 6H), 3,76 (t, J = 7Hz, 4H), 4,21 (t, J = 7Hz, 2H)

Vorbereitungsbeispiel 17

2-Amino-3-(2-chlorobenzoyl)-6-(3-butynyloxycarbonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-C]pyridin



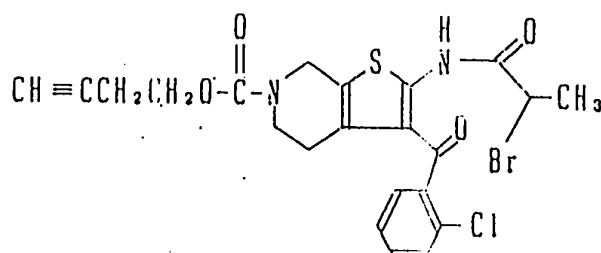
7,4g N-(3-Butynyloxycarbonyl)-4-piperidon, 1,21g Schwefel und 61,5g 2-Chlor-acyanoacetophenon wurden in 25ml Dimethylformamid gelöst. Es wurden 3,5ml Triethylamin zugesetzt. Das Ganze wurde anschließend 1 Stunde bei 60°C bewegt. Nach Reaktionsbeendigung wurde Kieselgel-Säulenchromatographie (Elutionsmittel: Dichlormethan:Methanol = 99:1) zur Reindarstellung benutzt. Es wurden 11,2g der beabsichtigten Verbindung gewonnen.

• ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:

1,64–1,90 (m, 2H), 1,96 (t, J = 2Hz, 1H), 2,3–2,7 (t, J = 2Hz, 7Hz, 2H), 3,4 (t, J = 7Hz, 2H), 4,14 (t, J = 7Hz, 2H), 4,3–4,5 (m, 2H), 7,0–7,5 (m, 6H)

Vorbereitungsbeispiel 18

2-(2-Bromopropionylamino)-3-(2-chlorobenzoyl)-6-(3-butynyloxycarbonyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-C]pyridin



1,35g 2-Amino-3-(2-chlorobenzoyl)-6-(3-butynyloxycarbonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-C]pyridin wurden in 20ml Dioxan gelöst. Dazu wurden 0,33g Pyridin zugesetzt und danach 0,90g 2-Bromopropionylbromid bei 0°C tropfenweise zugegeben. Nach Reaktionsbeendigung wurde das Reaktionsgemisch (portionsweise) in Wasser gegeben, mit Dichlormethan extrahiert und mit

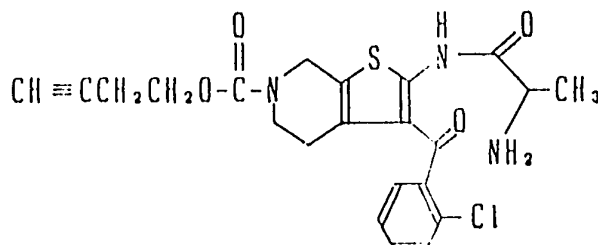
wasserfreiem Magnesiumsulfat eingeengt; danach wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert. Der entstandene Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie reindargestellt (Elutionsmittel: Dichlormethan:Hexan = 1:1–1:0). Es wurden 1,19 g der beabsichtigten Verbindung gewonnen.

• ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

2,02 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,7–2,2 (m, 3H), 3,5 (dt, J = 2 Hz, 7 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,16 (t, J = 7 Hz, 2H), 4–4,8 (m, 3H), 7,0–7,5 (m, 5H)

Vorbereitungsbeispiel 19

2-(2-Aminopropionylamino)-3-(2-chlorobenzoyl)-6-(3-butyryloxy-carbonyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-C]pyridine



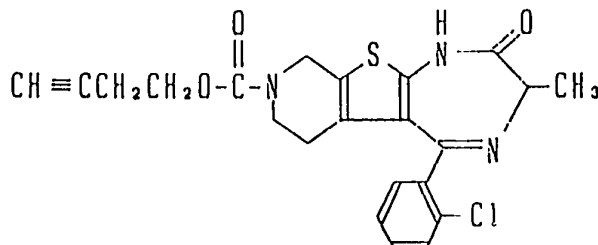
1,16 g 2-(2-Bromopropionylamino)-3-(2-chlorobenzoyl)-6-(3-butyryloxy-carbonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-C]pyridin wurden in 36 ml Ethylacetat gelöst. Unter Eiskühlung wurde Ammoniakgas eingeströmt. Das Ganze wurde danach in einem geschlossenen Rohr bei 100°C wärmebehandelt. Nach Reaktionsbeendigung wurde das Gemisch abgekühlt, und es wurden 50 ml Ethylacetat zugesetzt. Das Gemisch wurde mit 1N-Salzsäure gespült. Danach wurde die wässrige Phase mit wässriger Natriumcarbonatlösung neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Die entstandene organische Phase wurde mit wasserfreiem Magnesiumsulfat eingeengt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abdestilliert und der Rückstand durch Kieselgel-Säulenchromatographie reindargestellt (Elutionsmittel: Dichlormethan). Es wurden 0,36 g der beabsichtigten Verbindung gewonnen.

– ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

1,5 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,6–1,8 (brs, 2H), 1,8–2,1 (m, 3H), 2,52 (dt, J = 2 Hz, 7 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,76 (q, J = 7 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,5–4,64 (m, 2H), 7,1–7,7 (m, 5H)

Vorbereitungsbeispiel 20

3-Methyl-5-(2-chlorophenyl)-8-(3-butyryloxy-carbonyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1H,3H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,4]diazepin-2-on



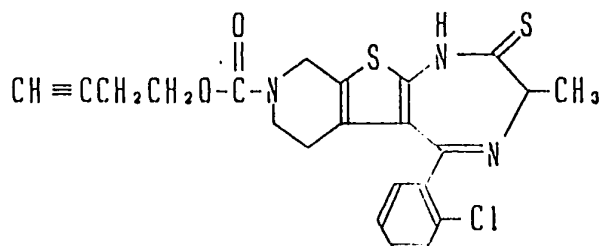
0,36 g 2-(2-Aminopropionylamino)-3-(2-chlorobenzoyl)-6-(3-butyryloxy-carbonyl)-4,5,6,7-tetrahydro[2,3-C]pyridin wurden in 10 ml Toluol und 0,8 ml Pyridin gelöst; 0,18 ml Essigsäure wurden zugesetzt. Das Ganze wurde unter Rückfluß erhitzt, wobei das entstehende Wasser entzogen wurde. Nach Reaktionsbeendigung wurde das Toluol unter reduziertem Druck abdestilliert und Dichlormethan zur destillierten Reaktionslösung zugesetzt. Es folgten Spülung mit Wasser und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abdestilliert und der entstandene Rückstand durch Kieselgel-Säulenchromatographie reindargestellt (Elutionsmittel: Dichlormethan:Methanol = 100:0–97:3). Es wurden 0,22 g der beabsichtigten Verbindung gewonnen.

• ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

1,76 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,6–2,2 (m, 3H), 2,5 (dt, J = 2 Hz, 7 Hz, 2H), 2,9–4,0 (m, 2H), 3,86 (q, J = 7 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,3–4,9 (m, 2H), 7,0–7,6 (m, 5H)

Vorbereitungsbeispiel 21

3-Methyl-5-(2-chlorophenyl)-8-(3-butyryloxy-carbonyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1H,3H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,4]diazepin-2-thion



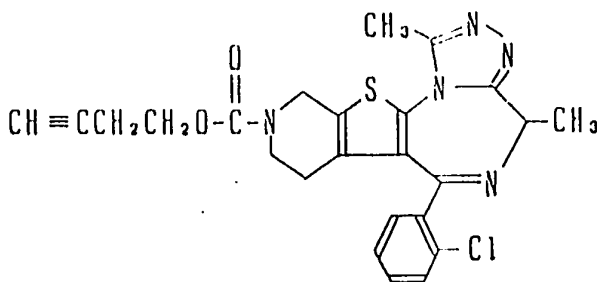
0,21 g 3-Methyl-5-(2-chlorophenyl)-8-(3-butynyloxycarbonyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1H,3H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,4]diazepin-2-on wurden in 10 ml Dimethoxyethan gelöst. 0,11 g Natriumhydrogencarbonat und 0,22 g Phosphorpentasulfid wurden zugesetzt. Es folgte eine 3stündige Wärmebehandlung bei 80°C. Nach Reaktionsbeendigung wurden Dichlormethan und Methanol zugesetzt. Das Gemisch wurde gefiltert, dem entstandenen Filtrat Kieselgel zugesetzt und das Lösungsmittel zur Trockne eingedampft. Kieselgel-Säulenchromatographie (Elutionsmittel: Dichlormethan:Methanol = 99:1) wurde zur Reindarstellung benutzt. Es wurden 0,15 g der beabsichtigten Verbindung gewonnen.

• ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

1,12–2,00 (m, 2H), 1,73 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,12 (t, J = 2 Hz, 1H), 2,40 (dt, J = 2 Hz, 7 Hz, 2H), 2,64–3,80 (m, 2H), 4,01 (q, J = 7 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,10–4,76 (m, 2H), 7,28 (m, 2H)

Beispiel 76

3-(3-Butynyloxycarbonyl)-6-(2-chlorophenyl)-8,11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



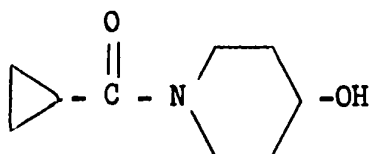
100 mg Acetohydrazid wurden zu 150 mg 3-Methyl-5-(2-chlorophenyl)-8-(3-butynyloxycarbonyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1H,3H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,4]diazepin-2-thion zugesetzt; ferner wurden 2 ml Dioxan zugegeben. Es folgte eine 3stündige Wärmebehandlung bei 130°C, wobei das Lösungsmittel abdestilliert wurde. Nach Reaktionsbeendigung wurde der entstandene Rückstand durch Kieselgel-Säulenchromatographie reindargestellt (Elutionsmittel: Dichlormethan:Methanol = 98:2). Es wurden 80 mg der beabsichtigten Verbindung gewonnen.

• ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

7,5 (4H, Ar), 4,9 (1H, d, J = 18 Hz, N-CH₂[C-2:]), 4,5 (1H, d, J = 18 Hz, N-CH₂[C-2:]), 4,2 (1H, m, C₈-H), 4,1 (2H, t, J = 8 Hz, O-CH₂), 2,7 (3H, s), 2,5 (2H, dt, J = 1 Hz, 7 Hz, =-CH₂), 2,1 (3H, d, J = 7 Hz, CHCH), 3,0–2,0 (5H, m)

Vorbereitungsbeispiel 22

1-Cyclopropancarbonyl-4-hydroxypiperidin



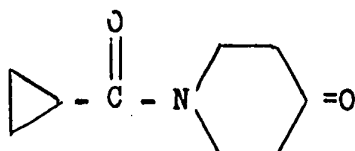
20 g 4-Hydroxypiperidin wurden in 400 ml Dichlormethan gelöst. Dazu wurden 24 g Triethylamin zugesetzt. Ferner wurden bei –60°C 100 ml einer Dichlormethanolösung zugegeben, die 20,7 g Cyclopropancarbonylchlorid enthielt. Nach Reaktionsbeendigung wurde die Reaktionslösung mit Chloroform unter Aussalzungsbedingungen extrahiert und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat eingeeengt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abdestilliert. Der entstandene Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie reindargestellt (Elutionsmittel: Dichlorethan). Es wurden 32 g der beabsichtigten Verbindung gewonnen (Ausbeute 96%).

• ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

0,55–1,55 (m, 4H), 1,15–2,15 (m, 5H), 2,4 (bs, 1H), 2,8–3,55 (m, 2H), 3,65–4,3 (m, 3H)

Vorbereitungsbeispiel 23

1-Cyclopropancarbonyl-4-piperidon



66 g Oxalchlorid wurden in 500 ml Dichlorethan gelöst. Bei –67°C wurden 61 g Dimethylsulfoxid allmählich dazu getropft. 44 g 1-Cyclopropancarbonyl-4-hydroxypiperidin, gelöst in 200 ml Dichlormethan, wurden bei –67°C in die obige Lösung getropft. Bei –67°C wurden ferner 131 g Triethylamin zugesetzt. Das Ganze erlangte wieder Raumtemperatur. Das entstandene Salz wurde durch Filtration abgeschieden und das Filtrat einmal konzentriert. Zum Konzentrat wurde danach Wasser zugesetzt. Es folgten Extraktion mit Ethylacetat und Eingeengt mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Darüber hinaus wurde die wäßrige Phase mit Chloroform extrahiert und in gleicher Weise eingeengt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abdestilliert und der

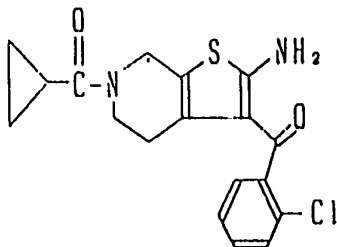
entstandene Rückstand durch Kieselgel-Säulenchromatographie reindargestellt (Elutionsmittel: Ethylacetat:Hexan = 3:7). Es wurden 33g der beabsichtigten Verbindung gewonnen (Ausbeute 76%).

• ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:

0,65–1,2 (m, 4H), 1,6–2,0 (m, 1H), 2,49 (t, J = 6,1 Hz, 4H), 3,91 (t, J = 6,1 Hz, 4H)

Vorbereitungsbeispiel 24

2-Amino-3-(2-chlorobenzoyl)-6-cyclopropancarboxyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-C]pyridin



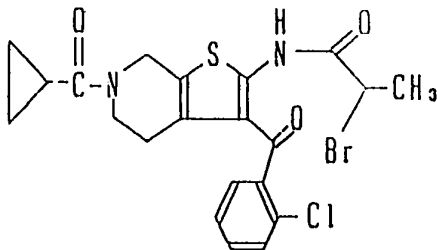
33g 1-Cyclopropancarboxyl-4-piperidon, 6,3g Schwefel und 25,5g 2-Chloro-cyanoacetophenon wurden in 330ml N,N-Dimethylformamid gelöst. Bei 60°C wurden 20g Triethylamin zugesetzt. Nach Reaktionsbeendigung wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert und Methanol zum entstandenen Rückstand zur Kristallisierung zugesetzt. Die Kristalle wurden gefiltert und mit Methanol gewaschen. 49,4g der beabsichtigten Verbindung wurden gewonnen (Ausbeute 69%).

• ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:

0,55–1,15 (m, 4H), 1,4–2,0 (m, 3H), 3,35–3,75 (m, 2H), 4,3–4,7 (m, 2H), 7,0–7,7 (m, 4H)

Vorbereitungsbeispiel 25

2-(2-Bromopropionylamino)-3-(2-chlorobenzoyl)-6-cyclopropancarboxyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-C]pyridin



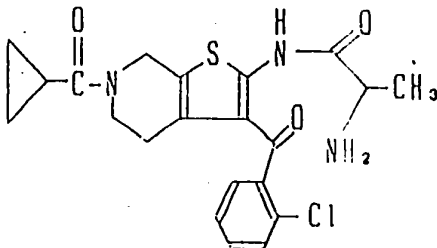
450ml Toluol und 150ml Wasser wurden zu 21,83g 2-Amino-3-(2-chlorobenzoyl)-6-cyclopropancarboxyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-C]pyridin zugesetzt. Ferner wurden 10,16g Natriumhydrogencarbonat zugegeben. Unter Erwärmung auf 50°C bis 60°C wurden 9,5ml 2-Bromopropionylbromid zugesetzt. Darüber hinaus wurden eine wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung (10,6g Natriumhydrogencarbonat und 150ml Wasser) und 5ml 2-Bromopropionylbromid zugegeben, um die Reaktion zu beenden. Nach Reaktionsbeendigung wurde Ethylacetat zugesetzt und die Reaktionslösung einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gespült und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat eingeeengt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abdestilliert. Es wurden 29,9g der beabsichtigten Verbindung (bei einer quantitativen Ausbeute) gewonnen.

• ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:

0,55–1,2 (m, 4H), 1,6–2,2 (m, 3H), 1,99 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 3,35–3,8 (m, 2H), 4,45–4,85 (m, 2H), 4,61 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 7,0–7,6 (m, 4H)

Vorbereitungsbeispiel 26

2-(2-Aminopropionylamino)-3-(2-chlorobenzoyl)-6-cyclopropancarboxyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno-[2,3-C]pyridin



23,04g 2-(2-Bromopropionylamino)-3-(2-chlorobenzoyl)-6-cyclopropancarboxyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-C]pyridin wurden in 65ml 1,2-Dichlorethan und 65ml Ethylacetat gelöst. Bei –15°C wurde 1 Stunde lang Ammoniakgas eingeleitet. Diese Lösung wurde in ein Bombenrohr übertragen und 2 Stunden bei 110°C zur Reaktion gebracht. Um die Reaktion zu beenden, wurde bei –15°C 30 Minuten lang erneut Ammoniakgas in das Bombenrohr eingeleitet, wo die Reaktion 1,5 Stunden bei 110°C fortgesetzt wurde. Nach Eiskühlung wurde die Reaktionslösung in eiskühlte 2N-Salzsäure (portionsweise) übertragen, wozu Ethylacetat zugesetzt wurde. Daraus wurde die entstehende wäßrige Phase aufgefangen. Unter Eiskühlung wurde Natriumcarbonat der wäßrigen Phase zugesetzt, so daß der pH-Wert auf 8 eingestellt wurde. Es folgte Extraktion mit Chloroform unter Aussalzungsbedingungen. Das Extrakt wurde mit einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen und mit wasserfreiem

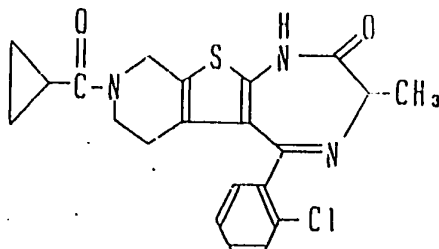
Magnesiumsulfat eingeengt. Es folgten Filtration und Konzentration. 12,97 g der beabsichtigten Verbindung wurden gewonnen (Ausbeute 64%).

• ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

0,45–1,2 (m, 4H), 1,48 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,4–2,4 (m, 3H), 3,35–3,85 (m, 2H), 3,74 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 4,45–4,85 (m, 2H), 7,0–7,7 (m, 4H)

Vorbereitungsbeispiel 27

5-(2-Chlorophenyl)-8-cyclopropan carbonyl-3-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H,3H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,4]diazepin-2-on



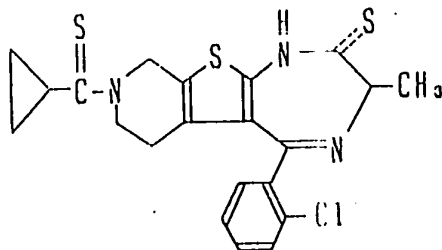
12,95 g 2-(2-Aminopropionylamino)-3-(2-chlorobenzoyl)-6-cyclopropancarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin wurden in 260 ml Toluol und 90 ml Pyridin gelöst. Es wurden 5,4 g Essigsäure zugesetzt. Danach wurde das Ganze 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde Benzol zugesetzt, und die entstandenen Kristalle wurden durch Filtration aufgefangen. Es wurden 2,96 g der beabsichtigten Verbindung gewonnen. Die Stammlauge wurde Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Ethylacetat:Hexan = 4:6). 3,84 g der beabsichtigten Verbindung wurden gewonnen.

• ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

0,5–1,25 (m, 4H), 1,3–2,3 (m, 3H), 1,75 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,8–5,25 (m, 5H), 7,0–7,65 (m, 4H)

Vorbereitungsbeispiel 28

5-(2-Chlorophenyl)-8-cyclopropan thiocarbonyl-3-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H,3H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,4]diazepin-2-thion



2,92 g 5-(2-Chlorophenyl)-8-cyclopropancarbonyl-3-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H,3H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,4]diazepin-2-on wurden in 60 ml 1,2-Dimethoxyethan suspendiert, wozu 1,78 g Natriumhydrogencarbonat und 3,92 g Phosphorpentasulfid zugesetzt wurden. Es folgte eine 4stündige Erhitzung unter Rückfluß. Die Reaktionslösung wurde durch „Celite“ gefiltert und der Filterkuchen ausreichend mit 30%igem Methanoldichlormethan gespült und mit dem Filtrat zusammengebracht. Das kombinierte Filtrat wurde konzentriert und Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Dichlormethan). Es wurden 1,03 g der beabsichtigten Verbindung gewonnen (Ausbeute 33%).

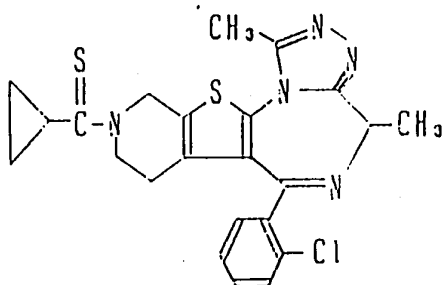
• ¹H-NMR (90 MHz, 10% CD₃OD-CDCl₃) δ:

0,8–1,55 (m, 4H), 1,6–2,75 (m, 3H), 2,00 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 3,2–5,2 and 5,6–6,2 (each m, total 5H), 7,2–7,8 (m, 4H)

• MS m/z (Pos. FAB): 446 (M + H)⁺

Vorbereitungsbeispiel 29

6-(2-Chlorophenyl)-3-cyclopropan thiocarbonyl-8,11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



1,00 g of 5-(2-Chlorophenyl)-8-cyclopropanthiocarbonyl-3-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H,3H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,4]diazepin-2-thion wurden in 40 ml Dioxan gelöst, wozu 0,17 g Acetohydrazid zugesetzt wurden. Das Ganze wurde 10 Stunden bei einer Umgebungstemperatur von 90°C und dann 1 Stunde bei 120°C bewegt. Ferner wurden 0,17 g

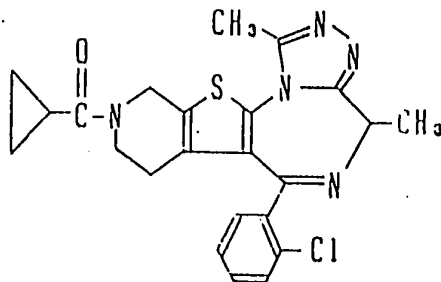
Acetohydrazid zugegeben. Das Ganze wurde weiter 1 Stunde bei 120°C bewegt, um die Reaktion zu beenden. Nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde der Rückstand Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Dichlormethan:Methanol = 9:1). Es wurden 280g der beabsichtigten Verbindung gewonnen (Ausbeute 27%).

• ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:

0,75–1,75 (m, 4H), 1,75–2,6 (m, 3H), 2,10 (d, J = 6,8Hz, 3H), 2,67 (s, 3H), 3,2–4,6 (m, 2H), 4,26 (q, J = 6,8Hz, 1H), 4,65–5,4 und 5,55–6,0 (jeweils m, gesamt 2H), 7,0–7,65 (m, 4H)

Beispiel 77

6-(2-Chlorophenyl)-3-cyclopropan carbonyl-8,11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



100mg 6-(2-Chlorophenyl)-3-cyclopropan thiocarbonyl-8,11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin wurden in 10ml Dichlormethan gelöst, wozu 10ml 4N-Salzsäure zugesetzt wurden. Es folgte ein weiterer Zusatz von 1ml wässriger Lösung unter Bewegen, die 30mg Natriumnitrit enthielt. Die Lösung wurde eisgekühlt. Natriumcarbonat wurde zur Einstellung des pH-Wertes auf 8 zugesetzt. Es folgten Extraktion mit Dichlormethan, Spülen mit einer gesättigten Kochsalzlösung und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Die Lösung wurde gefiltert und ein konzentrierter Rückstand Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Dichlormethan:Methanol = 99:1). Es wurden 69,9mg der beabsichtigten Verbindung gewonnen (Ausbeute 72%).

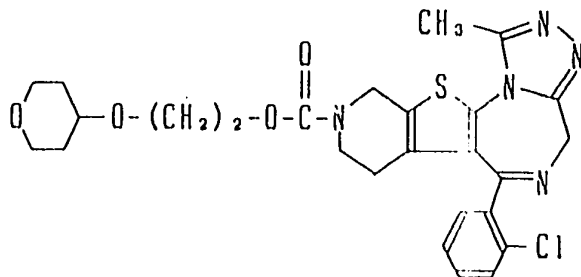
• ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:

0,55–1,15 (m, 4H), 1,45–2,5 (m, 3H), 2,10 (d, J = 6,8Hz, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,8–4,8 (m, 3H), 4,26 (q, J = 6,8Hz, 1H), 4,8–5,2 (m, 1H), 7,05–7,65 (m, 4H)

• MS m/z (Pos. FAB): 452 (M + H)⁺

Beispiel 78

3-[2-(Tetrahydropyran-4-yl)oxyethyl]oxycarbonyl-6-(2-chlorophenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

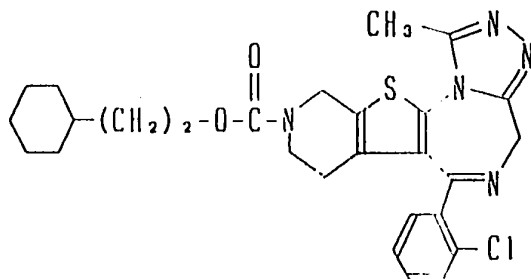


• ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:

1,30–2,40 (m, 6H), 2,68 (s, 3H), 2,80–5,70 (m, 15H), 7,20–7,54 (m, 4H)

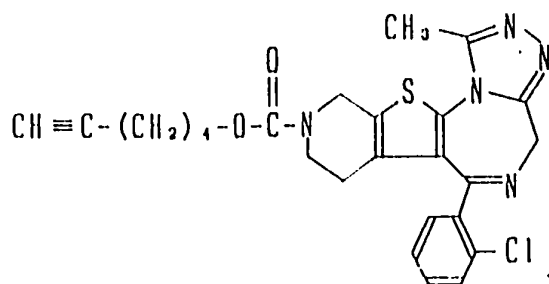
Beispiel 79

6-(2-Chlorophenyl)-3-cyclohexylethoxycarbonyl-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

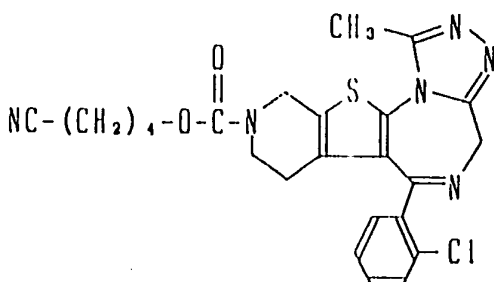


• ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:

0,6–2,3 (m, 15H), 2,7 (s, 3H), 3,0–4,0 (m, 2H), 4,0–4,4 (m, 1 + 2H), 4,4–4,8 (m, 2H), 5,4–5,8 (m, 1H), 7,4 (m, 4H) MS m/z (Pos. FAB): 524

Beispiel 80

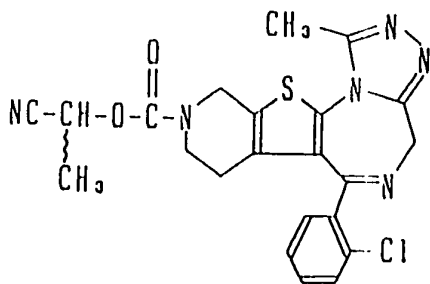
- $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 1,20–2,32 (m, 6H), 1,94 (t, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 2,21 (dt, $J = 2\text{ Hz}$, 7 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,84–5,76 (m, 6H), 4,08 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 7,28 (m, 4H)
- MS m/z (Pos. FAB): 495 ($M + H^+$)

Beispiel 81

- $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 1,40–2,21 (m, 6H), 2,37 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,92–5,80 (m, 6H), 4,11 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 7,31 (m, 4H)
- MS m/z (Pos. FAB): 494 ($M + H^+$)

Beispiel 82

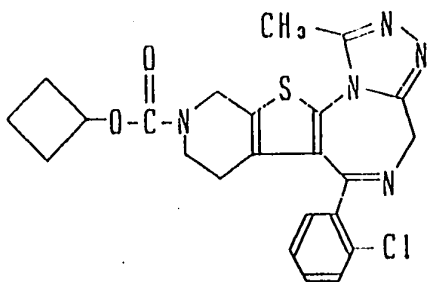
6-(2-Chlorophenyl)-3-(1-cyanoethoxy)carbonyl-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 1,70 (t, $J = 7,0\text{ Hz}$, 3H), 1,75 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 5,43 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 7,23–7,65 (m, 4H)
- MS m/z (Pos. FAB): 467 (M^+)

Beispiel 83

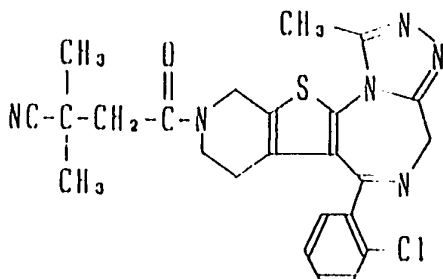
6-(2-Chlorophenyl)-3-cyclobutyloxy carbonyl-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:
1,6–2,6 (m, 8H), 2,7 (s, 3H), 3,0–4,0 (m, 2H), 4,0–4,9 (m, 1 + 1 + 2H), 5,4–5,8 (m, 1H), 7,4 (m, 4H)
- MS m/z (Pos. FAB): 468

Beispiel 84

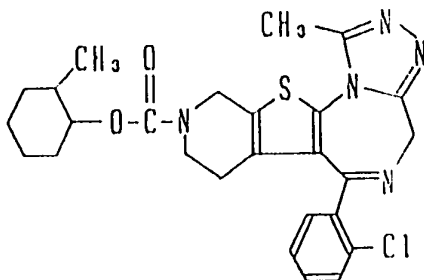
6-(2-Chlorophenyl)-3-(2-methyl-2-cyanopropoxy)carbonyl-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



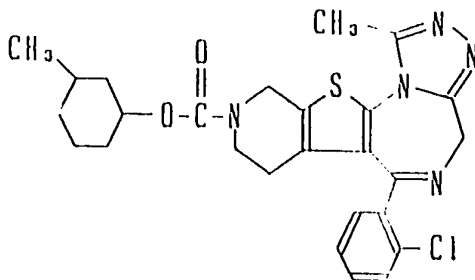
- ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:
1,35 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,75 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 4,22 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 5,62 (m, 1H), 7,30–7,45 (m, 4H)
- MS m/z (Pos. FAB): 495 (M⁺)

Beispiel 85

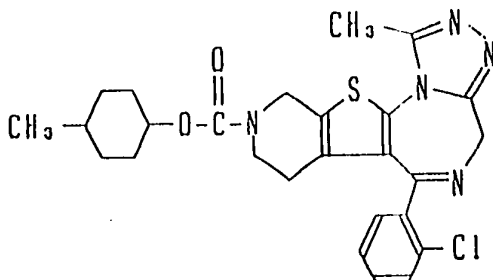
6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-(2-methylcyclohexyloxycarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-(3-methylcyclohexyloxycarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



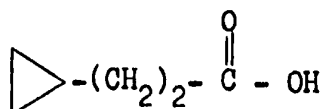
6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-(4-methylcyclohexyloxycarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



Die obigen Verbindungen hatten alle die gleichen NMR-Werte, die nachfolgend angegeben sind:

- ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:
0,7–1,0 (d, 3H), 1,0–2,2 (m, 11H), 2,7 (s, 3H), 3,0–4,0 (m, 2H), 4,0–4,9 (m, 1 + 1 + 2H), 5,3–5,8 (m, 1H), 7,4 (m, 4H)
- MS m/z (Pos. FAB): 510

Vorbereitungsbeispiel 30
3-Cyclopropylpropionsäure



100 ml Methanol, 100 ml Tetrahydrofuran und 2 g 10%iger Palladiumkohlenstoff (der 50% Wasser enthält) wurden zu 5,06 g Ethyl-3-cyclopropylacrylat zugesetzt. Es folgte eine Hydrierungsreaktion über Nacht bei normaler Temperatur und normalem Druck. Der Katalysator wurde ausgefiltert und das Lösungsmittel abdestilliert.

Dem Rückstand wurden 20 ml Methanol, 20 ml Tetrahydrofuran, 10 ml Wasser und 7 g Natriumhydroxid zugesetzt. Das Ganze wurde 3,5 Stunden bei 80 °C bewegt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert; dazu wurde Wasser zugesetzt, und es folgte Spülung mit Ethylacetat.

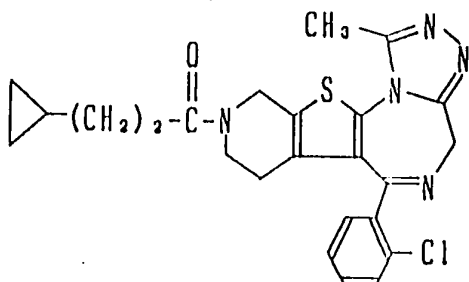
Eine wäßrige Salzsäurelösung wurde unter Eiskühlung der entstandenen wäßrigen Phase zugesetzt, um den pH-Wert auf 3 einzustellen. Es folgten Extraktion mit Chloroform unter Aussalzungsbedingungen und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Es wurde gefiltert, und nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde der entstandene Rückstand Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Dichlormethan). 1,80 g der beabsichtigten Verbindung wurden gewonnen.

– ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

0,65–1,1 (m, 2H), 1,1–1,85 (m, 5H), 2,33 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 8,9 (bs, 1H)

Beispiel 86

6-(2-Chlorophenyl)-3-(3-cyclopropylpropionyl)-11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



50 mg 3-Cyclopropylpropionsäure, 120 mg

6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin und 60 mg 1-Hydroxybenzotriazol · monohydrat wurden in 8 ml N,N-Dimethylformamid gelöst. Dazu wurden unter Eiskühlung 80 mg N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt. Nach 10 Minuten Bewegen (der Lösung) wurde das Gemisch bei 4 °C über Nacht weiter bewegt. Danach wurde ca. 1 Stunde bei Raumtemperatur bewegt, wonach das Lösungsmittel abdestilliert wurde. Eine gesättigte, wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung wurde dem destillierten Produkt zugesetzt, das mit Chloroform extrahiert und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat eingeeengt wurde. Die Lösung wurde gefiltert und das Lösungsmittel abdestilliert. Danach wurde der Rückstand Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Dichlormethan:Methanol = :). ...mg der beabsichtigten Verbindung wurden gewonnen.

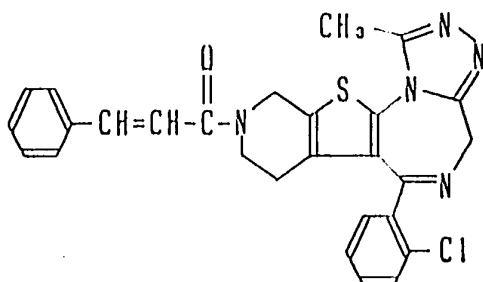
• ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

0,7–1,05 (m, 3H), 1,05–2,4 (m, 6H), 2,27 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,8–5,9 (m, 6H), 7,1–7,55 (m, 4H)

• MS m/z (Pos. FAB):

Beispiel 87

6-(2-Chlorophenyl)-3-cinnamoyl-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



80 mg Cinnamoylchlorid wurden in 8 ml N,N-Dimethylformamid gelöst. Es wurden 4 ml einer N,N-Dimethylformamidlösung aus 120 g 6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin und 160 mg Triethylamin bei –60 °C tropfenweise zugegeben. Danach wurde das Ganze 30 Minuten bewegt. Nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde eine gesättigte, wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt. Es folgten Extraktion mit Chloroform und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Das wurde herausgefiltert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der entstandene Rückstand wurde Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen

(Elutionsmittel: Methanol:Dichlormethan = 1:99). 110 g der beabsichtigten Verbindung wurden gewonnen (Ausbeute 68%).

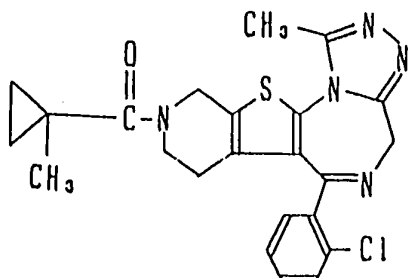
• ¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1,2–2,6 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,8–5,9 (m, 6H), 6,74 (t, J = 15,1 Hz, 1H), 7,1–7,7 (m, 9H), 7,64 (d, J = 15,1 Hz, 1H)

• MS m/z (Pos. FAB): 500 (M + H)⁺

Beispiel 88

6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-(2-methylcyclopropan carboxyl)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



50 mg 2-Methylcyclopropanecarboxylsäure, 130 mg 6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin und 70 mg 1-Hydroxybenzotriazolmonohydrat wurden in 8 ml N,N-Dimethylformamid gelöst. Unter Eiskühlung wurden 90 mg N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt. Das Ganze wurde danach ca. 10 Minuten bewegt. Das Bewegen wurde danach bei 4°C über Nacht und dann 1 Stunde bei Raumtemperatur fortgesetzt. Nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde eine gesättigte, wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt. Es folgten Extraktion mit Chloroform und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Das wurde ausgefiltert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der entstandene Rückstand wurde danach Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen

(Elutionsmittel: Dichlormethan:Methanol = 99:1). 120 mg der beabsichtigten Verbindung wurden gewonnen (Ausbeute 76%).

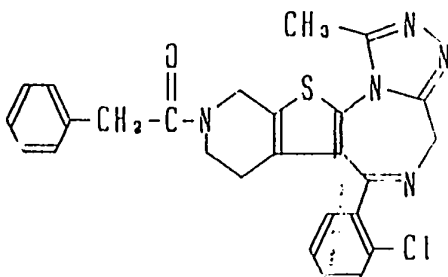
– ¹H-NMR (CDCl₃) δ:

0,4–0,72 (m, 1H), 0,72–1,0 (m, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,4–2,4 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,9–5,9 (m, 6H), 7,1–7,7 (m, 4H)

– MS m/z (Pos. FAB): 452 (M + H)⁺

Beispiel 89

6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-phenylacetyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



120 mg 6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin und 160 ml Triethylamin wurden in 4 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, was in 5 ml einer N,N-Dimethylformamidlösung, worin 60 mg Phenyllessigsäurechlorid gelöst waren, bei –60°C getropft wurde. Nach Reaktionsbeendigung wurde das Lösungsmittel aus der Reaktionslösung abdestilliert, zu der eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt wurde. Es folgten Extraktion mit Chloroform und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Das wurde herausgefiltert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der entstandene Rückstand wurde danach Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Dichlormethan:Methanol = 99:1). Es wurden 110 mg der beabsichtigten Verbindung gewonnen (Ausbeute 69%).

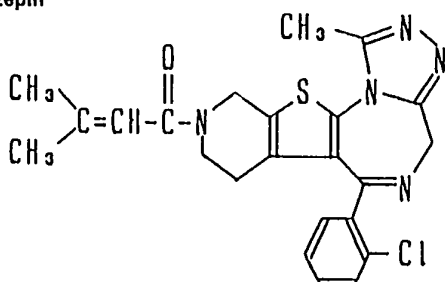
– ¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1,0–2,6 (m, 2H), 2,61 und 2,66 (jeweils s, gesamt 3H), 2,8–6,0 (m, 6H), 3,69 und 3,77 (jeweils bs, gesamt 2H), 6,8–7,7 (m, 9H),

– MS m/z (Pos. FAB): 488 (M + H)⁺

Beispiel 90

6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-(3-methylcrotonoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

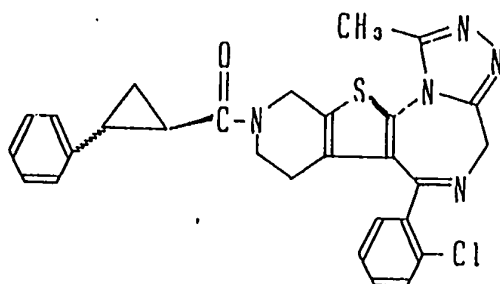


120mg 6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin und 160mg Triethylamin wurden in 4ml N,N-Dimethylformamid gelöst, was in 5ml einer N,N-Dimethylformamidlösung, worin 50mg 3-Methylcrotonsäurechlorid gelöst waren, bei -60°C getropft wurde. Nach Reaktionsbeendigung wurde die Reaktionslösung abdestilliert, zu der eine gesättigte, wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt wurde. Es folgten Extraktion mit Chloroform und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Das wurde herausgefiltert und das Lösungsmittel ebenfalls abdestilliert. Der entstandene Rückstand wurde danach Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Dichlormethan:Methanol = 99:1). 130mg der beabsichtigten Verbindung wurden gewonnen.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1,0–2,5 (m, 8H), 2,70 (s, 3H), 2,8–5,9 (m, 5H), 6,73 (bs, 1H), 7,1–7,6 (m, 4H)
- MS m/z (Pos. FAB): 452 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

Beispiel 91

6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-(trans)-2-phenylcyclopropan carbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

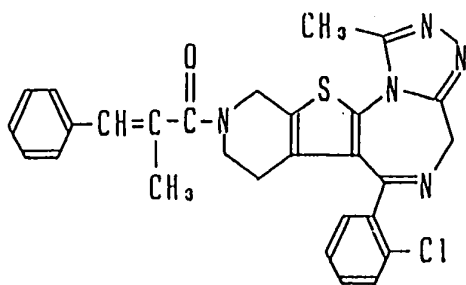


70mg (trans)-2-Phenyl-1-cyclopropanecarboxylsäure und 120mg 6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin und 60mg Hydroxybenzotriazolmonohydrat wurden in 12ml N,N-Dimethylformamid gelöst. Dazu wurden unter Eiskühlung 80mg N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt. Das Ganze wurde ca. 10 Minuten bewegt; das Gemisch wurde weiter über Nacht bei 4°C und dann 1 Stunde bei Raumtemperatur bewegt. Nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde eine gesättigte, wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt. Es folgten Extraktion mit Chloroform und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Das Sulfat wurde herausgefiltert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der entstandene Rückstand wurde Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Dichlormethan:Methanol = 99:1). 160mg der beabsichtigten Verbindung wurden gewonnen.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1,4–2,8 (m, 6H), 2,66 (s, 3H), 2,8–5,8 (m, 6H), 6,5–7,7 (m, 9H)
- MS m/z (Pos. FAB): 514 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

Beispiel 92

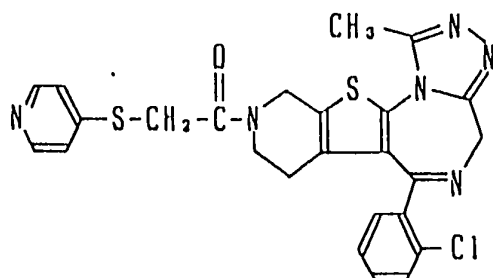
6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-(α -methylcinnamoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1,7–2,5 (m, 2H), 2,14 (d, $J = 1,4\text{Hz}$, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,8–5,9 (m, 6H), 6,87 (q, $J = 1,4\text{Hz}$, 1H), 7,0–7,7 (m, 9H)
- MS m/z (Pos. FAB):

Beispiel 93

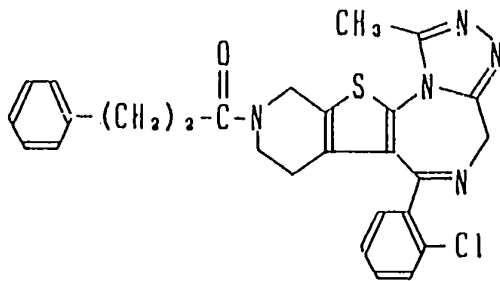
6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-(4-pyridylthio)acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}-\text{CDCl}_3)$ δ : 1,4–2,6 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,8–5,9 (m, 6H), 3,82 (bs, 2H), 7,05–7,6 (m, 6H), 8,1–8,6 (m, 2H)
- MS m/z (Pos. FAB): 521 (M + H)⁺

Beispiel 94

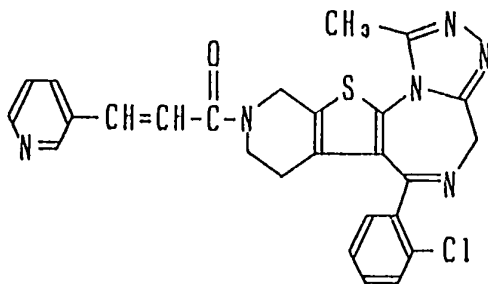
6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-(3-phenylpropionyl)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1,0–2,3 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,65–3,15 (m, 2H), 2,8–5,9 (m, 6H), 6,65–7,65 (m, 9H)
- MS m/z (Pos. FAB): 502 (m + H)⁺

Beispiel 95

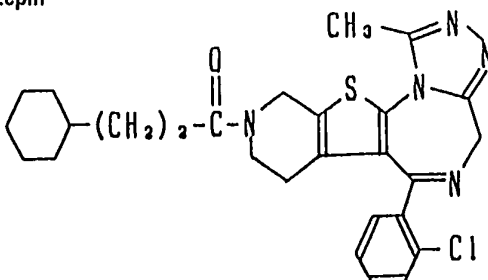
6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-[3-(3-pyridyl)acryloyl]-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1,5–2,5 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 3,0–5,8 (m, 6H), 6,83 (bd, J = 15,5 Hz, 1H), 7,15–7,9 (m, 6H), 7,60 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 8,3–8,5 (m, 1d), 8,64 (bs, 1H)
- MS m/z (Pos. FAB): 501 (M + H)⁺

Beispiel 96

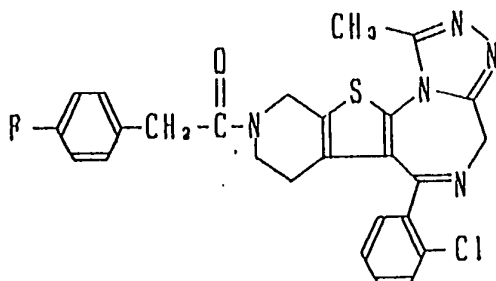
6-(2-Chlorophenyl)-3-(3-cyclohexylpropionyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
0,6–2,5 (m, 15H), 2,28 (bt, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,8–5,9 (m, 6H), 7,1–7,6 (m, 4H)
- MS m/z (Pos. FAB): 508 ($M + H$)⁺

Beispiel 97

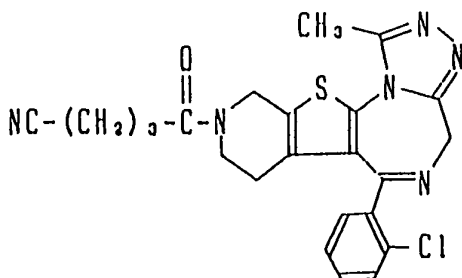
6-(2-Chlorophenyl)-3-(4-fluorophenyl)acetyl-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
1,0–2,4 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,8–5,9 (m, 6H), 3,65 (bs, 2H), 6,65–7,6 (m, 8H)
- MS m/z (Pos. FAB): 506 ($M + H$)⁺

Beispiel 98

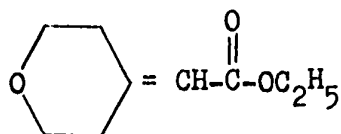
6-(2-Chlorophenyl)-3-(4-cyanobutanoyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
1,4–2,3 (m, 4H), 2,3–2,65 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,8–5,8 (m, 6H), 7,1–7,6 (m, 4H)
- MS m/z (Pos. FAB): 465 ($M + H$)⁺

Vorbereitungsbeispiel 31

Ethylethoxyhydropyran- $\Delta^{4,5}$ -acetat

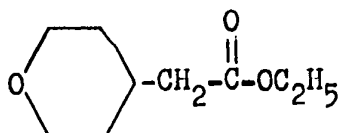


1,2g (30mmol) Natriumhydrid wurden zu 100ml einer Dimethylformamidlösung aus 6,72g (30mmol) Diethylphosphonoethylacetat unter Eiskühlung zugesetzt. Das Ganze wurde 10 Minuten bewegt. Ferner wurden 2,5g (25mmol) Tetrahydro-4H-pyran-4-on unter Eiskühlung dem Gemisch zugesetzt. Die Temperatur des Gemisches erlangte wieder Raumtemperatur; anschließend wurde das Gemisch 2 Stunden bei 80°C bewegt. Nach Reaktionsbeendigung wurde Ethylacetat zugesetzt. Es folgten Spülung mit einer gesättigten Kochsalzlösung und Einengung mit Magnesiumsulfat sowie Konzentration unter reduziertem Druck. Der so entstandene Rückstand wurde Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Hexan:Ethylacetat = 9:1), wobei 4,2g der beabsichtigten Verbindung als eine hellgelbe ölige Substanz gewonnen wurden.

- $^1\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
1,3 (t, $J = 7$; 2H, 3H), 2,0–2,3 (m, 2H), 3,0 (bs, 2H), 3,8 (t, $J = 5,4\text{ Hz}$, 2H), 4,0–4,3 (m, 2H), 4,1 (q, $J = 7,2\text{ Hz}$, 2H), 5,6 (bs, 1H)

Vorbereitungsbeispiel 32

Ethyl-4-tetrahydropyranylacetat



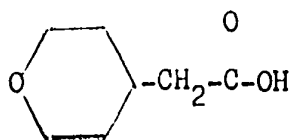
2,0g Ethyltetrahydropyran- $\Delta^{4,8}$ -acetat wurden in 50ml Methanol gelöst; dazu wurde 10%iger Palladiumkohlenstoff zugegeben. Es folgte eine 3stündige Hydrierung. Nach Ausfiltern des Katalysators wurde das Reaktionsgemisch unter reduziertem Druck konzentriert. 1,6g der beabsichtigten Verbindung wurden gewonnen.

• $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,1–2,3 (m, 7H), 1,3 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H), 3,2–3,6 (td, $J = 12, 6\text{Hz}$, 2,9Hz, 2H), 3,8–4,3 (m, 2H), 4,1 (q, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H)

Vorbereitungsbeispiel 33

4-Tetrahydropyranylessigsäure



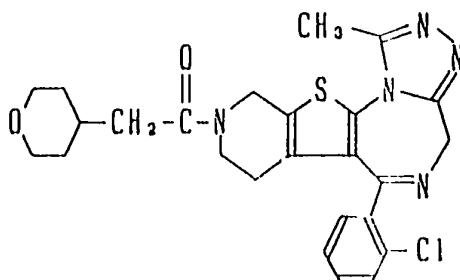
20ml Methanol, 10ml Wasser und 1g Natriumhydroxid wurden zu 0,9g Ethyl-4-tetrahydropyranyleacetat zugesetzt. Das Ganze wurde 1 Stunde bei 80°C bewegt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und diesem Wasser zugesetzt. Nach Spülung mit Ethylacetat wurde zu der resultierenden wäßrigen Phase eine wäßrige Salzsäurelösung zugesetzt, so daß ein pH-Wert von 3 erreicht wurde. Es folgten Extraktion mit Chloroform unter Aussalzungsbedingungen und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Das wurde ausgefiltert und das Lösungsmittel abdestilliert. Es wurden 0,87g einer beabsichtigten Rohverbindung gewonnen.

• $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1,0–2,4 (m, 5H), 2,28 (bd, $J = 6,5\text{Hz}$, 2H), 3,37 (td, $J = 11,5\text{Hz}$, 2,9Hz, 2H), 3,7–4,1 (m, 2H), 7,85 (bs, 1H)

Beispiel 99

6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



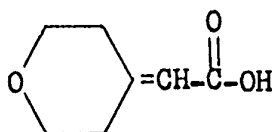
• $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD-CDCl}_3$) δ :

0,9–2,4 (m, 9H), 2,67 (s, 3H), 2,8–5,9 (m, 10H), 7,1–7,5 (m, 4H)

• MS m/z (Pos. FAB): 496 ($M + H$)⁺

Vorbereitungsbeispiel 34

Tetrahydropyran- $\Delta^{4,8}$ -essigsäure



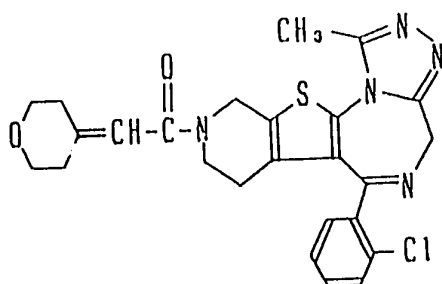
20ml Methanol, 10ml Wasser und 1g Natriumhydroxid wurden zu 0,8g Ethyltetrahydropyran- $\Delta^{4,8}$ -acetat zugesetzt. Das Ganze wurde 2 Stunden bei 80°C bewegt. Nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde dem Gemisch Wasser zugesetzt. Es folgte Spülung mit Ethylacetat. Eine wäßrige Salzsäurelösung wurde der wäßrigen Phase zugesetzt, um diese anzusäuern. Es folgten Extraktion mit Chloroform unter Aussalzungsbedingungen und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Das wurde herausgefiltert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der entstandene Rückstand wurde Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Dichlormethan), wobei 0,17g der beabsichtigten Verbindung gewonnen wurden (Ausbeute 25%).

• $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD-CDCl}_3$) δ :

2,34 (bt, $J = 5,4\text{Hz}$, 2H), 2,98 (bt, $J = 5,4\text{Hz}$, 2H), 3,5–3,95 (m, 4H), 5,66 (bs, 1H), 8,45 (bs, 1H)

Beispiel 100

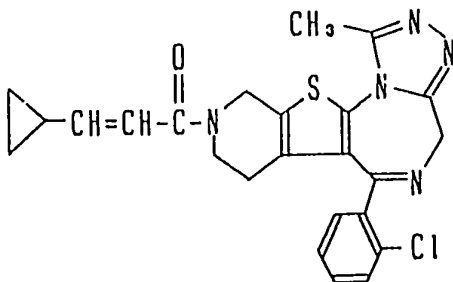
6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-3-[(tetrahydropyran- $\Delta^{4,5}$ -acetyl-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1,4–2,5 (m, 2H), 2,1–2,41 (m, 2H), 2,41–2,8 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,8–5,9 (m, 6H), 3,45–3,9 (m, 4H), 5,72 (bs, 1H), 7,15–7,5 (m, 6H)
- MS m/z (Pos. FAB): 494 (M + H)⁺

Beispiel 101

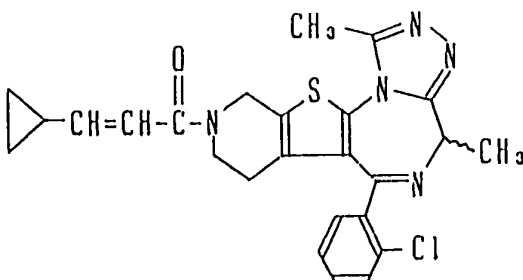
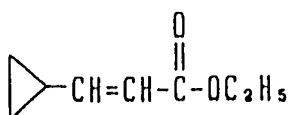
6-(2-Chlorophenyl)-3-[(trans)-3-cyclopropylacryloyl]-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0,4–1,15 (m, 4H), 1,2–2,6 (m, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,8–6,0 (m, 6H), 6,13 (d, J = 21,6 Hz, 1H), 6,25 (dd, J = 21,6, 14,4 Hz, 1H), 7,1–7,5 (m, 4H)
- MS m/z (Pos. FAB): 464 (M + H)⁺

Beispiel 102

6-(2-Chlorophenyl)-3-[(trans)-3-cyclopropyl]acryloyl-8,11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

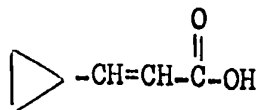
**(1) Herstellung von Ethyl-(trans)-3-cyclopropylacryl**

38,38 g Ethyldiethylphosphonoacetat wurden in 300 ml N,N-Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C wurden 6,85 g 60%iges Natriumhydrid zugegeben. Das Ganze wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur bewegt, und es wurden 10 g Cyclopropanaldehyd bei 0°C eingetropft. Das Ganze wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur bewegt. Danach wurde Eiswasser zugesetzt. Es folgten Extraktion mit Ether, Spülung mit Wasser und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat, das anschließend herausgefiltert wurde. Ein konzentrierter Rückstand wurde Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Ethylacetat:Hexan = 2:98), wobei 11,18 g der beabsichtigten Verbindung als ein trans-Produkt gewonnen wurden (Ausbeute 60%).

• ¹H-NMR (CDCl₃) δ:

0,4–1,1 (m, 4H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,3–1,8 (m, 1H), 4,13 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,82 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,37 (dd, J = 15,5 Hz, 10,1 Hz, 1H)

(2) Herstellung von (trans)-3-Cyclopropylacrylsäure

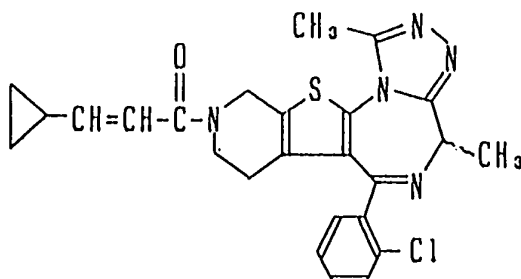


100 ml Methanol, 50 ml Wasser und 6,4 g Natriumhydroxid wurden zu 11,18 g Ethyl-(trans)-3-cyclopropylacrylat, das durch obige Methode gewonnen wurde, zugesetzt. Das Ganze wurde 1,5 Stunden bei 80°C zur Reaktion gebracht. Nach Konzentration wurde konzentrierte Salzsäure zugesetzt, um das Reaktionsgemisch zu säuern. Es folgten Extraktion mit Chloroform, Spülung mit einer gesättigten Kochsalzlösung und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Dieses Sulfat wurde herausgefiltert und das Filtrat konzentriert, so daß 8,82 g der beabsichtigten Verbindung gewonnen wurden (Ausbeute 99%).

• ¹H-NMR(CDCl₃) δ:

0,3–1,2 (m, 4H), 1,2–1,9 (m, 1H), 5,83 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 15,1 Hz, 6,5 Hz, 1H), 9,06 (bs, 1H)

(3) 6-(2-Chlorophenyl)-3-[(trans)-3-cyclopropyl]acryloyl-8,11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



90 mg (trans)-3-Cyclopropylacrylsäure, 120 g 1-Hydroxybenzotriazolmonohydrat und 240 mg 6-(2-Chlorophenyl)-8,11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin wurden in 12 ml N,N-Dimethylformamid gelöst. Dazu wurden 160 mg 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid unter Eiskühlung zugegeben. Das Ganze wurde anschließend 9 Stunden bei 4°C und dann 1 Stunde bei Raumtemperatur bewegt. Nach Konzentration wurde eine gesättigte, wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt. Es folgten Extraktion mit Chloroform und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Das wurde herausgefiltert und das entstandene Filtrat konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde anschließend Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Lösungsmittel:Dichlormethan = 1:99) · 240 mg der beabsichtigten Verbindung wurden gewonnen (Ausbeute 80%).

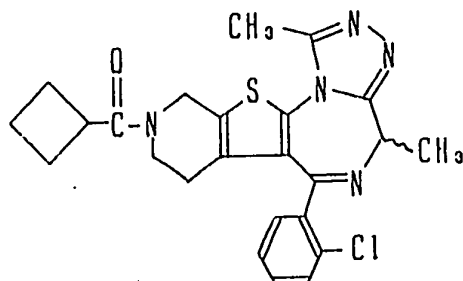
• ¹H-NMR(CDCl₃) δ:

0,4–1,1 (m, 4H), 1,35–2,0 (m, 2H), 2,0–2,6 (m, 1H), 2,09 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,8–4,1 (m, 2H), 4,1–5,3 (m, 2H), 4,26 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 19,8 Hz, 1H), 6,31 (dd, J = 19,8 Hz, 15,1 Hz, 1H), 7,1–7,55 (m, 4H)

• MS m/z (Pos. FAB): 478 (M + H)⁺

Beispiel 103

6-(2-Chlorophenyl)-3-cyclobutan carboxyl-8,11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



40 mg Cyclobutan carboxylsäure und 120 mg 6-(2-Chlorophenyl)-8,11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin wurden in 8 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, wozu 80 mg 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid unter Eiskühlung zugesetzt wurden. Das Ganze wurde 9 Stunden bei 4°C und dann 1 Stunde bei Raumtemperatur bewegt. Nach Konzentration wurde eine gesättigte, wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt. Es folgten Extraktion mit Chloroform und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Das wurde filtriert und konzentriert, und der entstandene Rückstand wurde Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Methanol:Dichlormethan = 1:99), wobei 120 mg der beabsichtigten Verbindung gewonnen wurden (Ausbeute 82%).

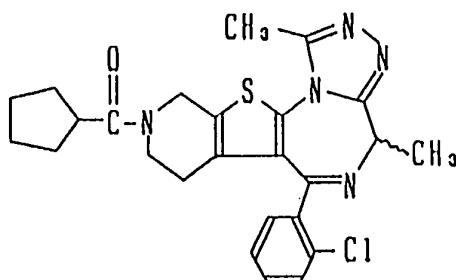
• ¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1,2–2,8 (m, 8H), 2,09 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,85–3,8 (m, 3H), 3,8–4,6 (m, 2H), 4,25 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,8–5,3 (m, 1H), 7,0–7,6 (m, 4H)

• MS m/z (Pos. FAB): 466 (M + H)⁺

Beispiel 104

6-(2-Chlorophenyl)-3-cyclopentancarbonyl-8,11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



50mg Cyclopentancarboxylsäure und 120mg 6-(2-Chlorophenyl)-8,11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin wurden in 8ml N,N-Dimethylformamid gelöst, wozu 80mg 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid unter Eiskühlung zugesetzt wurden. Danach wurde das Ganze 9 Stunden bei 4°C und dann 1 Stunde bei Raumtemperatur bewegt. Nach Konzentration wurde eine gesättigte, wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt. Es folgten Extraktion mit Chloroform und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Das wurde gefiltert und konzentriert, und der entstandene Rückstand wurde Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel:

Methanol:Dichlormethan = 1:99), wobei 110mg der beabsichtigten Verbindung gewonnen wurden (Ausbeute 73%).

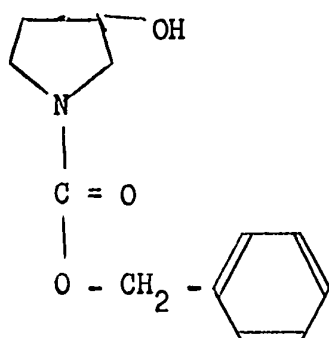
• ¹H-NMR(CDCl₃) δ:

1,1-2,1 (m, 8H), 2,10 (d, J = 6,8Hz, 3H), 2,1-3,1 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 3,1-4,0 (m, 2H), 4,0-5,3 (m, 2H), 4,26 (q, J = 6,8Hz, 1H), 7,1-7,6 (m, 4H)

• MS m/z (Pos. FAB): 480 (M + H)⁺

Vorbereitungsbeispiel 35

N-(Benzyloxycarbonyl)-3-pyrrolidinol



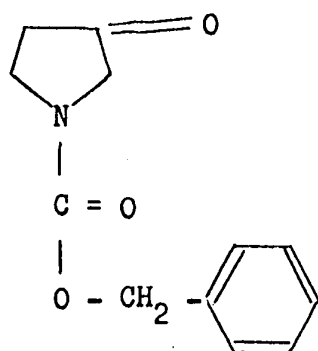
30g 3-Pyrrolidinol wurden in 500ml Chloroform gelöst, wozu 53ml Triethylamin zugesetzt wurden. Danach wurden bei Raumtemperatur allmählich 52ml Benzyloxycarbonylchlorid tropfenweise zugegeben. Nach Reaktionsbeendigung wurde die Reaktionslösung in Wasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abdestilliert und der entstandene Rückstand durch Säulenchromatografie reindargestellt (Elutionsmittel: Hexan-Ethylacetat). 70,67g der beabsichtigten Verbindung wurden gewonnen.

• ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:

1,7-2,1 (m, 2H), 2,8-3,2 (m, 1H), 3,2-3,7 (m, 4H), 4,2-4,5 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 7,3 (s, 5H)

Vorbereitungsbeispiel 36

N-(Benzyloxycarbonyl)-3-pyrrolidon



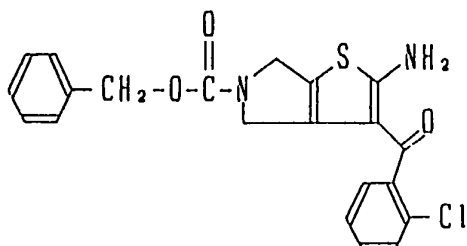
150ml Oxalsäurechlorid wurden zu 2 Liter Dichlormethylen zugesetzt. 245ml Dimethylsulfoxid wurden bei -70°C bis -50°C in einem Argonstrom allmählich zugegeben. 70,67g N-(N-Benzyloxycarbonyl)-3-pyrrolidinol, gelöst in Dichlormethylen, wurden tropfenweise zugegeben. Nach allmählicher tropfenweiser Zugabe von 720ml Triethylamin wurde das Gemisch auf Raumtemperatur erhöht. Nach Reaktionsbeendigung wurde die Reaktionslösung in Wasser gegossen und mit Dichlormethylen

extrahiert. Das Lösungsmittel wurde anschließend unter reduziertem Druck durch Destillation entzogen. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatografie reindargestellt (Elutionsmittel: Hexan–Ethylacetat), wobei 66,55 g der beabsichtigten Verbindung gewonnen wurden.

- $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :
2,6 (t, $J = 7,5\text{ Hz}$, 2H), 3,7–4,0 (m, 4H), 5,12 (s, 2H), 7,3 (s, 5H)

Vorbereitungsbeispiel 37

2-Amino-3-(2-chlorobenzoyl)-5-benzyloxycarbonyl-4,6-dihydrothieno[2,3-c]pyrrol

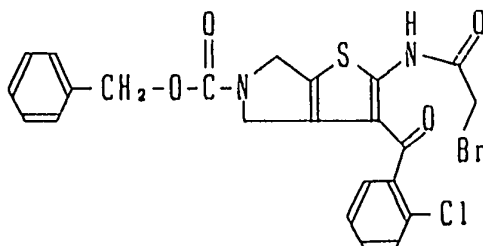


66,55 g der im Vorbereitungsbeispiel 36 gewonnenen Verbindung, 54,3 g 2-Chlorocyanoacetophenon und 9,98 g Schwefel wurden in 300 ml Dimethylformamid gelöst, wozu 45 ml Triethylamin zugesetzt wurden. Es folgte eine 2stündige Wärmebehandlung bei 60°C. Nach Reaktionsbeendigung wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert und der entstandene Rückstand durch Säulenchromatografie reindargestellt (Elutionsmittel: Hexan–Ethylacetat), wobei 68,4 g der beabsichtigten Verbindung gewonnen wurden.

- $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :
3,4–3,9 (m, 2H), 4,3–4,6 (m, 2H), 4,98 und 5,02 (jeweils s, gesamt 2H), 7,0–7,6 (m, 11H)

Vorbereitungsbeispiel 38

2-Bromoacetyl-amino-3-(2-chlorobenzoyl)-5-benzyloxy-carbonyl-4,6-dihydro-thieno[2,3-c]pyrrol

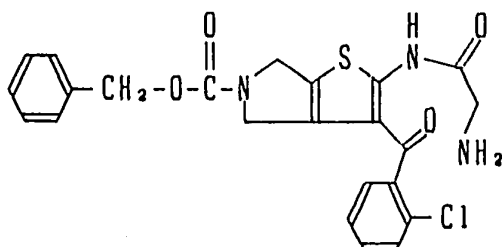


600 ml Toluol/150 ml Wasser wurden zu 68,4 der im Vorbereitungsbeispiel 37 gewonnenen Verbindung zugesetzt. Dazu wurden 33,5 g Natriumhydrogencarbonat zugegeben und 25 ml Bromoacetyl-bromid bei 60°C tropfenweise zugesetzt. Nach Reaktionsbeendigung wurde die Reaktionslösung in Dichlormethylen gegossen und mit Wasser gespült. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entzogen. Der entstandene Rückstand wurde ohne Reindarstellung für die nachfolgende Reaktion verwendet.

- $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :
3,5–3,95 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,3–4,7 (m, 2H), 5,03 und 5,07 (jeweils s, gesamt 2H), 7,0–7,6 (m, 10H)

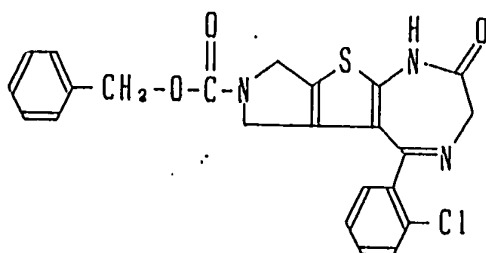
Vorbereitungsbeispiel 39

2-Aminoacetyl-amino-3-(2-chlorobenzoyl)-5-benzyloxy-carbonyl-4,6-dihydro-thieno[2,3-c]pyrrol



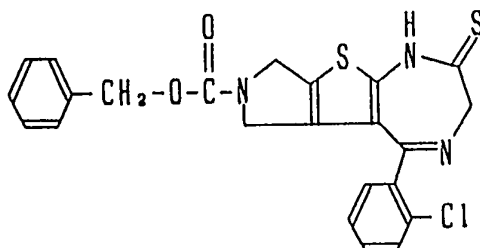
Die im Vorbereitungsbeispiel 38 gewonnene Verbindung wurde in 3,5 Liter Ethylacetat gelöst, das mit Ammoniakgas gesättigt wurde. Nach 8stündiger Einleitung des Gases wurden die unlöslichen anorganischen Substanzen herausgefiltert, und das entstandene Filtrat wurde einer Destillation unter reduziertem Druck unterzogen, um das Lösungsmittel zu entziehen. Die entstandenen Kristalle wurden durch Filtration aufgefangen und 41,9 g der beabsichtigten Verbindung gewonnen.

- $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :
3,3–3,9 (m, 4H), 4,4–4,7 (m, 2H), 5,02 und 5,06 (jeweils s, gesamt 2H), 7,0–7,5 (m, 11H)

Vorbereitungsbeispiel 40**5-(2-Chlorophenyl)-7-benzyloxycarbonyl-6,8-dihydro-1-3H-pyrrolo[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,4]diazepin-2-on**

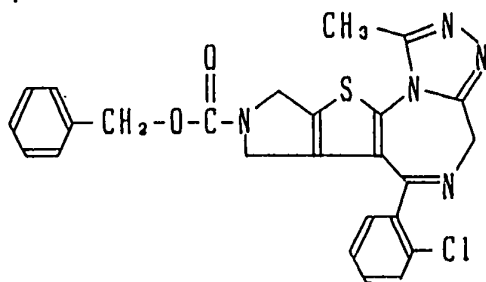
38,5g der im Vorbereitungsbeispiel 39 gewonnenen Verbindung wurden in 250ml Benzen/500ml Pyridin gelöst, wozu 5,2ml Essigsäure zugesetzt wurden. Anschließend wurde das entstehende Wasser unter Wärmebehandlung bei 120°C aus dem System abgeschieden. Nach Reaktionsbeendigung wurde die Reaktionslösung unter reduziertem Druck konzentriert und der entstandene Rückstand durch Säulenchromatografie reindargestellt (Elutionsmittel: Hexan-Ethylacetat), wobei 21,0g der beabsichtigten Verbindung gewonnen wurden.

- ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ: 3,6–3,9 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,3–4,7 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 7,0–7,5 (m, 10H)

Vorbereitungsbeispiel 41**5-(2-Chlorophenyl)-7-benzyloxycarbonyl-6,8-dihydro-1,3H-pyrrolo[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,4]-diazepin-2-thion**

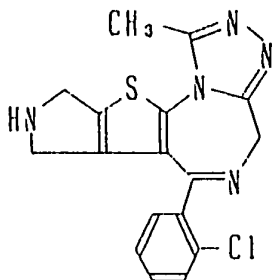
13,7g der im Vorbereitungsbeispiel 40 gewonnenen Verbindung wurden in 300ml Toluol gelöst, wozu 12,3g Rhoson-Agens (2,4-bis(4-Methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid) zugesetzt wurden. Es folgte eine 15minütige Wärmebehandlung bei 80°C. Nach Reaktionsbeendigung wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert und der entstandene Rückstand durch Säulenchromatografie reindargestellt (Elutionsmittel: Hexan-Ethylacetat), wobei 9,3g der beabsichtigten Verbindung gewonnen wurden.

- ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ: 3,5–3,9 (m, 2H), 4,3–4,7 (m, 4H), 5,0 und 5,06 (jeweils s, gesamt 2H), 6,9–7,5 (m, 10H)

Vorbereitungsbeispiel 42**3-Benzyloxycarbonyl-5-(2-chlorophenyl)-10-methyl-2,4-dihydro-2H-pyrrolo[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin**

250ml Methanol wurden zu 10,2g der im Vorbereitungsbeispiel 41 gewonnenen Verbindung zugesetzt, wozu 4,8g Hydrazinmonohydrat zugegeben wurden. Das Ganze wurde anschließend 1 Stunde bei Raumtemperatur bewegt. Nach Reaktionsbeendigung wurde das ausgefallene Hydrazid durch Filtration aufgefangen. Dazu wurden 200ml Triethyl-ortho-acetat zugegeben, und das Ganze wurde 40 Minuten bei 80°C wärmebehandelt. Nach Reaktionsbeendigung wurde das Reaktionsgemisch unter reduziertem Druck konzentriert und der entstandene Rückstand durch Säulenchromatografie reindargestellt (Elutionsmittel: Benzen-Aceton), wobei 7,39g der beabsichtigten Verbindung gewonnen wurden.

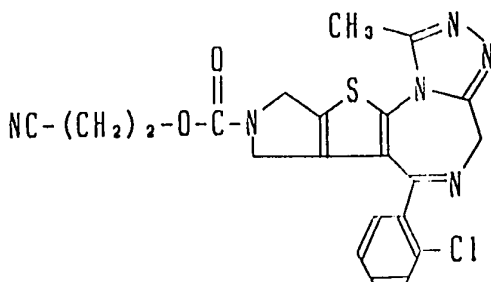
- ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ: 2,7 (s, 3H), 3,6–3,9 (m, 2H), 4,6–4,8 (m, 2H), 4,8–5,0 (m, 2H), 5,05 und 5,09 (jeweils s, gesamt 2H), 7,0–7,5 (m, 9H)

Vorbereitungsbeispiel 43**3H-5-(2-Chlorophenyl)-10-methyl-2,4-dihydro-2H,7H-pyrrolo[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]diazepin**

0,23 g der im Vorbereitungsbeispiel 42 gewonnenen Verbindung wurden zu 3 ml Dichlormethylen zugesetzt, wozu 0,7 ml Iodotrimethylsilan zugegeben wurden. Das Ganze wurde bei Raumtemperatur bewegt. Nach Reaktionsbeendigung wurde Methanol zugesetzt und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert. Der entstandene Rückstand wurde durch Säulenchromatografie reindargestellt (Elutionsmittel: Dichlormethylen–Methanol/Ammoniaklösung), wobei 0,1 g der beabsichtigten Verbindung gewonnen wurden.

• ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

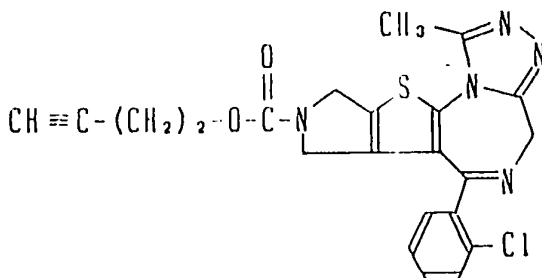
2,7 (s, 3H), 3,6–3,9 (m, 2H), 4,5–4,7 (m, 2H), 4,8–5,1 (m, 2H), 7,0–7,6 (m, 4H)

Beispiel 105**3-{2'-Cyanoethyl}oxycarbonyl-5-(2-chlorophenyl)-10-methyl-2,4-dihydro-2H,7H-pyrrolo[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin**

• ¹H-NMR (CDCl₃) δ:

2,67 (t, J = 7 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 7 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 3,64–3,90 (m, 2H), 4,25 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,64–4,82 (m, 2H), 4,80–5,12 (m, 2H), 7,26–7,46 (m, 4H)

• MS m/z: 453

Beispiel 106**3-{3'-Butynyl}oxycarbonyl-5-(2-chlorophenyl)-10-methyl-2,4-dihydro-2H,7H-pyrrolo[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin**

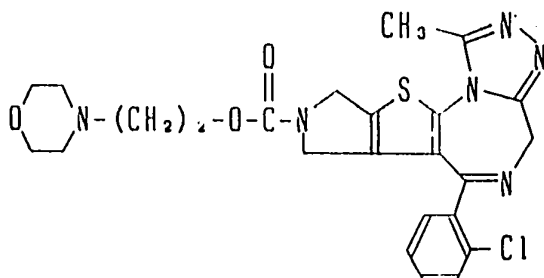
• ¹H-NMR (CDCl₃) δ:

2,00 (t, J = 7 Hz, 1H), 2,46 (dt, J = 7 Hz, 2 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,60–3,85 (m, 2H), 4,14 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,60–4,85 (m, 2H), 4,75–5,10 (m, 2H), 7,10–7,54 (m, 4H)

• MS m/z: 452

Beispiel 107

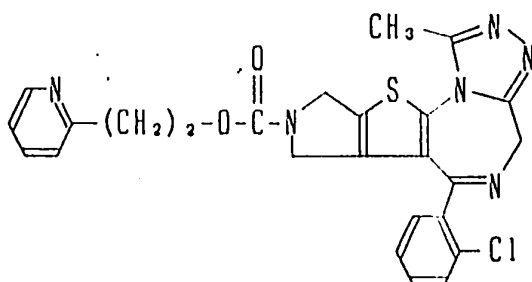
3-[2-(Morpholin-4-yl)ethyl]-oxycarbonyl-5-(2-chlorophenyl)-10-methyl-2,4-dihydro-2H,7H-pyrrolo[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,20–2,85 (m, 6H), 2,76 (s, 3H), 3,50–3,90 (m, 6H), 4,20 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,55–4,80 (m, 2H), 4,80–5,15 (m, 2H), 7,20–7,55 (m, 4H)
- MS m/z: 513

Beispiel 108

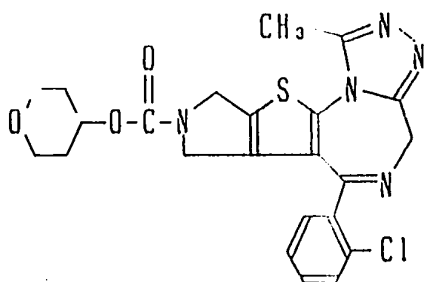
3-(3-Pyridylethyl)oxycarbonyl-5-(2-chlorophenyl)-10-methyl-2,4-dihydro-2H,7H-pyrrolo[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,72 (s, 3H), 3,04 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,48–3,85 (m, 2H), 4,30–4,80 (m, 4H), 4,70–5,18 (m, 2H), 4,70–5,18 (m, 2H), 6,95–7,70 (m, 7H), 8,40–8,56 (m, 1H)
- MS m/z: 505

Beispiel 109

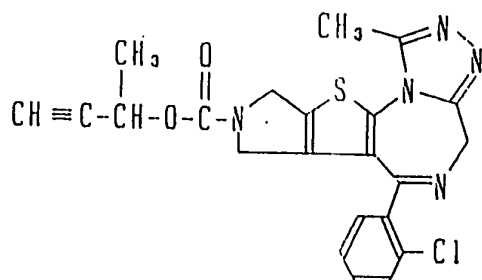
3-(Tetrahydropyran-4-yl)oxycarbonyl-5-(2-chlorophenyl)-10-methyl-2,4-dihydro-2H,7H-pyrrolo[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,40–2,30 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 3,32–4,05 (m, 7H), 4,60–5,08 (m, 4H), 7,20–7,56 (m, 4H)
- MS m/z: 484

Beispiel 110

3-{3'-Butyn-2'-yl}oxycarbonyl-5-(2-chlorophenyl)-10-methyl-2,4-dihydro-2H,7H-pyrrolo[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



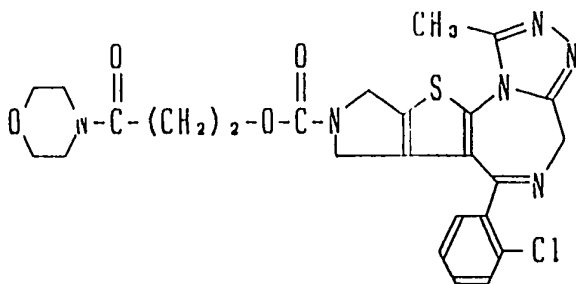
¹H-NMR(CDCl₃)δ:

1,54 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,48 (d, J = 2 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 3,60–3,86 (m, 2H), 4,60–4,82 (m, 2H), 4,78–5,10 (m, 2H), 5,18–5,46 (m, 1H), 7,12–7,54 (m, 4H)

MS m/z: 452

Beispiel 111

3-{3'-Morpholino-3'-oxopropyl}oxycarbonyl-5-(2-chlorophenyl)-10-methyl-2,4-dihydro-2H,7H-pyrrolo[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]diazepin



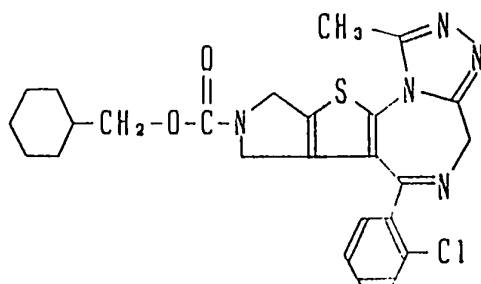
¹H-NMR(CDCl₃)δ:

2,50–2,83 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 3,32–3,85 (m, 10H), 4,34 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,52–4,80 (m, 2H), 4,72–5,10 (m, 2H), 7,20–7,52 (m, 4H)

MS m/z: 541

Beispiel 112

3-Cyclohexyl(methyloxycarbonyl)-5-(2-chlorophenyl)-10-methyl-2,4-dihydro-2H,7H-pyrrolo[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



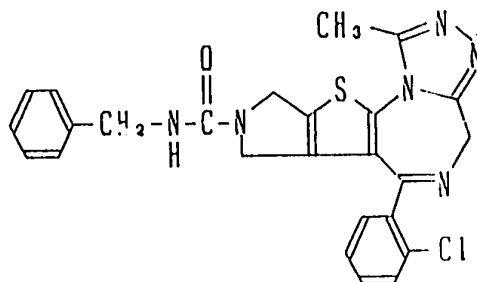
¹H-NMR(CDCl₃)δ:

0,68–1,96 (m, 11H), 2,75 (s, 3H), 3,56–4,00 (m, 4H), 4,65–4,80 (m, 2H), 4,82–5,18 (m, 2H), 7,20–7,58 (m, 4H)

MS m/z: 496

Beispiel 113

3-Benzylaminocarbonyl-5-(2-chlorophenyl)-10-methyl-2,4-dihydro-2H,7H-pyrrolo[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



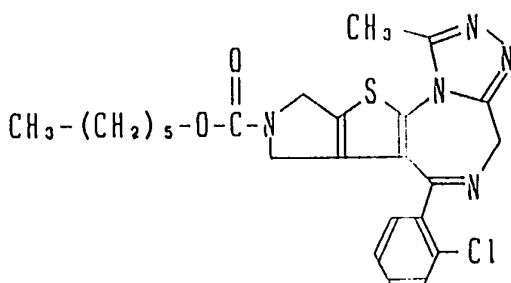
¹H-NMR(CDCl₃)δ:

2,68 (s, 3H), 3,60–3,94 (m, 2H), 4,36 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,50–5,08 (m, 4H), 7,04–7,50 (m, 10H)

MS m/z: 489

Beispiel 114

3-(n-hexyl)oxycarbonyl-5-(2-chlorophenyl)-10-methyl-2,4-dihydro-2H,7H-pyrrolo[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



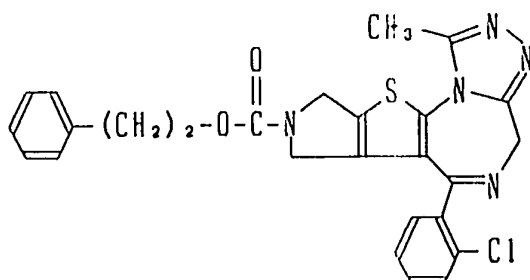
¹H-NMR(CDCl₃)δ:

0,75–1,04 (m, 3H), 1,10–1,80 (m, 8H), 2,72 (s, 3H), 3,54–3,84 (m, 2H), 4,02 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,58–4,80 (m, 2H), 4,78–5,10 (m, 2H), 7,20–7,48 (m, 4H)

MS m/z: 484

Beispiel 115

3-Phenetyloxycarbonyl-5-(2-chlorophenyl)-10-methyl-2,4-dihydro-2H,7H-pyrrolo[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



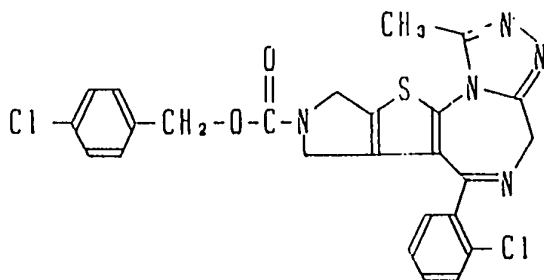
¹H-NMR(CDCl₃)δ:

2,72 (s, 3H), 2,86 (t, J = 7 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,55–3,84 (m, 2H), 4,24 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,50–4,75 (m, 2H), 4,78–5,10 (m, 2H), 6,98–7,50 (m, 9H)

MS m/z: 504

Beispiel 116

3-(4'-Chlorobenzyl)oxycarbonyl-5-(2-chlorophenyl)-10-methyl-2,4-dihydro-2H,7H-pyrrolo[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

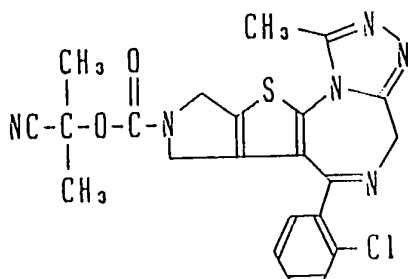


¹H-NMR(CDCl₃)δ:

2,72 (s, 3H), 3,60–3,92 (m, 2H), 4,60–4,80 (m, 2H), 4,80–5,04 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,26 (ABq, J = 6 Hz, 4H), 7,10–7,46 (m, 4H)
MS m/z: 524

Beispiel 117

3-(1'-Cyano-1'-methylethyl)oxycarbonyl-5-(2-chlorophenyl)-10-methyl-2,4-dihydro-2H,7H-pyrrolo[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

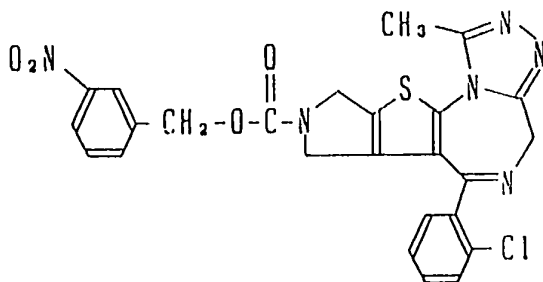


¹H-NMR(CDCl₃)δ:

1,52 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,50–3,86 (m, 2H), 4,56–4,76 (m, 2H), 4,78–5,10 (m, 2H), 7,20–7,45 (m, 4H)
MS m/z: 467

Beispiel 118

3-(3'-Nitrobenzyl)oxycarbonyl-5-(2-chlorophenyl)-10-methyl-2,4-dihydro-2H,7H-pyrrolo[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

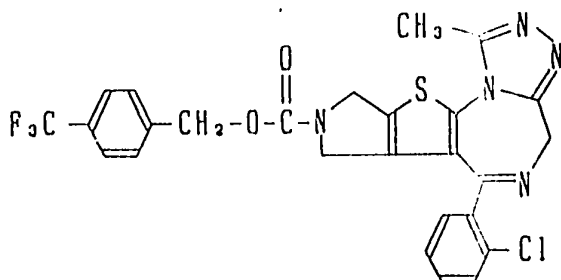


¹H-NMR(CDCl₃)δ:

2,72 (s, 3H), 3,66–3,98 (m, 2H), 4,67–4,82 (m, 2H), 4,82–5,08 (m, 2H), 5,18 (d, J = 2,8 Hz), 7,20–7,72 (m, 6H), 7,96–8,24 (m, 2H)
MS m/z: 535

Beispiel 119

3-(4'-Trifluormethylbenzyl)oxycarbonyl-5-(2-chlorophenyl)-10-methyl-2,4-dihydro-2H,7H-pyrrolo[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



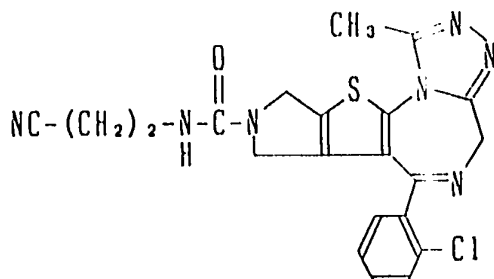
¹H-NMR(CDCl₃)δ:

2,76 (s, 3H), 3,70–3,92 (m, 2H), 4,70–4,86 (m, 2H), 4,88–5,10 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 7,25–7,60 (m, 4H), 7,56 (ABq, J = 7 Hz, 4H)

MS m/z: 558

Beispiel 120

3-(2'-Cyanoethyl)aminocarbonyl-5-(2-chlorophenyl)-10-methyl-2,4-dihydro-2H,7H-pyrrolo[4',3':4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



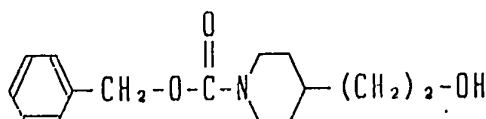
¹H-NMR(CDCl₃)δ:

2,60 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 3,40 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,46 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,58–4,80 (m, 2H), 4,80–5,10 (m, 2H), 5,30–5,58 (m, 1H), 7,20–7,50 (m, 4H)

MS m/z: 452

Vorbereitungsbeispiel 44

1-Benzoyloxycarbonyl-4-(2-hydroxyethyl)piperidin



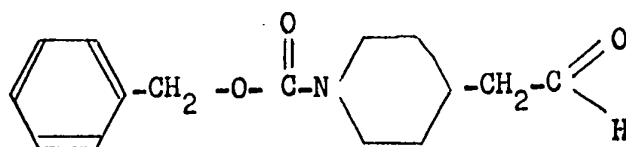
50 g 4-Piperidinemethanol und 49,2 g Natriumhydrogencarbonat wurden in 480 ml Wasser gelöst, wozu 55,2 ml Benzoyloxycarbonylchlorid unter Eiskühlung allmählich tropfenweise zugegeben wurden. Das Ganze wurde so 1 Stunde bewegt. Die Reaktionslösung wurde mit Chloroform extrahiert und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat eingeeengt. Das Sulfat wurde herausgefiltert und das Lösungsmittel abdestilliert, wonach der entstandene Rückstand Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen wurde (Elutionsmittel: Ethylacetat:Hexan = 30:70). Dabei wurden 66,0 g der in der Überschrift angegebenen Verbindung gewonnen (Ausbeute 65%).

¹H-NMR(CDCl₃)δ:

0,75–1,85 (m, 7H), 2,5–3,0 (m, 2H), 3,4–3,8 (m, 2H), 3,9–4,3 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,1–7,4 (m, 5H)

Vorbereitungsbeispiel 45

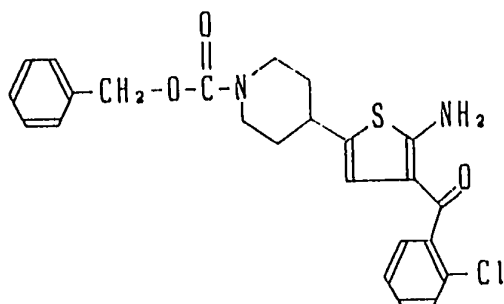
1-Benzoyloxycarbonyl-4-(formylmethyl)piperidin



159 g Oxalsäurechlorid wurden in 1 Liter Dichlormethan gelöst, wozu 195,8 g Dimethylsulfoxid bei –67°C tropfenweise zugegeben wurden. Das Ganze wurde danach 30 Minuten bewegt. Danach wurden 200 ml Dichlormethan, worin 66 g 1-Benzoyloxycarbonyl-4-(2-hydroxyethyl)-piperidin gelöst waren, bei –67°C tropfenweise zugegeben. Anschließend wurden 380 g Triethylamin bei –67°C eingetropft. Das Ganze wurde danach ca. 1 Stunde bewegt. Nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde Ethylacetat zugesetzt, und die unlöslichen Substanzen wurden herausgefiltert. Das entstandene Filtrat wurde mit Wasser gespült und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat eingeeengt. Es folgten Filtration und Lösungsmittelentzug durch Destillation. Der entstandene Rückstand wurde Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Ethylacetat:Hexan = 20:80), wobei 55,0 g der in der Überschrift angegebenen Verbindung gewonnen wurden (Ausbeute 84%).

¹H-NMR(90 MHz, CDCl₃)δ:

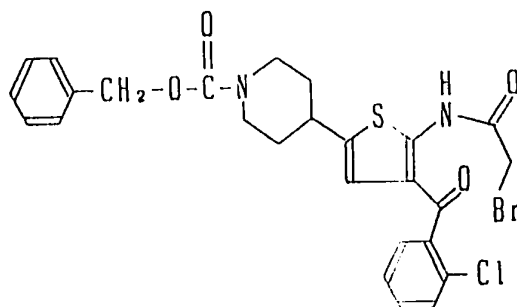
0,8–1,85 (m, 4H), 1,85–2,45 (m, 1H), 2,36 (dd, J = 6,1 Hz, 1,8 Hz, 2H), 2,5–3,0 (m, 2H), 3,9–4,35 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 7,1–7,5 (m, 5H), 9,67 (t, J = 1,8 Hz, 1H)

Vorbereitungsbeispiel 46**2-Amino-5-[4-(1-benzyloxycarbonyl)piperidyl]-3-(2-chlorobenzoyl)thiophen**

55,0g 1-Benzyloxycarbonyl-4-(formylmethyl)-piperidin, 6,75g Schwefel und 38,87g 2-Chlorocyanoacetophenon wurden in 250ml N,N-Dimethylformamid suspendiert, wozu 7,75g Triethylamin bei 40°C zugesetzt wurden. Das Ganze wurde anschließend 1,5 Stunden bewegt. Nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde Ethylacetat zugesetzt. Es folgten Spülung mit Wasser und dann mit einer gesättigten Kochsalzlösung und Einerngung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Die Reaktionslösung wurde gefiltert. Nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde der entstandene Rückstand Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Ethylacetat:Hexan = 30:70). Es wurden 67,9g der in der Überschrift angegebenen Verbindung gewonnen (Ausbeute 76%).

¹H-NMR(90MHz, CDCl₃)δ:

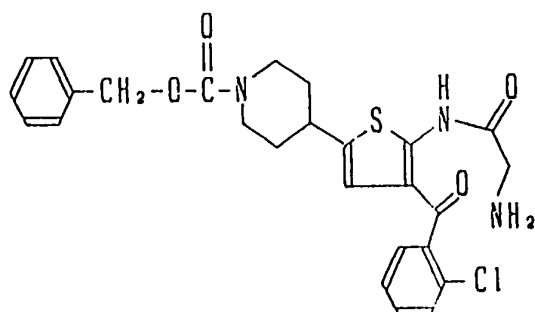
1,15–2,1 (m, 4H), 3,4–4,05 (m, 3H), 3,95–4,35 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,04 (bs, 1H), 6,94 (bs, 2H), 7,1–7,55 (m, 9H)

Vorbereitungsbeispiel 47**2-[4-(1-benzyloxycarbonyl)piperidyl]-5-(bromacetyl-amino)-4-(2-chlorobenzoyl)thiophen**

1,5 Liter Toluol, 350ml Wasser und 27g Natriumhydrogencarbonat wurden zu 67,9g der im Vorbereitungsbeispiel 46 gewonnenen Verbindung zugesetzt, wozu ferner 48,61g Bromessigsäure bei 60°C zugegeben wurden. Nach Reaktionsbeendigung wurde Ethylacetat zugesetzt. Die entstandene organische Phase wurde aufgefangen, mit einer gesättigten Kochsalzlösung gespült und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat eingeeengt. Die Lösung wurde gefiltert und das Lösungsmittel abdestilliert, um die in der Überschrift angegebene Verbindung zu gewinnen.

¹H-NMR(90MHz, CDCl₃)δ:

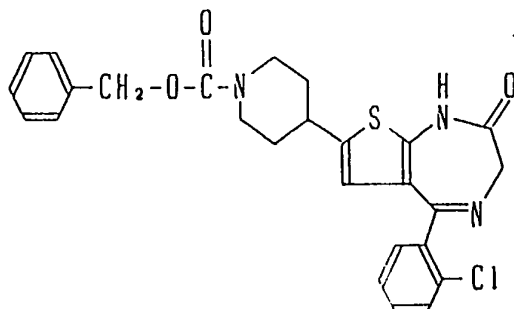
1,1–2,2 (m, 4H), 2,55–3,05 (m, 3H), 4,07 (s, 2H), 4,0–4,45 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,36 (bs, 1H), 7,1–7,6 (m, 9H) 12,47 (bs, 1H)

Vorbereitungsbeispiel 48**2-(Aminoacetyl-amino)-5-[4-(1-benzyloxycarbonyl)-piperidyl]-3-(2-chlorobenzoyl)thiophen**

2 Liter Ethylacetat wurden zur gesamten Menge der im Vorbereitungsbeispiel 47 gewonnenen Verbindung zugesetzt, wonach Ammoniakgas bei 3stündiger Bewegung des Gemisches bei Raumtemperatur eingeleitet wurde. Das Ganze wurde weiterhin 12 Stunden bewegt. Nach ca. 30 Minuten Einströmung von Stickstoffgas wurde eine organische Phase unter Aussalzung aufgefangen, und die entstandene wäßrige Phase wurde unter Aussalzung mit Chloroform extrahiert. Beide organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat eingeeengt. Die Lösung wurde gefiltert und das Lösungsmittel abdestilliert, um die in der Überschrift angegebene Verbindung zu gewinnen.

¹H-NMR(90MHz, CDCl₃)δ:

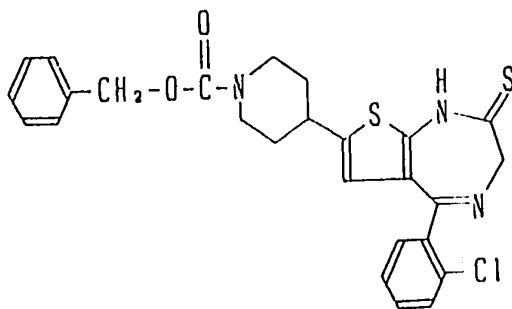
1,1–2,15 (m, 4H), 2,5–3,05 (m, 3H), 4,61 (bs, 2H), 3,9–4,4 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,32 (bs, 1H), 7,1–7,6 (m, 9H)

Vorbereitungsbeispiel 49**2-[4-(1-Benzoyloxycarbonyl)piperidyl]-4-(2-chlorophenyl)-thieno[3,2-f][1,4]diazepin 7-on**

600 ml Benzen, 1,5 Liter Pyridin und 9,6 g Essigsäure wurden zur gesamten Menge der im Vorbereitungsbeispiel 48 gewonnenen Verbindung zugesetzt. Das Ganze wurde 25 Stunden unter Rückfluß erhitzt, wobei das Wasser abgeleitet wurde. Nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde der entstandene Rückstand Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Ethylacetat:Hexan = 60:40), wobei 61,21 g der in der Überschrift angegebenen Verbindung gewonnen wurden (Gesamtausbeute der drei Stufen 77%).

¹H-NMR(90 MHz, CDCl₃)δ:

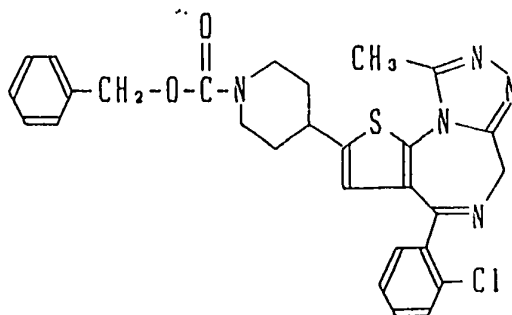
1,0–2,15 (m, 4H), 2,35–3,0 (m, 3H), 3,9–4,4 (m, 2H), 4,43 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,16 (bs, 1H), 7,05–7,55 (m, 9H), 8,93 (bs, 1H)

Vorbereitungsbeispiel 50**2-[4-(1-Benzoyloxycarbonyl)piperidyl]-4-(2-chlorophenyl)-thieno[3,2-f][1,4]diazepin-7-thion**

61,21 g der im Vorbereitungsbeispiel 49 gewonnenen Verbindung, 13,53 g Natriumhydrogencarbonat und 27,54 g Phosphorpentasulfid wurden in 1 Liter 1,2-Dimethoxyethan suspendiert und 1,5 Stunden bei 80°C bewegt. Die Reaktionslösung wurde durch eine „Celite“-Membran gefiltert. Der entstandene Filterkuchen wurde mit Chloroform und Methanol (ca. 7:3) gespült. Die Spülflüssigkeit wurde mit dem Filtrat vereinigt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Dichlormethan mit 2–8% Methanol), wobei 62,6 g der in der Überschrift angegebenen Verbindung gewonnen wurden (Ausbeute 99%).

¹H-NMR(90 MHz, CDCl₃)δ:

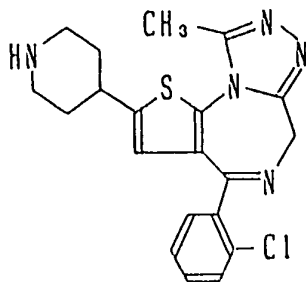
1,15–2,1 (m, 4H), 2,5–3,1 (m, 3H), 3,95–4,45 (m, 2H), 4,83 (bs, 2H), 5,07 (bs, 2H), 6,18 (bs, 1H), 7,0–7,6 (m, 9H)

Vorbereitungsbeispiel 51**2-[4-(1-Benzoyloxycarbonyl)piperidyl]-4-(2-chlorophenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin**

62,6 g der im Vorbereitungsbeispiel 50 gewonnenen Verbindung wurden in 3,5 Liter Methanol suspendiert, wozu 33,5 g Hydrazinmonohydrat zugesetzt wurden. Das Ganze wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur bewegt. Nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde das Ganze 1 Stunde bei 80°C bewegt. Nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde der entstandene Rückstand Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Dichlormethan:Methanol = 98:2), um 21,5 g der in der Überschrift angegebenen Verbindung zu gewinnen (Ausbeute 33%).

¹H-NMR(90 MHz, CDCl₃)δ:

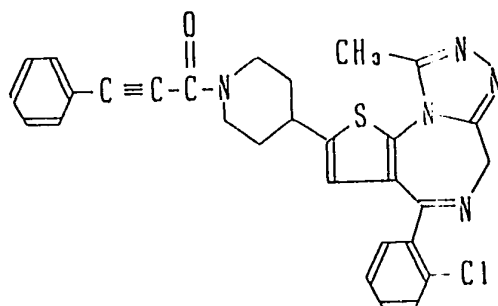
1,2–2,2 (m, 4H), 2,6–3,05 (m, 3H), 2,67 (s, 2H), 4,0–4,4 (m, 2H), 4,88 (bs, 2H), 5,07 (bs, 2H), 6,34 (bs, 1H), 7,1–7,5 (m, 9H)

Vorbereitungsbeispiel 52**4-(2-Chlorophenyl)-9-methyl-2-(4-piperidyl)-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin**

6,65g der im Vorbereitungsbeispiel 51 gewonnenen Verbindung wurden in 140ml Dichlormethan gelöst, wozu 17mg Trimethylsilyliodid in einem Stickstoffstrom zugesetzt wurden. Das Ganze wurde danach 25 Minuten in Stickstoff bewegt. Nach Abkühlung wurden 40ml Methanol zugesetzt, und das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Der entstandene Rückstand wurde Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Dichlormethan:Methanol:Triethylamin = 94,5:5:0,5), wobei 4,45g der in der Überschrift angegebenen Verbindung gewonnen wurden (Ausbeute 90%).

¹H-NMR(90MHz, CDCl₃)δ:

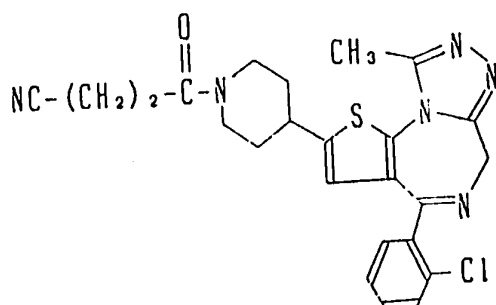
1,1–2,05 (m, 4H), 2,35–3,2 (m, 5H), 2,60 (s, 3H), 4,77 (bs, 2H), 6,37 (bs, 1H), 7,2–7,6 (m, 4H)

MS m/z (Pos. FAB): 398 (M + H)⁺**Beispiel 121****4-(2-Chlorophenyl)-9-methyl-2-[4-(1-phenyl-propionyl)piperidyl]-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin**

50mg Phenylpropionsäure, 110mg des im Vorbereitungsbeispiel 52 gewonnenen Piperidinproduktes und 50mg 1-Hydroxybenzotriazolmonohydrat wurden in 8ml N,N-Dimethylformamid gelöst, wozu 70mg N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid unter Eiskühlung zugesetzt wurden. Das Ganze wurde bei 4°C über Nacht und dann 1 Stunde bei Raumtemperatur bewegt. Nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde eine gesättigte, wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt. Es folgten Extraktion mit Chloroform und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Die Lösung wurde gefiltert, das Lösungsmittel daraus abdestilliert und der entstandene Rückstand Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Dichlormethan:Methanol = 99:1), wobei 130mg der in der Überschrift angegebenen Verbindung gewonnen wurden (Ausbeute 89%).

¹H-NMR(90MHz, CDCl₃)δ:

1,4–2,4 (m, 4H), 2,55–3,5 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 4,35–4,9 (m, 2H), 4,88 (bs, 2H), 6,37 (bs, 1H), 7,05–7,65 (m, 9H)

MS m/z (Pos. FAB): 526 (M + H)⁺**Beispiel 122****4-(2-Chlorophenyl)-2-[4-(1-(3-cyanopropionyl)-piperidyl)]-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin**

10ml Methanol, 1ml Wasser und 1,34g Kaliumcarbonat wurden zu 1g Methyl-3-cyanopropionat zugesetzt. Das Ganze wurde 2 Stunden bei 60°C bewegt. Nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde Chloroform zugesetzt, und die unlöslichen Substanzen wurden herausgefiltert und mit Chloroform gewaschen. Methanol wurde den Kristallen zugesetzt, und die unlöslichen Substanzen wurden herausgefiltert. Es folgte Lösungsmittelentzug durch Destillation. 1,31g eines Gemisches aus Kalium-3-cyanopropionat und einem anorganischen Salz wurden gewonnen.

100 mg des Gemisches, 150 mg des im Vorbereitungsbeispiel 52 gewonnenen Piperidinproduktes und 80 mg 1-Hydroxybenzotriazolmonohydrat wurden in 10 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, wozu 80 mg N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid unter Eiskühlung zugesetzt wurden. Das Ganze wurde bei 4°C über Nacht und dann 4 Stunden bei Raumtemperatur bewegt. Nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde eine gesättigte, wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt. Es folgten Extraktion mit Chloroform und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Die Lösung wurde gefiltert, und nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde der entstandene Rückstand Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Dichlormethan:Methanol = 99:1). 140 mg der in der Überschrift angegebenen Verbindung wurden gewonnen (Ausbeute 78%).

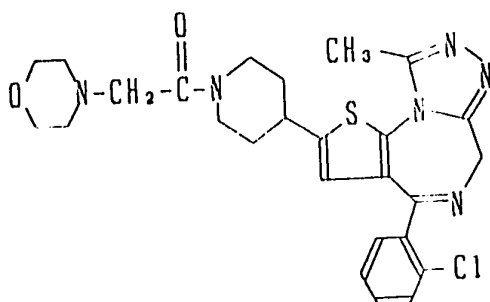
¹H-NMR(90 MHz, CDCl₃)δ:

1,1–2,3 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,4–3,4 (m, 3H), 3,5–4,2 (m, 2H), 4,4–5,9 (m, 1H), 4,88 (bs, 2H), 6,35 (bs, 1H), 7,1–7,5 (m, 4H)

MS m/z (Pos. FAB): 479 (M + H)⁺

Beispiel 123

4-(2-Chlorophenyl)-9-methyl-2-[4-(1-morpholinoacetyl)piperidyl]-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



150 mg des im Vorbereitungsbeispiel 52 erhaltenen Piperidinproduktes und 150 mg Triethylamin wurden in 4 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, das in 4 ml N,N-Dimethylformamid getropft wurde, worin 60 mg Chloracetylchlorid gelöst waren (bei –60°C). Nach Reaktionsbeendigung wurde eine gesättigte, wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben. Es folgten Extraktion mit Chloroform und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Die Lösung wurde gefiltert. Es wurde nur Chloroform abdestilliert. Zur Lösung wurden 40 mg Morpholin und 100 mg Kaliumcarbonat zugesetzt. Das Ganze wurde danach 1,5 Stunden bei 60°C bewegt. Nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde Wasser zugesetzt. Es folgten Extraktion mit Chloroform und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Das Extrakt wurde gefiltert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der entstandene Rückstand wurde danach Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel:

Dichlormethan:Methanol = 98:2), wobei 130 mg der in der Überschrift angegebenen Verbindung gewonnen wurden.

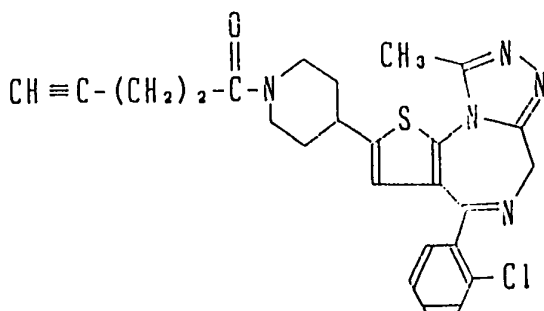
¹H-NMR(90 MHz, CDCl₃)δ:

1,2–2,25 (m, 4H), 2,3–2,65 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,65–3,4 (m, 5H), 3,5–3,8 (m, 4H), 3,95–4,36 (m, 1H), 4,36–4,9 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 6,35 (bs, 1H), 7,1–7,5 (m, 4H)

MS m/z (Pos. FAB): 525 (M + H)⁺

Beispiel 124

4-(2-Chlorophenyl)-9-methyl-2-[4-(1-(4-pentinoyl)-piperidyl)]-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



40 mg 4-Pentinsäure, 150 mg des im Vorbereitungsbeispiel 52 gewonnenen Piperidinproduktes und 60 mg 1-Hydroxybenzotriazolmonohydrat wurden in 10 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, wozu 80 mg N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid unter Eiskühlung zugesetzt wurden. Das Ganze wurde bei 4°C über Nacht und 6 Stunden bei Raumtemperatur bewegt. Nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde eine gesättigte, wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt. Es folgten Extraktion mit Chloroform und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Das Ganze wurde gefiltert. Nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde der entstandene Rückstand Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Dichlormethan:Methanol = 99:1), wobei 140 mg der in der Überschrift angegebenen Verbindung gewonnen wurden (Ausbeute 78%).

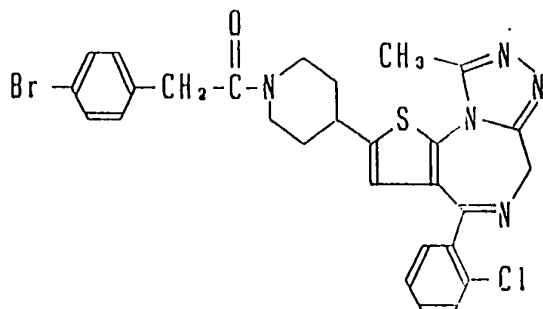
¹H-NMR(90 MHz, CDCl₃)δ:

1,3–2,3 (m, 5H), 2,3–2,7 (m, 4H), 2,5–3,4 (m, 3H), 2,67 (s, 3H), 3,65–4,15 (m, 1H), 4,4–5,0 (m, 1H), 4,88 (bs, 2H), 6,35 (bs, 1H), 7,05–7,6 (m, 4H)

MS m/z (Pos. FAB): 478 (M + H)⁺

Beispiel 125

2-[4-{1-(4-Bromophenylacetyl)piperidyl}]-4-(2-chlorophenyl)-9-methyl-6H-thieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



Beispiel 121 wurde unter Verwendung von 4-Bromophenyllessigsäure wiederholt.

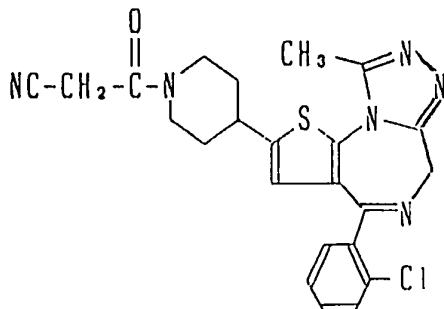
¹H-NMR(90MHz, CDCl₃) δ:

1,15–2,2 (m, 4H), 2,49–3,3 (m, 5H), 2,87 (s, 3H), 3,55–4,1 (m, 1H), 4,45–5,0 (m, 1H), 4,88 (bs, 2H), 6,34 (bs, 1H), 6,6–7,11 (m, 4H), 7,11–7,6 (m, 4H)

MS m/z (Pos. FAB): 596 [(M + H)⁺, Cl = 35, Br = 81]

Beispiel 126

4-(2-Chlorophenyl)-2-[4-(1-cyanoacetyl-piperidyl)]-9-methyl-6H-thieno-[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



Beispiel 121 wurde unter Verwendung von 4-Cyanessigsäure wiederholt.

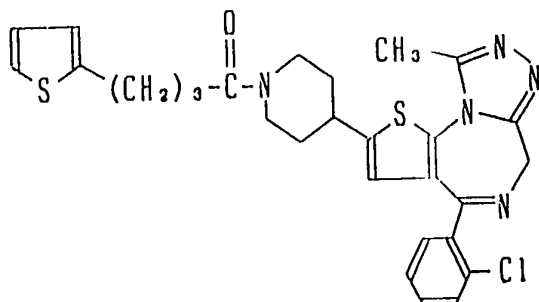
¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:

1,4–2,4 (m, 4H), 2,45–3,55 (m, 3H), 2,67 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,55–4,0 (m, 1H), 4,4–4,9 (m, 1H), 4,87 (bs, 2H), 6,37 (bs, 1H), 7,1–7,5 (m, 4H)

MS m/z (Pos. FAB): 465 (M + H)⁺

Beispiel 127

4-(2-Chlorophenyl)-9-methyl-2-[4-{1-(4-(2-thienyl)-propionyl)piperidyl}]-6H-thieno-[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



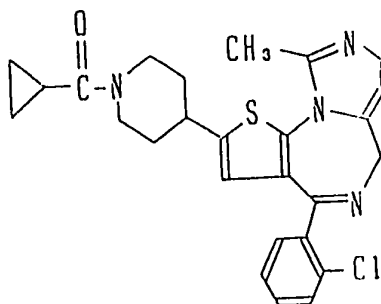
¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:

1,1–2,2 (m, 6H), 2,4–3,32 (m, 3H), 2,67 (s, 3H), 3,32–4,45 (m, 4H), 4,45–5,05 (m, 2H), 4,88 (bs, 2H), 6,32 (bs, 1H), 6,95–7,6 (m, 7H)

MS m/z (Pos. FAB): 550 (M + H)⁺

Beispiel 128

4-(2-Chlorphenyl)-2-[4-(1-cyclopropanecarbonyl-piperidyl)]-9-methyl-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]diazepin



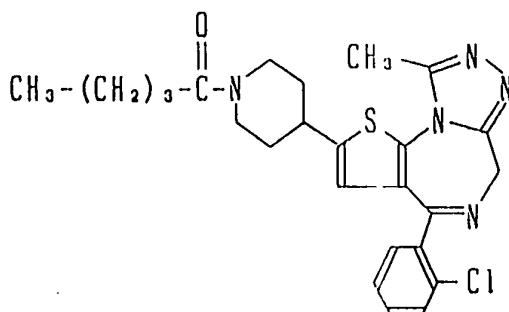
700 mg des im Vorbereitungsbeispiel 52 gewonnenen Piperidinproduktes und 900 mg Triethylamin wurden in 5 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, wozu bei -60°C 10 ml N,N-Dimethylformamidlösung, worin 650 mg 3-Brompropionylchlorid gelöst waren, tropfenweise zugegeben wurden. Nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde eine gesättigte, wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt. Es folgten Extraktion mit Chloroform und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Das Ganze wurde gefiltert, und nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde der entstandene Rückstand Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Dichlormethan:Methanol = 99:1). Es wurden 400 mg der in der Überschrift angegebenen Verbindung gewonnen (Ausbeute 49%).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

0,6–1,15 (m, 4H), 1,2–2,25 (m, 5H), 2,4–3,5 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 3,7–5,0 (m, 2H), 4,89 (bs, 2H), 6,36 (bs, 1H), 7,1–7,5 (m, 4H)

Beispiel 129

4-(2-Chlorphenyl)-9-methyl-2-[4-(1-pentanoyl)-piperidyl]-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]diazepine



Unter Verwendung von Valeriansäurechlorid hergestellt wie im Beispiel 121.

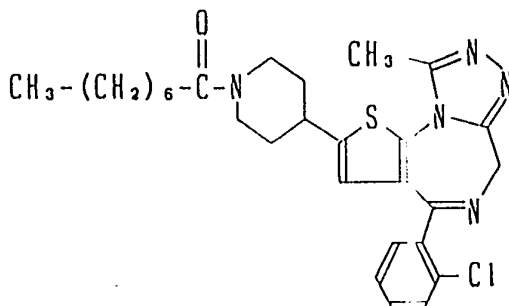
$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

0,91 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,1–2,3 (m, 3H), 2,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,5–3,4 (m, 3H), 3,7–4,2 (m, 1H), 4,45–5,0 (m, 1H), 4,88 (bs, 2H), 6,35 (bs, 2H), 7,1–7,5 (m, 4H)

MS m/z (Pos. FAB) $\cdot 482$ ($M + H$) $^+$

Beispiel 130

4-(2-Chlorphenyl)-9-methyl-2-[4-(1-octanoyl)-piperidyl]-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]diazepin



Hergestellt in gleicher Weise wie im Beispiel 121 unter Verwendung von Octanoylchlorid.

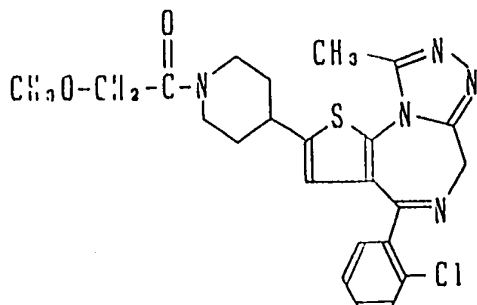
$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

0,7–1,1 (m, 3H), 1,1–2,5 (m, 14H), 2,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,5–3,35 (m, 3H), 3,7–4,15 (m, 1H), 4,45–5,0 (m, 1H), 4,88 (bs, 2H), 6,35 (bs, 2H), 7,1–7,5 (m, 4H)

MS m/z (Pos. FAB): 524 ($M + H$) $^+$

Beispiel 131

4-(2-Chlorophenyl)-2-[4-(1-methoxyacetyl)piperidyl]-9-methyl--6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]diazepin



Hergestellt in gleicher Weise wie im Beispiel 121 unter Verwendung von Methoxyessigsäurechlorid.

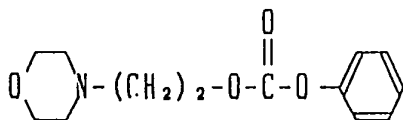
¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:

1,4–2,3 (m, 4H), 2,4–3,2 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,7–4,2 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 4,4–4,9 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 6,36 (bs, 1H), 7,1–7,55 (m, 4H)

MS m/z (Pos. FAB): 470 (M + H)⁺

Vorbereitungsbeispiel 53

2-Morpholin(o)ethylphenylcarbonat



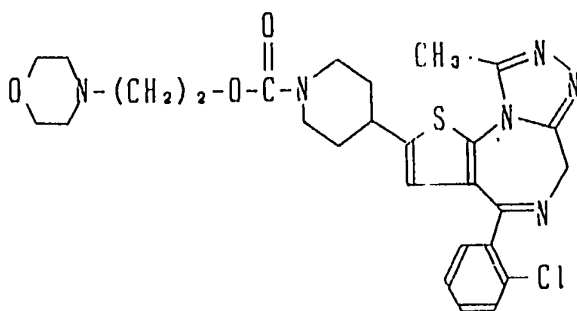
2g 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin und 3,6g Pyridin wurden in 40ml Dichlorethan gelöst, wozu 5,97g Phenylchloroformat unter Eiskühlung tropfenweise zugegeben wurden. Das Ganze wurde so danach ca. 30 Minuten bewegt. Eine gesättigte, wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung wurde zugesetzt und die entstandene organische Phase abgeschieden (aufgefangen). Die wäßrige Phase wurde mit Chloroform extrahiert, und das Extrakt und die organische Phase wurden vereinigt. Danach folgten Spülungen mit einer gesättigten Kochsalzlösung und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Das Ganze wurde gefiltert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der entstandene Rückstand wurde Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Ethylacetat:Hexan = 30:70), wobei 3,39g der in der Überschrift angegebenen Verbindung gewonnen wurden (Ausbeute 89%).

¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:

2,35–2,7 (m, 4H), 2,69 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,55–3,85 (m, 4H), 4,34 (m, 4H), 4,34 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 6,95–7,5 (m 4H)

Beispiel 132

4-(2-Chlorophenyl)-9-methyl-2-[4-(2-morpholino-ethyloxycarbonyl)piperidyl]-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



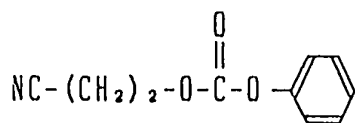
170mg des im Vorbereitungsbeispiel 52 gewonnenen Piperidinproduktes und 290mg 2-Morpholin(o)ethylphenylcarbonat wurden in 6ml Chloroform gelöst und unter Rühren bei 80°C zur Trockne eingedampft. Chloroform wurde zugesetzt und das Eindampfen zur Trockne zwei- oder dreimal wiederholt, wobei die Reaktion beendet wurde. Das entstandene Produkt wurde Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Dichlormethan:Methanol = 97:3). Zu der entstandenen Fraktion wurde Dichlormethan zugesetzt. Die unlöslichen Substanzen wurden durch Dekantieren daraus entfernt. Nach Einzug des Dichlormethans durch Destillation wurde eine kleine Menge Dichlormethan zugesetzt, woraus die unlöslichen Substanzen wieder entfernt wurden. Danach wurde das Dichlormethan durch Destillation entzogen. Es wurden 170mg der in der Überschrift angegebenen Verbindung gewonnen.

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

1,2–2,2 (m, 4H), 2,25–3,15 (m, 7H), 2,54 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 3,55–3,55 (m, 4H), 3,95–4,45 (m, 2H), 4,18 (s, J = 6,1 Hz, 2H), 4,89 (bs, 2H), 6,36 (bs, 1H), 7,1–7,55 (m, 4H)

MS m/z (Pos. FAB): 555 (M + H)⁺

Vorbereitungsbeispiel 54
2-Cyanoethylphenylcarbonat



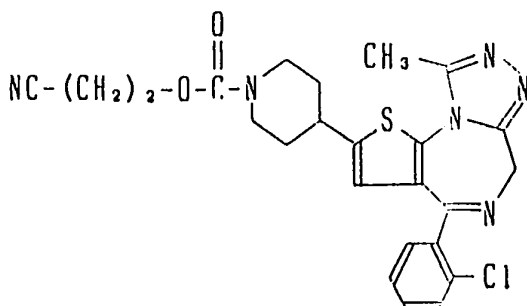
Hergestellt in gleicher Weise wie im Vorbereitungsbeispiel 53.

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

4,83 (s, 2H), 6,9–7,5 (m, 5H)

Beispiel 133

4-(2-Chlorophenyl)-2-[4-(1-(2-cyanoethyloxycarbonyl)-piperidyl)]-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]diazepin



150 mg des im Vorbereitungsbeispiel 52 gewonnenen Piperidinproduktes und 180 mg 2-Cyanoethylphenylcarbonat wurden in 5 ml Chloroform gelöst. Unter Rühren bei einer Umgebungstemperatur von 110°C wurde das Ganze zur Trockne eingedampft. Der Vorgang des erneuten Zusetzens von Chloroform und Erhitzens zur Trockne unter Bewegen wurde wiederholt, bis die Reaktion beendet war. Das entstandene Produkt wurde Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Dichlormethan), wobei 90 mg der in der Überschrift angegebenen Verbindung gewonnen wurden.

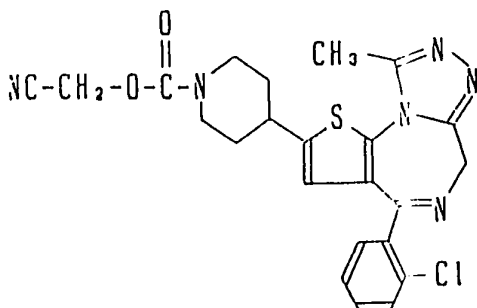
¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

1,3–2,2 (m, 4H), 2,5–3,2 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,69 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,9–4,45 (m, 2H), 4,25 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,88 (bs, 2H), 6,36 (bs, 1H), 7,1–7,6 (m, 4H)

MS m/z (Pos. FAB): 495 (M + H)⁺

Beispiel 134

4-(2-Chlorophenyl)-2-[4-(1-cyanomethyloxycarbonyl-piperidyl)]-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]diazepin



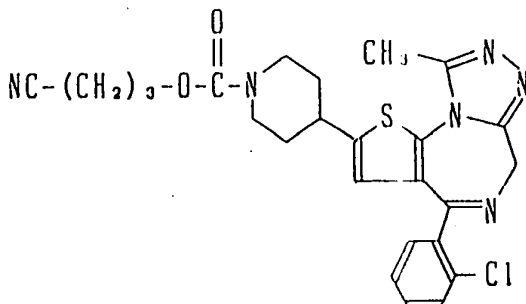
¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

1,1–2,4 (m, 4H), 2,6–3,3 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 3,9–4,5 (m, 2H), 4,89 (bs, 2H), 6,36 (bs, 1H), 7,1–7,5 (m, 4H)

MS m/z (Pos. FAB): 481 (M + H)⁺

Beispiel 135

4-(2-Chlorophenyl)-2-[4-(1-(3-cyanopropyloxycarbonyl)-piperidyl)]-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]diazepin



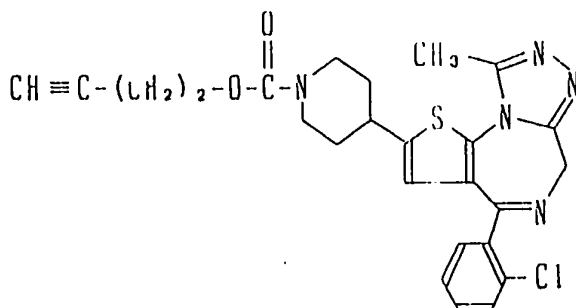
¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

1,1–2,3 (m, 6H), 2,42 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,6–3,3 (m, 3H), 3,85–4,45 (m, 2H), 4,16 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,48 (bs, 2H), 6,35 (bs, 1H), 7,1–7,55 (m, 4H)

MS m/z (Pos. FAB): 509 (M + H)⁺

Beispiel 136

2-[4-{(1-(3-Butyloxycarbonylpiperidyl))-4-(2-chlorophenyl)-9-methyl-6-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



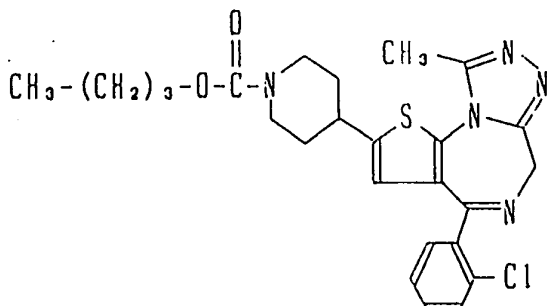
¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

1,2–2,2 (m, 4H), 1,96 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 2,3–3,15 (m, 3H), 2,51 (td, J = 6,8 Hz, 2,9 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 3,9–4,5 (m, 2H), 4,15 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,89 (bs, 2H), 6,35 (bs, 1H), 7,1–7,6 (m, 4H)

MS m/z (Pos. FAB): 494 (M + H)⁺

Beispiel 137

2-[4-{(1-(4-Butoxycarbonylpiperidyl))-4-(2-chlorophenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]diazepin



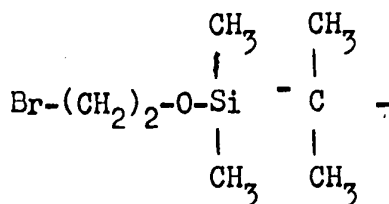
¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

0,92 (t, J = 6,1 Hz, 3H), 1,1–2,2 (m, 8H), 2,68 (s, 3H), 2,5–3,15 (m, 3H), 3,9–4,4 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,88 (bs, 2H), 6,35 (bs, 1H), 7,1–7,55 (m, 4H)

MS m/z (Pos. FAB): 498 (M + H)⁺

Vorbereitungsbeispiel 55

2-Bromoethyl-t-butyltrimethylsilyl ether



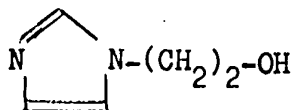
2 g Ethylenbromhydrin und 2,4 g Imidazol wurden in 40 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, wozu 2,65 g t-Butyldimethylsilylchlorid bei Raumtemperatur zugesetzt wurden. Nach Reaktionsbeendigung wurde Benzen zugegeben. Es folgten Spülung mit Wasser und einer wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Das Ganze wurde gefiltert und das Lösungsmittel abdestilliert, wobei 3,60 g der in der Überschrift angegebenen Verbindung gewonnen wurden (Ausbeute 94%).

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

0,13 (s, 6H), 0,94 (s, 9H), 3,38 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 6,5 Hz, 2H)

Vorbereitungsbeispiel 56

1-(2-Hydroxyethyl)imidazol

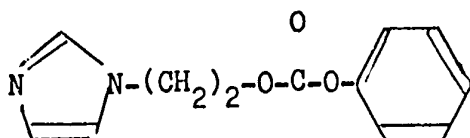


3,56g 2-Bromoethyl-t-butylidimethylsilylether und 1,97g Imidazol wurden in 70ml N,N-Dimethylformamid gelöst, wozu 4g Kaliumcarbonat zugegeben wurden. Das Ganze wurde anschließend 2 Stunden und 40 Minuten bei 90°C bewegt. Nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde Ethylacetat zugesetzt. Es folgten Spülung mit Wasser und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Das Ganze wurde gefiltert, und nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde der entstandene Rückstand in Tetrahydrofuran gelöst, wozu 12,6ml Tetrabutylammoniumfluorid (1M-Tetrahydrofuranlösung) zugegeben wurden. Das Ganze wurde dann bei Raumtemperatur bewegt. Nach Reaktionsbeendigung wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der entstandene Rückstand Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Dichlormethan), wobei 0,59g der in der Überschrift angegebenen Verbindung gewonnen wurden (Ausbeute 35%).

¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:

3,28 (bs, 1H), 3,6–4,2 (m, 4H), 6,84 (bs, 1H), 7,28 (bs, 1H)

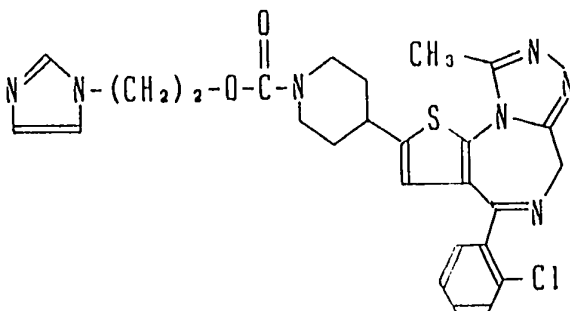
Vorbereitungsbeispiel 57



Hergestellt aus der Verbindung von dem Vorbereitungsbeispiel 56 in gleicher Weise wie im Vorbereitungsbeispiel 53.

Beispiel 138

4-(2-Chlorophenyl)-2-(4-[1-(2-(1-imidazolyl)ethoxy)carbonyl]-piperidyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



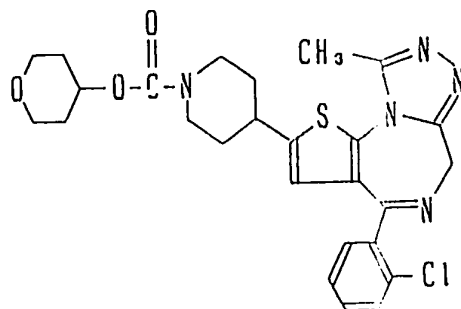
¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ:

1,2–2,2 (m, 4H), 2,4–3,1 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 3,9–4,5 (m, 6H), 4,87 (bs, 2H), 6,36 (bs, 1H), 7,1–7,6 (m, 4H), 7,42 (bs, 1H)

MS m/z (Pos. FAB): 536 (M + H)⁺

Beispiel 139

4-(2-Chlorophenyl)-9-methyl-2-[4-(1-tetrahydropyran-4-yl-oxycarbonyl)piperidyl]-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



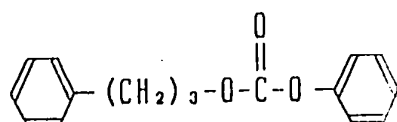
¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

1,0–2,2 (m, 3H), 2,5–3,2 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 3,25–3,67 (m, 2H), 3,67–4,0 (m, 2H), 4,0–4,39 (m, 2H), 4,5–5,05 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 6,35 (bs, 1H), 7,05–7,55 (m, 4H)

MS m/z (Pos. FAB): 526 (M + H)⁺

Vorbereitungsbeispiel 58

Phenyl-3-phenylpropylcarbonat



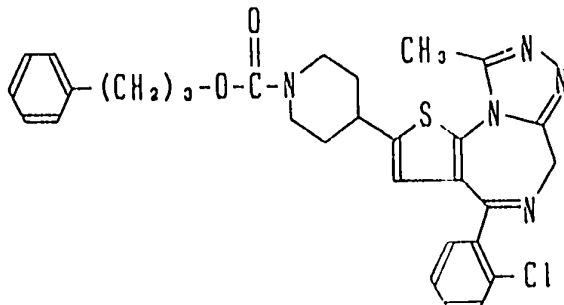
Hergestellt in gleicher Weise wie im Vorbereitungsbeispiel 53 bei einer Ausbeute von 70%.

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

1,8–2,25 (m, 2H), 2,74 (dd, J = 9,0 Hz, 6,5 Hz, 2H), 4,23 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 6,95–7,55 (m, 10H)

Beispiel 140

4-[2-Chlorophenyl]-9-methyl-2-[(1-(3-phenylpropyloxycarbonyl)piperidyl)]-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



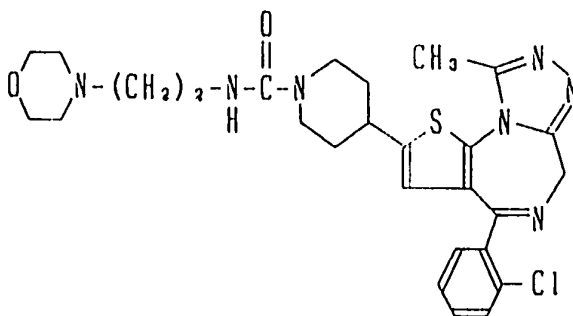
¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

1,0–2,2 (m, 6H), 2,4–3,2 (m, 5H), 2,68 (s, 3H), 3,8–4,4 (m, 2H), 4,07 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,87 (bs, 2H), 6,36 (bs, 1H), 6,7–7,6 (m, 9H)

MS m/z (Pos. FAB): 560 (M + H)⁺

Beispiel 141

4-[2-Chlorophenyl]-9-methyl-2-[4-(1-(2-morpholinoethylaminocarbonyl)piperidyl)]-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



170 mg des im Vorbereitungsbeispiel 52 gewonnenen Piperidinproduktes und 210 mg 4-[2-(Phenyloxycarbonylamino)ethyl]morpholin wurden in 4 ml Chloroform gelöst und unter Bewegen bei 80°C zur Trockne eingedampft. Chloroform wurde zugesetzt und der Vorgang des Eindampfens zur Trockne zweimal wiederholt, wobei die Reaktion beendet wurde. Es folgte Kieselgel-Säulenchromatografie (Elutionsmittel: Dichlormethan:Methanol = 95:5). Zur entstandenen Fraktion wurde eine kleine Menge Dichlormethan zugesetzt, und die unlöslichen Substanzen wurden durch dekantieren entfernt. Nach Entzug von Dichlormethan durch Destillation wurde erneut eine kleine Menge Dichlormethan zugesetzt. Danach wurden die unlöslichen Substanzen herausgefiltert. Das Dichlormethan wurde abdestilliert, und es wurden 160 mg der in der Überschrift angegebenen Verbindung gewonnen.

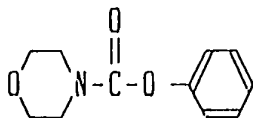
¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

1,0–2,25 (m, 4H), 2,25–3,1 (m, 9H), 2,67 (s, 3H), 3,1–3,5 (m, 2H), 3,5–3,85 (m, 4H), 3,85–4,2 (m, 3H), 4,88 (bs, 2H), 6,35 (bs, 1H), 7,1–7,6 (m, 4H)

MS m/z (Pos. FAB): 554 (M + H)⁺

Vorbereitungsbeispiel 59

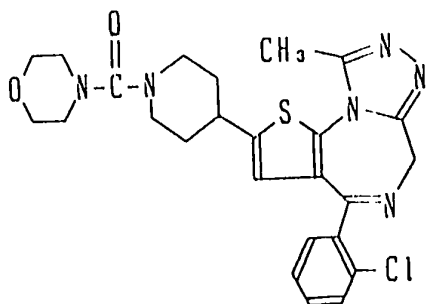
4-(Phenyloxycarbonyl)morpholin



Hergestellt in gleicher Weise wie im Vorbereitungsbeispiel 53; Reindarstellung durch Kieselgel-Säulenchromatografie (Elutionsmittel: Ethylacetat:Hexan = 5:95).

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

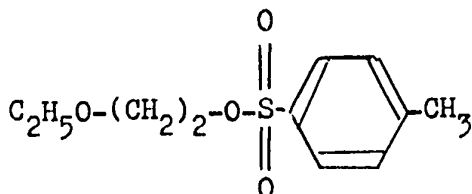
3,4–3,9 (m, 8H), 6,9–7,5 (m, 5H)

Beispiel 142**4-(2-Chlorophenyl)-9-methyl-2-[4-(1-morpholinocarbonylpiperidyl)]-6H-thieno[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin**

5 ml Chloroform wurden zu 180 mg des im Vorbereitungsbeispiel 52 gewonnenen Pyridins und 250 mg 4-(Phenylloxycarbonyl)morpholin zugesetzt. Das Ganze wurde bei einer Umgebungstemperatur von 130°C 12 Stunden bewegt und zur Trockne eingedampft. Es folgte Kieselgel-Säulenchromatografie (Elutionsmittel: Dichlormethan), wobei 38,8 g der in der Überschrift angegebenen Verbindung gewonnen wurden.

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

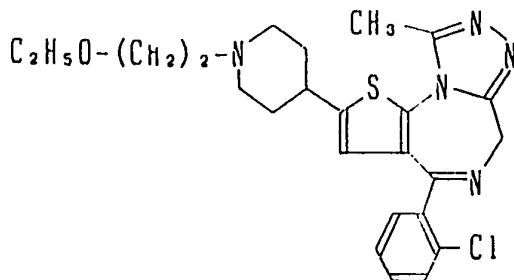
1,2–2,4 (m, 4H), 2,6–3,2 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 3,0–3,45 (m, 4H), 3,45–3,95 (m, 6H), 4,88 (bs, 2H), 6,36 (bs, 1H), 7,05–7,5 (m, 4H)

Vorbereitungsbeispiel 60**2-Ethoxyethyl-p-toluensulfonsäure**

2 g 2-Ethoxyethanol wurden in 40 ml Pyridin gelöst, wozu 5,66 g p-Toluensulfonylchlorid unter Eiskühlung zugesetzt wurden. Die Temperatur wurde danach auf Raumtemperatur erhöht. Ethylacetat wurde zugesetzt. Es folgten Spülung mit Wasser und einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Das Ganze wurde gefiltert, und nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde der entstandene Rückstand Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Ethylacetat:Hexan = 5:95), wobei 3,69 g der in der Überschrift angegebenen Verbindung gewonnen wurden (Ausbeute 56%).

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,42 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,4–3,7 (m, 2H), 4,0–4,2 (m, 2H), 7,26 (bd, J = 8,3 Hz, 2H), 7,73 (bd, J = 8,3 Hz, 2H)

Beispiel 143**4-(2-Chlorophenyl)-2-[4-(1-(2-ethoxyethylphenyl)-piperidyl)]-9-methyl-6H-thieno[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin**

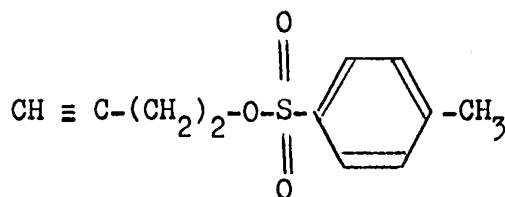
150 mg des im Vorbereitungsbeispiel 52 gewonnenen Piperidinproduktes und 140 mg 2-Ethoxyethyl-p-toluensulfonat wurden in 5 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, wozu 100 mg Kaliumcarbonat zugesetzt wurden. Danach wurde das Ganze 2 Stunden bei 90°C bewegt. Nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde Wasser zugesetzt. Es folgten Extraktion mit Chloroform und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Das Ganze wurde gefiltert, und nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde der entstandene Rückstand Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Dichlormethan:Methanol = 98:2), wobei 10 mg der in der Überschrift angegebenen Verbindung gewonnen wurden (Ausbeute 68%).

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,5–2,4 (m, 6H), 2,4–3,0 (m, 1H), 2,64 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,8–3,25 (m, 2H), 3,51 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,95 (bs, 2H), 6,44 (bs, 1H), 7,2–7,6 (m, 4H)

– MS m/z (Pos. FAB): 470 (m + H)⁺

Vorbereitungsbeispiel 61



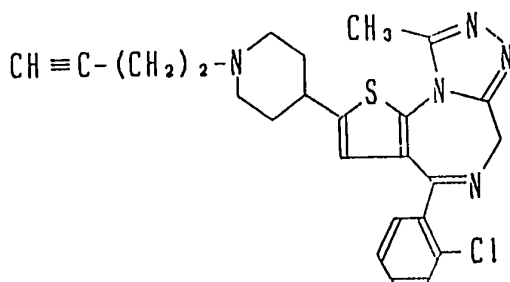
Hergestellt in gleicher Weise wie im Vorbereitungsbeispiel 60 bei einer Ausbeute von 70%.

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

1,95 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,53 (td, J = 7,2 Hz, 2,9 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,25 (bd, J = 8,3 Hz, 2H), 7,73 (bd, J = 8,3 Hz, 2H)

Beispiel 144

2-[4-{1-(3-Butynyl)piperidyl}]-4-(2-chlorophenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



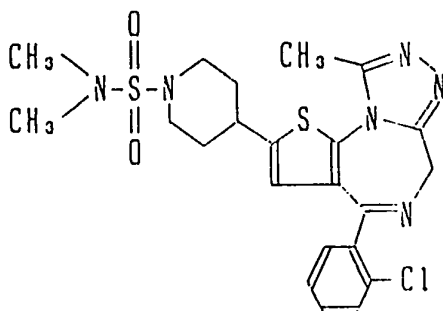
¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

1,4-3,0 (m, 11H), 1,97 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,8-3,2 (m, 2H), 4,88 (bs, 2H), 6,35 (bs, 1H), 7,1-7,5 (m, 4H)

MS m/z (Pos. FAB): 450 (M + H)⁺

Beispiel 145

4-(2-Chlorophenyl)-4-[1-(dimethylaminosulfonyl)-piperidyl]-9-methyl 6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



100 mg des im Vorbereitungsbeispiel 52 gewonnenen Piperidinproduktes und 80 mg Triethylamin wurden in 3 ml N,N-Dimethylformamid gelöst. Das Ganze wurde bei -60°C tropfenweise zu 4 ml N,N-Dimethylformamid zugegeben, worin 50 mg Dimethylsulfonylchlorid gelöst waren. Da die Ausgangsmaterialien in großen Mengen gelassen wurden, wurden Triethylamin und Dimethylsulfonylchlorid bei Raumtemperatur zugesetzt, bis die Ausgangsmaterialien „verschwanden“ (umgesetzt waren, d. Ü.). Nach Lösungsmittelentzug durch Destillation wurde eine gesättigte, wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt. Es folgten Extraktion mit Chloroform und Einengung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat. Das Ganze wurde gefiltert und Kieselgel-Säulenchromatografie unterzogen (Elutionsmittel: Dichlormethan:Methanol = 99:1), wobei 90 mg der in der Überschrift angegebenen Verbindung gewonnen wurden (Ausbeute 71%).

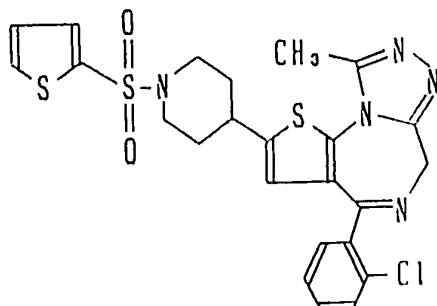
¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

1,5-2,2 (m, 4H), 2,5-3,1 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,80 (s, 6H), 3,55-3,9 (m, 2H), 4,89 (bs, 2H), 6,32 (bs, 1H), 7,1-7,5 (m, 4H)

MS m/z (Pos. FAB): 505 (M + H)⁺

Beispiel 146

4-(2-Chlorophenyl)-9-methyl-2-[4-(1-(2-thiophensulfonyl)piperidyl)]-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



Hergestellt in gleicher Weise wie im Beispiel 121 unter Verwendung von 2-Thiophensulfonylchlorid.

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ:

1,5–2,3 (m, 4H), 2,3–2,95 (m, 1H), 2,44 (td, J = 12,2 Hz, 3,6 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 3,65–4,15 (m, 2H), 4,88 (bs, 2H), 6,33 (bs, 1H), 6,8–7,7 (m, 7H)

MS m/z (Pos. FAB):