

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 150306 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 3251/78

(51) Int.Cl.⁴: C 07 D 495/14

(22) Indleveringsdag: 20 jul 1978

(41) Alm. tilgængelig: 22 jan 1979

(44) Fremlagt: 02 feb 1987

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 21 jul 1977 DE 2732943 21 jul 1977 DE 2732921

(71) Ansøger: C.H. *BOEHRINGER SOHN; Ingelheim am Rhein, DE.

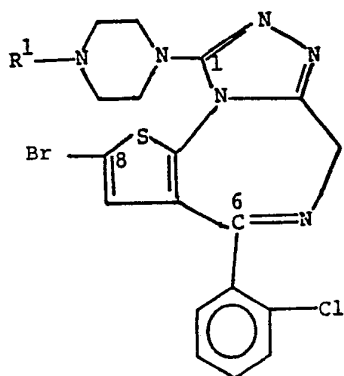
(72) Opfinder: Karl-Heinz *Weber; DE, Adolf *Langbein; DE, Claus *Schneider; DE, Erich *Lehr; DE, Karin *Boeke; DE, Franz Josef *Kuhn; DE.

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af substituerede 1-piperazinyll-4H-s-triazolo(3,4-c)thieno(2,3-e)1,4-diazepiner eller syreadditionssalte deraf

DK 150306 B

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte substituerede 1-piperazinyl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]1,4-diazepiner med den almene formel I:



hvor:

R¹ er en 2-hydroxyethylgruppe eller en 2-pyridylgruppe, eller fysiologisk acceptable syreadditionssalte deraf.

De omhandlede forbindelser har anxiolytisk, beroligende, sedativ og/eller neuroleptisk virkning.

Fra tysk offentliggørelsesskrift 25 09 456 kendes 1-piperazino-6-phenyl-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepiner med sedativ, beroligende og antidepressiv virkning på pattedyr og fugle.

Endvidere er thieno-triazolo-diazepiner kendt som anxiolytisk, muskelafslappende og antikonvulsivt virkende stoffer. jfr. de finske patentansøgninger nr. 59.099 og nr. 58.129, hvorfra kendes sådanne forbindelser, hvor triazolringen er substitueret med for eksempel alkyl.

Sammenlignet med ovennævnte kendte forbindelser udviser de omhandlede forbindelser forskellige fordele.

Begge de her omhandlede forbindelser er overlegne i forhold til de kendte forbindelser, idet de ved gunstig virkning af samme størrelsesorden har nedsat uønsket bivirkning i form af forstyrrelse af motorkoordination.

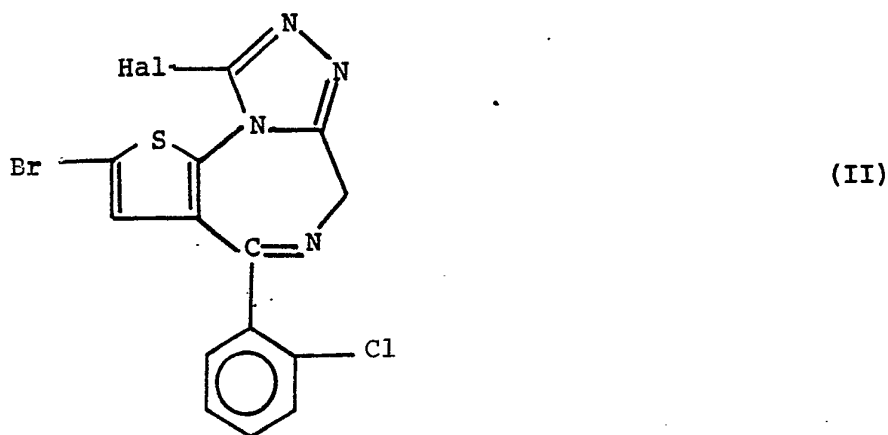
Endvidere kan 8-brom-6-(o-chlorphenyl)-1-[N-(2-hydroxyethyl)-piperazinyl]-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]1,4-diazepin danne salte og har i denne form en for diazepin-stofklassen betydelig vandopløselighed på 0,5%, hvilket muliggør parenteral anvendelse af forbindelsen, f. eks. ved narkoseforberedelse.

8-Brom-6-(o-chlorphenyl)-1-[N-(2-pyridyl)-piperazinyl]-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]1,4-diazepin danner ingen salte, men i modsætning til de kendte benzodiazepiner påvirker det globalt kun i ringe grad søvn-vågen-forholdet hos katte, og dyb- og REM-søvnlatensen ændres ikke. En udpræget søvninduktion foreligger ikke, og REM-søvnandelen formindskes ikke.

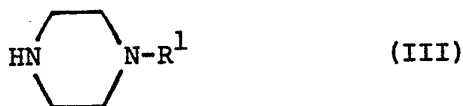
I modsætning til det omhandlede 8-brom-6-(o-chlorphenyl)-1-[N-(2-pyridyl)-piperazinyl]-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]1,4-diazepin forlænger det kendte 8-brom-6-(o-chlorphenyl)-1-methyl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]1,4-diazepin dyb- og REM-søvnen og påvirker i væsentlig stærkere grad motorkoordinationen.

Disse fordele er omtalt nærmere under de nedennævnte farmakologiske undersøgelser.

De omhandlede forbindelser fremstilles ifølge opfindelsen ved, at en forbindelse med den almene formel II:



hvor Hal er et halogenatom, omsættes med en piperazin med den almene formel III:



hvor R^1 har ovennævnte betydning, og at, hvis R^1 er en 2-hydroxyethylgruppe, det således vundne slutprodukt med den almene formel I, om ønsket, på sædvanlig måde overføres i et fysiologisk acceptabelt syreadditionssalt.

Omsætningen af forbindelser med den almene formel II med en piperazin med formlen III foregår enten uden opløsningsmiddel eller i højere kogende opløsningsmidler, såsom benzen, toluen, dioxan, tetrahydrofuran, chlorcarbonhydrider, såsom carbontetrachlorid eller methylenchlorid, fortrinsvis ved kogetemperaturen for det til enhver tid anvendte opløsningsmiddel. Reaktions tiden er afhængig af det anvendte udgangsmateriale og kan andrage fra nogle få minutter op til flere timer.

Det slutprodukt med den almene formel I, hvor R^1 er en 2-hydroxyethylgruppe, danner stabile vandopløselige salte. Til saltdannelse egner sig alle syrer, der danner fysiologisk acceptable syreadditionssalte, såsom hydrogenhalogenidsyrer, svovlsyre, phosphorsyre, salpetersyre, cyclohexylsulfaminsyre, citronsyre, vinsyre, ascorbinsyre, maleinsyre, myresyre, salicylsyre, methan- eller toluensulfonsyre.

Udgangsforbindelserne med den almene formel II er kendt fra litteraturen.

Enkeltdosen af de omhandlede forbindelser ligger ved 0,05 til 50 mg, fortrinsvis 0,1 til 25 mg (oralt) og fra 5 til 150 mg som dagsdosis.

De omhandlede forbindelser kan anvendes alene eller i indbyrdes kombination, eventuelt også i kombination med andre farmakologisk aktive stoffer, såsom spasmolytica eller β -receptor-blokkere. Egnede anvendelsesformer er for eksempel tabletter, kapsler, stave, opløsninger, safte, emulsioner eller dispergerbare pulvere. Tabletter kan for eksempel vindes ved blanding af det eller de anvendte virksomme stoffer med kendte hjælpestoffer, f.eks. indifferente fortyndingsmidler, såsom calciumcarbonat, calciumphosphat eller mælkesukker, sprængmidler, såsom majsstivelse eller alginsyre, bindemidler, såsom stivelse eller gelatine, smøremidler, såsom magnesiumstearat eller talkum, og/eller midler til opnåelse af en depotvirkning, såsom carboxypolymethylen, carboxymethylcellulose, celluloseacetatphthalat eller polyvinylacetat. Tabletterne kan også bestå af flere lag.

Tilsvarende kan dragée fremstilles ved belægning af kerner, fremstillet analogt med tabletterne, med i dragée-belægninger sædvanligt anvendte midler, for eksempel kollidon eller schellak, gummi arabicum, talkum, titandioxid eller sukker. Til opnåelse af en depotvirkning eller til undgåelse af inkompatibiliteter kan kernen også bestå af flere lag. På samme måde kan også dragéebelægningen bestå af flere lag med henblik på opnåelse af en depotvirkning, idet der kan anvendes de ovenfor ved tabletterne nævnte hjælpestoffer.

Safte med de omhandlede virksomme stoffer eller kombinationer af virksomme stoffer kan yderligere indeholde et sødemiddel, såsom saccharin, cyclamat, glycerol eller sukker, samt et smagsforbedrende middel, f.eks. aromastoffer, såsom vanillin eller orangeekstrakt. De kan yderligere indeholde suspenderings-hjælpestoffer eller fortykningsmidler, såsom natriumcarboxymethylcellulose, befugtningsmidler, for eksempel kondensationsprodukter af fedtalkoholer med ethylenoxid, eller beskyttelsesstoffer, såsom p-hydroxybenzoater.

Injektionsopløsninger fremstilles på sædvanlig måde, t.eks. under tilsætning af konserveringsmidler, såsom p-hydroxybenzoater, eller stabilisatorer, såsom alkalisaltes af ethylendiamintetraeddikesyre, og indfyldes i injektionsflasker eller ampuller.

Kapsler indeholdende et eller flere virksomme stoffer eller kombinationer af virksomme stoffer kan for eksempel fremstilles ved at blande det virksomme stof med indifferente bærere, såsom mælkesukker eller sorbit, og indkapsle i gelatinekapsler.

Egnede stave kan for eksempel fremstilles ved blanding med dertil anvendelige bæremidler, såsom neutralfedtstoffer eller polyethylenglycol eller derivater deraf.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen beskrives nærmere gennem følgende eksempler.

Eksempel 1

8-Brom-6-(o-chlorphenyl)-1-[N-(2-hydroxyethyl)-piperazinyl]-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]1,4-diazepin.

0,07 mol = 31 g 1,8 Dibrom-6-(o-chlorphenyl)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]1,4-diazepin, 17 g (0,014 mol) N-(2-hydroxyethyl)-piperazin og 800 ml xylene blev kogt 24 timer under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen blev i endnu varm tilstand frasuget over kieselgur-kul, og filtratet blev inddampet i vakuum. Inddampningsresten blev optaget i methylenchlorid, og opløsningen blev vasket med vand. Efter tørring og inddampning vandtes 28,5 g = 81% af det teoretiske, af titelforbindelsen med smp. 125-126°C (af ethylacetat).

Basen blev suspenderet med lidt alkohol, og der blev tilsat et lille overskud af alkoholisk saltsyre. Efter tilsætning af ether krystalliserede det godt vandopløselige hydrochlorid af titelforbindelsen, smp. 211-220°C (dek.).

På analog måde vandtes ud fra den i varm alkohol opløste base ved tilsætning af 1 mol maleinsyre, vinsyre eller methansulfonsyre de tilsvarende salte i kvantitative udbytter.

Maleat: smp. 201-202°C.

Tartrat: smp. 228-229°C.

Methansulfonat: smp. 241-242°C.

Eksempel 2

8-Brom-6-(o-chlorphenyl)-1-[N-(2-pyridyl)-piperazinyl]-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]1,4-diazepin.

0,04 mol = 19 g 1,8-Dibrom-6-(o-chlorphenyl)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]1,4-diazepin blev kogt 24 timer under tilbagesvaling med 0,08 mol = 13,4 g N-[pyridyl-(2)]-piperazin og 150 ml xylen. Det udfældede N-[pyridyl-(2)]-piperazin-hydrobromid blev frasuget. I filtratet forelå titelforbindelsen, der efter indampning og omkrystallisation af ethanol blev isoleret og rensat.

Udbytte: 13,2 g = 61% af det teoretiske, smp. 215-216°C.

De omhandlede forbindelser har været underkastet farmakologiske undersøgelser.

a) Testbeskrivelse:

Til testene anvendtes albino-mus (NMRI) på 20-25 g legemsvægt, eller albinorotter (FW49) på 140-200 g legemsvægt.

Testforbindelsen blev suspenderet i olivenolie eller opløst i vand og i alle tilfælde indført i maven med halssonde.

1. Klatregitter:

Den dosis i mg/kg, ved hvilken 50% af dyrene ikke længere kan holde sig til undersiden af et horisontalt klatregitter.

(Kondzielle, W., Arch. int. Pharmacodyn. 152, 277 (1964)).

2. Roterstang:

Den dosis i mg/kg, ved hvilken 50% af dyrene ikke længere kan holde sig på en roterende stang.

(Dunham, N.W. og Miya, T.S., J.Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 46, 208 (1957)).

3. Kampusetest (Isolations-induceret kamp):

Den dosis, ved hvilken aggressiviteten hos fuldvoksne, i 3-4 uger i mørke isolerede musebukke, over for unge musebukke, hæmmes hos 50% af dyrene.

(Wirth, Gösswald, Hörlein, Risse og Kreiskott, Arch. int. Pharmacodyn. 115, 1-31 (1958)).

4. Pentetrazolantagonisme:

Den dosis, ved hvilken den letale virkning af 125 mg/kg pentylentetrazol, der indgives intraperitonealt 1 time efter ind-

gift af testforbindelsen, ophæves hos 50% af dyrene.

(M.I. Gluckmann, Curr, Ther. Res., 7, 721 (1965)).

5. Konfliktsituation (Inhibition af passiv undvigen):

Den dosis, ved hvilken dyrene, der befinder sig i en konflikt-situation, ti gange trykker på en knap for at få en foderpille, uanset at et samtidigt indkoblet signal viser, at der sammen med foderpillen kommer en straf i form af et elektrisk stød.

(J. Geller, Arch. int. Pharmacodyn., 149, 243 (1964)).

6. LD₅₀:

Den dosis, ved hvilken 50% af dyrene overlever.

(Litchfield og Wilcoxon, J.Pharmacol. Exptl. Therap. 96, 99 (1949)).

De anførte værdier er ved alle teste fundet grafisk.

Tabel

T e s t	We 1100	We 1102	Finsk ans. 59.099		Finsk ans. DOS 25 09 456		
			We 941	We 964	58.129	A.	B
					We 852	(Eks.2)	(Eks.23)
<u>Klatregitter</u>							
Mus	24	>20	1,8	-	-	-	-
<u>ED₅₀ mg/kg</u>							
<u>Roterstang</u>							
Mus	12	>20	9,8	-	-	-	-
<u>ED₅₀ mg/kg</u>							
<u>Kampmus</u>							
<u>ED₅₀ mg/kg</u>	0,8	2,8	0,2	0,2	1,9	-	-
<u>Pentetrazol</u>							
Mus	0,5	2,6	0,09	0,3	1,0	42	>50
<u>ED₅₀ mg/kg</u>							
<u>Geller</u>							
Rotte	5,3	-	4,3	5,9	6,7	-	-
<u>DT₁₀ mg/kg</u>							
<u>LD₅₀</u>							
Mus	>2560	>2560	>3500	>1280	1800	-	-
<u>mg/kg</u>							

We 1100

8-Brom-6-(o-chlorphenyl)-1-[N-(2-hydroxyethyl)-piperazinyll]-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]1,4-diazepin

We 1102

8-Brom-6-(o-chlorphenyl)-1-[N-(2-pyridyl)-piperazinyll]-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]1,4-diazepin

We 941

8-Brom-6-(o-chlorphenyl)-1-methyl-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]1,4-diazepin

We 964

8-Brom-6-(o-chlorphenyl)-1-hydroxymethyl-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]1,4-diazepin

We 852

8-Chlor-6-(o-chlorphenyl)-1-methyl-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]1,4-diazepin

Forbindelse A:

8-Chlor-1-[4-(2-hydroxyethyl)-piperazino]-6-phenyl-4H-s-triazolo-
[4,3a]-[1,4]-benzodiazepin.

Forbindelse B:

8-Chlor-1-piperazino-6-phenyl-4H-s-triazolo[4,3a]-[1,4]-benzodia-
zepin

b) Konklusion:

Ved talrige farmakologiske undersøgelser har det vist sig, at virksomme beroligende midler fra diazepin-stofklassen viser en udmærket virkning ved pentetrazoltesten. Derfor anses nu i almindelighed resultatet fra prøven vedrørende pentetrazolantagonisme som godt reproducerbart kriterium for denne stofklasse og benyttes som udvælgelsestest.

Da de ved A og B betegnede sammenligningsforbindelser har vist sig overvejende svagt virkende ved denne test, blev de ikke anvendt til nogen af de andre teste.

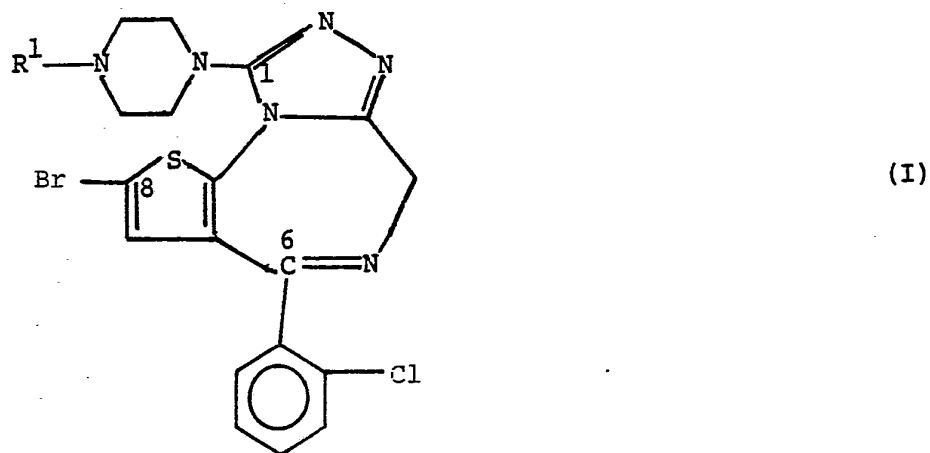
Sammenlignet med de fra den finske patentansøgning nr. 59.099 kendte forbindelser, her navnlig We 941, har det vist sig, at virkningen ved pentetrazoltesten, ved kampusetesten og i konfliktsituationen (Geller) var af samme størrelsesorden. Ved forsøgene med klatregitter og roterstang, ved hvilke den uønskede forstyrrelse af motorkoordinationen prøves, viste der sig en meget tydelig overlegenhed hos de omhandlede forbindelser. Den store fordel hos We 1100 ligger imidlertid i den for denne stofklasse betydelige vandopløselighed på 0,5%. Denne vandopløselighed tillader parenteral anvendelse af forbindelsen, f. eks. til præmedikation før operative indgreb, uden af forbindelsen samtidigt har en typisk søvninducerende virkning, der hos We 941 er meget udpræget.

Den anden af de omhandlede forbindelser We 1102 er ikke vandopløselig. I modsætning til de kendte benzodiazepiner påvirkes imidlertid søvn-vågen-forholdet hos katte globalt kun lidt, og dyb- og REM-søvnlatens ændres ikke. En udpræget søvninduktion foreligger ikke, og REM-søvnandelen formindskes ikke. I modsætning til We 1102 forlænger We 941 dyb- og REM-søvnen og påvirker i væ-

sentligt stærkere grad motorkoordinationen, målt med klatregitter og roterstang.

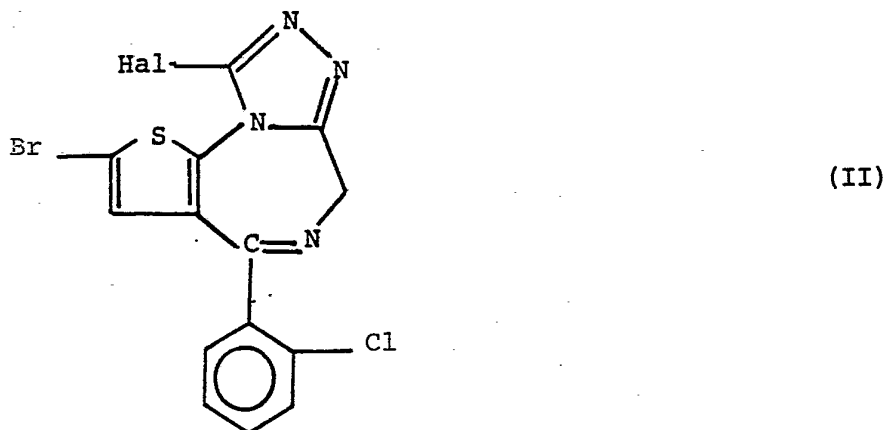
P A T E N T K R A V

Analogifremgangsmåde til fremstilling af substituerede 1-piperazinyl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]1,4-diazepiner med den almene formel I:

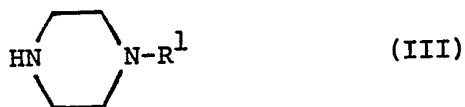


hvor:

R¹ er en 2-hydroxyethylgruppe eller en 2-pyridylgruppe, eller fysiologisk acceptable syreadditionssalte deraf, kendt ved, at en forbindelse med den almene formel II:



hvor Hal er et halogenatom, omsættes med en piperazin med den almene formel III:



hvor R^1 har ovennævnte betydning, og at, hvis R^1 er en 2-hydroxyethylgruppe, det således vundne slutprodukt med den almene formel I, om ønsket, på sædvanlig måde overføres i et fysiologisk acceptabelt syreadditionssalt.

Fremdragne publikationer:

DE offentliggørelsesskrift nr. 2509456.