



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 166646

(51) Int. Cl.³ C 07 D 495/14

(83)

(21) Patentsøknad nr. 894640

(22) Inngivelsesdag 22.11.89

(24) Løpedag 23.12.85

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr. 855260

(71)(73) Søker/Patenthaver **BOEHRINGER INGELHEIM KG,**
DW-6507 Ingelheim am Rhein,
DE

(86) Int. inngivelsesdag og int. søknads nr ---

(85) Videreforingsdag ---

(41) Alment tilgjengelig fra 28.07.86

(44) Utlegningsdag 13.05.91

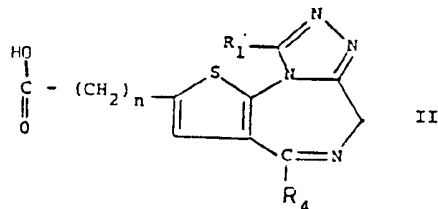
(72) Oppfinner **KARL-HEINZ WEBER, Gau-Algesheim,**
GERHARD WALTHER, Bingen/Rhein,
ALBRECHT HARREUS, Ingelheim/Rhein,
JORGE CASALS-STENZEL, Mainz,
GOJKI MUJACEVIC, Ingelheim/Rhein,
WOLFGANG TROGER, Stromberg, DE.

(74) Fullmektig **Johan H. Gørbitz,**
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 25.01.85, DE, 3502392.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **NYE TIENO-TRIAZOLO-1,4-DIAZEPINO-2-KARBOKSYLSYRER.**

(57) Sammendrag **Nye tieno-triazolo-1,4-diazepino-2-karboksylysyre med den generelle formel**



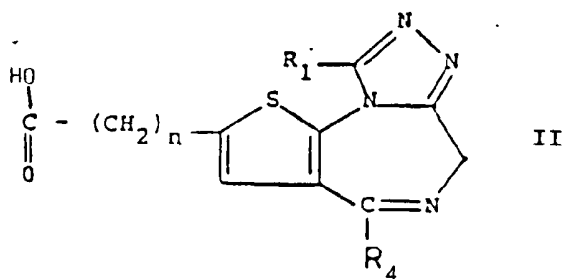
De nye forbindelser er egnet som mellomprodukter ved fremstilling av de tilsvarende, terapeutisk aktive syreamider.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

166646

1

Oppfinnelsen angår nye mellomprodukter med den generelle formel



hvor

R^1 betyr hydrogen, en rettkjedet eller forgrenet alkylgruppe med 1-4 karbonatomer som eventuelt er substituert med halogen eller hydroksy, eller står for cyklopropyl, alkoksy med 1-3 karbonatomer, eller halogen, og

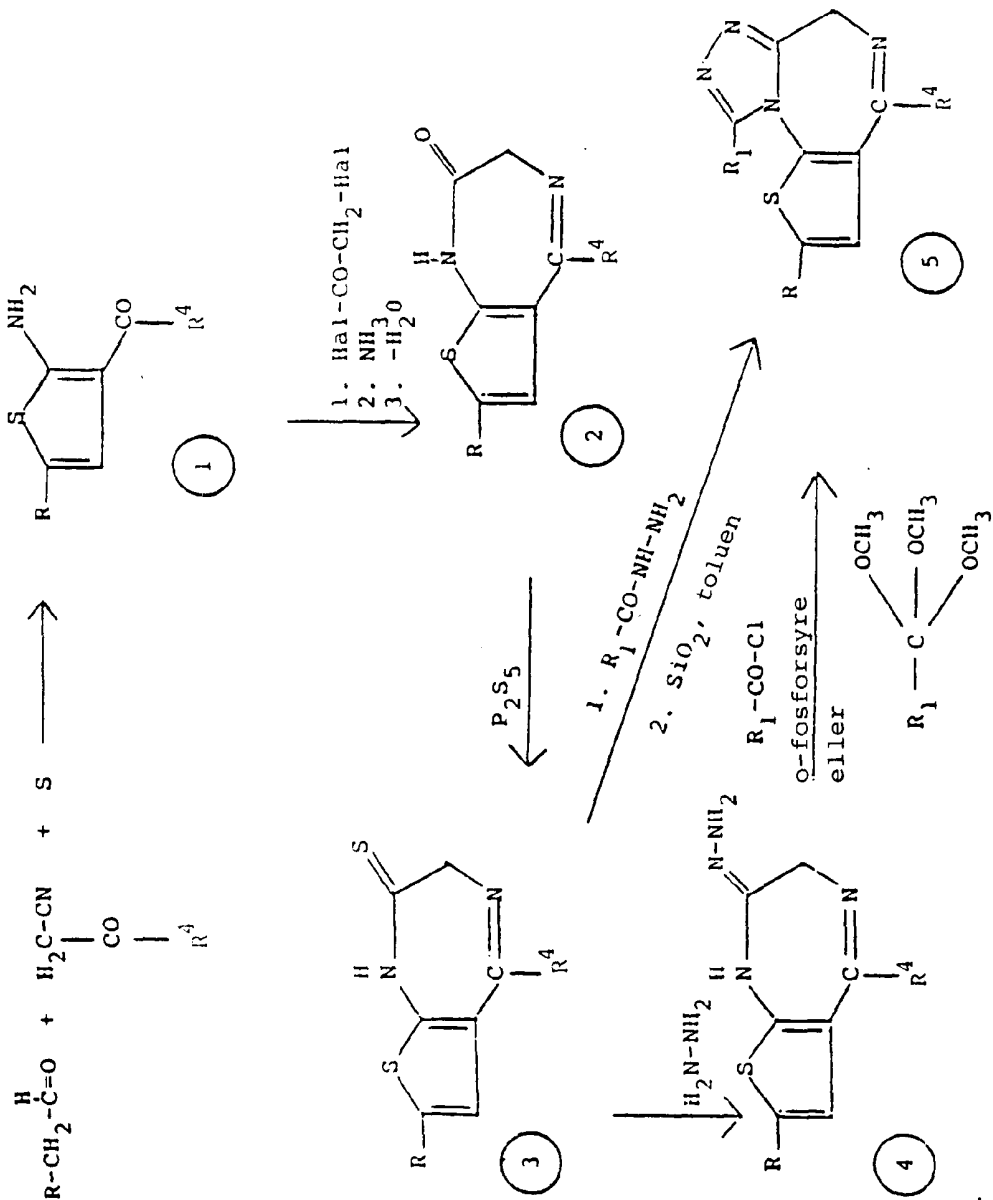
R^4 betyr fenyl, hvor fenylringen kan være substituert i 2-stilling med halogen, og

n betyr ett av tallene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 og 8.

Forbindelsene med den generelle formel II kan oppnås fra de tilsvarende aldehyder gjennom følgende reaksjonsskjema:

166646

2



R = alkykarboksylsyremetyl- eller -etylexer eller alkyldikarboksylsyremetyl- eller -etylexer med 1-8 karbonatomer i alkylkjeden

Dersom en dikarboksylsyreester benyttes, avspaltes en av karboksylgruppene på aminoketontrinnet etter forsåpningen.

Når R_1 = hydrogen, går man enten ut fra en forbindelse (3) som omsettes med maursyrehydrazid til (5), eller man lar en o-maursyreester virke inn på en forbindelse med formel (4).

Når R_1 = klor eller brom, fremstilles først en forbindelse med R_1 = hydrogen som så omsettes med klor eller brom i pyridin.

1-metoksyforbindelsen oppnås av en av de ovennevnte klor- eller bromforbindelsene ved omsetning med natriummetylat.

Forbindelser hvor $n = 0$, oppnås fra forbindelser med en karboksylgruppe i 1-stilling, så som de som er beskrevet i DOS 2503235. Den oppnådde ester hydrolyseres til den frie syre.

Forbindelsene i henhold til oppfinnelsen kan omdannes til nye karboksylsyreamider med PAF-antagonistisk virkning, slik som beskrevet i stamansøkningen (patent 164.029).

Eksempel 1

a) 2-amino-3-o-klorbenzoyl-5-(2-dikarbetoksyetyl)tiofen

53,9 g (0,3 mol) o-klorcyanoacetofenon, 9,6 g svovel og 120 ml dimetylformamid tilsettes under omrøring, ved å starte ved romtemperatur, 64,8 g (0,3 mol) dikarbetoksybutyraldehyd (D.T. Warner, J. Am. Chem. Soc., 70, 3470 (1948); kp. 97°C/0,1 mbar) tilsettes, hvorved temperaturen stiger til 45-50°C. Man omrører i 2-3 timer ved 60-70°C, avkjøler til romtemperatur og tilsetter 400 ml vann. Det dannede tiofen-derivat ristes ut 3 ganger med 200 ml porsjoner metyl-tert.-butylketon. Etter vask med vann, tørking av den organiske fase og inndampning, omkrystalliseres det krystallinske residuum fra isopropanol/vann 7:3.

Utbytte: 90 g (74% av det teoretiske),
smp. 96-98°C.

b) 2-amino-o-klorbenzoyl-5-(2-karbometoksyetyl)tiofen

63 g (0,15 mol) av den ovenfor oppnådde forbindelse og 120 ml etanol og 32,5 g kaliumhydroksyd i 50 ml vann, kokes under tilbakeløpskjøling i 2 timer. Blandingen inndampes under

166646

4

vakuum, fortynnes med 50 ml vann og surgjøres med HCl. Den klebrige, utfelte syre ristes ut flere ganger med etylacetat. Ekstraktene tørkes og inndampes, og residuet tilsettes 300 ml toluen og 30 ml dimetylformamid og kokes under tilbakeløpskjøling i 2 timer. Etter inndampning til ca. 50 ml, oppnås mono-karboksylsyrekrystaller.

Utbytte: 20,5 g. Den rensede syren smelter ved 170-173°C. Råsyren omrøres sammen med 400 ml absolutt metanol og 0,4 ml konsentrert svovelsyre i 18 timer ved romtemperatur. Etter avdampning av metanolen helles blandingen på is og utristes med metylenklorid, hvorved det etter ny inndampning oppnås 15 g ester fra isopropyleter, smp. 89-90°C.

c) 2-bromacetylamino-3-o-klorbenzoyl-5-(2-karbometoksyetyl)-tiofen

27,8 g (0,09 mol) av den ovenfor oppnådde ester suspenderes i 700 ml toluen og tilsettes 10 g natriumbikarbonat i 57 ml vann. Under omrøring tilsettes litt etter litt 7,9 ml bromacetylbromid ved 40-50°C, hvorpå omrøringen fortsettes i 30 minutter. Toluenefasen vaskes med vann og inndampes i vakuum for deretter å bringes til krystallisasjon med isopropyleter.

Utbytte: 35-37 g, smp. 104-106°C.

d) 2-aminoacetylamino-3-o-klorbenzoyl-5-(2-karbometoksyetyl)-tiofen

35,8 g (0,08 mol) av den ovenfor oppnådde bromacetylforbindelse løses opp i 700 ml acetylacetat og under omrøring i 2-3 timer ved romtemperatur, tilføres tørr ammoniakk. Etter henstand over natten, vasking med isvann, tørking og inndampning, oppnås 22-25 g oljeaktig aminoforbindelse.

e) 7-(2-karbometoksyetyl)-5-o-klorfenyl-tieno-1,4-diazepinon

21,3 g (0,056 mol) av den ovenfor oppnådde forbindelse løses i 500 ml toluen og kokes med 75 g kiselgel under tilbakeløpskjøling med vannavskiller i 2 timer. Man suger av SiO₂ og ekstraherer diazepinet med varm metanol. Etter inndampning av metanolen oppnås 12-15 g diazepin med smp. 160-162°C.

166646

5

f) 7-(2-karbometoksyetyl)-5-o-klorfenyl-tieno-1,4-diazepin-2-tion

10 g (0,03 mol) av det ovenfor oppnådde diazepinon omrøres i 100 ml diglyme med 6,8 g fosforpentasulfid og 5 g natriumhydrogenkarbonat ved 70-80°C i 3 timer. Suspensjonen helles på is, omrøres 30-45 minutter, hvorpå krystallene suges av. Etter tørking oppnås 10 g tion med smp. 185-186°C.

g) 2-[4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]-triazolo-[4,3-a][1,4]-diazepin-2-yl]-etan-1-karboksylysyremetyler

6,1 g (0,016 mol) av den ovenfor oppnådde svovelforbindelse løses opp i 100 ml tetrahydrofuran og omrøres etter tilsetning av 1 g hydrazinhydrat i 30 minutter ved 45-50°C. Oppløsningen inndampes i vakuum. Det blir igjen 5-5,2 g olje som krystalliseres fra isopropyleter (smp. 175-177°C). Hydrazinforbindelsen gir ved oppvarming til 80°C i 35 ml orto-eddiksyreester og inndampning fra metylenklorid-eter, 3 g av trizolodiazepinet med smp. 114-115°C.

Den samme forbindelse kan oppnås fra tionet med eddiksyrehydrazid.

h) 2-[4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]-triazolo-[4,3-a][1,4]-diazepin-2-yl]etan-1-karboksylysyre

Av 6,1 g av metylesteren oppnås etter forsåpning i alkoholisk-vandig kalilut, 5,7-5,8 g av den frie karboksylysyre med smp. 196-198°C.

Eksempel 2

2-[4-(2-klorfenyl)-9-cyklopropyl-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]-triazolo-[4,3-a][1,4]-diazepin-2-yl]-etan-1-karboksylysyre

38 g (0,1 mol) 7-(2-karbometoksyetyl)-5-o-klorfenyltieno-1,4-diazepin-2-tion (sml. eksempel 1) med smp. 185-186°C kokes under tilbakeløpskjøling i 1 time med 11 g syklopropylkarboksylysyrehydrazid i 50 ml dioksan. Etter inndampning og utgnidning med eter oppnås 30 g røde krystaller med smp. 148-150°C, som oppvarmes 4 timer i 1 liter toluen i nærvær av 140 g kiselgel,

166646

6

med vannskiller. Deretter foretas avkjøling og frafiltrering, hvorpå triazolforbindelsen ekstraheres med varm metanol. Residuet fra ekstraksjonen som utgjør 24 g seig olje, forsåpes ved koking i 1 time i 250 ml 2N alkoholisk kalilut. Etter vanlig opparbeiding oppnås 15-18 g av karboksylsyren, smp. 227-230°C.

Eksempel 3

[4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a]-[1,4]-diazepin-2-yl]-metankarboksylsyre

Malonsyredietyleter og bromacetaldehydacetat gir etter fremgangsmåter kjent fra litteraturen, dikarbetoksypropion-aldehydet (kp_{0,01}: 92-95°C), analogt med eksempel 1 kan omdannes til det tilsvarende 2-aminobenzoyltiofen med klorcyano-acetofenon og svovel. Forsåpning, dekarboksylering og forestring med metanol/svovelsyre gir 2-amino-3-(o-klorbenzoyl)-5-(karboksylmetoksy-metyl)-tiofen. Bromacetylering, aminering og ringslutning fører til det tilsvarende diazepinon med smp. 180-182°C. Tionet som derved oppnås smelter ved 184-185°C. Behandling av tionet med hydrazin og påfølgende omsetning med o-eddiksyreester fører til triazolotienokarboksylsyremetyleter med smp. 139-141°C. Etterfølgende forsåpning med alkoholisk vandig kalilut gir den frie karboksylsyre med smp. 257-259°C.

Eksempel 4

3-[4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]-diazepin-2-yl]-propan-1-karboksylsyre

Ved å gå ut fra cykloheksanon kan enoleteren oppnås etter en fremgangsmåte som er kjent fra litteraturen (L. Claisen, Ber. dtsh. Chem. Ges., 40, (3907). Denne underkastes en ozonolyse (V. Schmid, P. Grafen, Liebigs Ann. Chem., 656, 97 (1962). Det oppnås 5-formylvaleriansyremetyleter, og denne omsettes, som allerede beskrevet, til 2-amino-benzoyl-tiofen-2-propankarboksylsyreester. Tiofendiazepinonet som derved oppnås, smelter ved 152-153°C. Den videre omsetning med fosforpentasulfid, analogt med eksempel 1f, gir tionet med smp. 176-178°C. Omsetningen med hydrazin og reaksjon med orto-eddiksyreester i henhold til eksempel 1g, fører til den

166646

7

tilsvarende ester som forsåpes med alkoholisk kalilut til
karboksylsyren med smp. 257-259°C.

Eksempel 5

4-[4-(2-klorfenyl)-9-metyl-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]-triazolo-
[4,3-a][1,4]-diazepin-2-yl]-butan-1-karboksylsyre

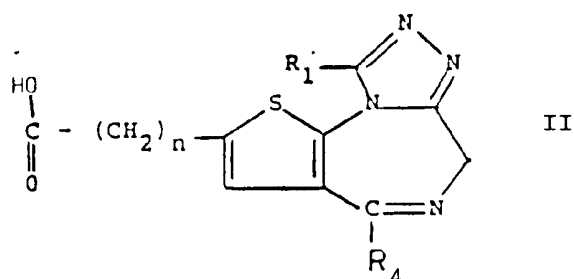
Karboksylsyren oppnås analogt med eksempel 4 ved å gå ut
fra kommersielt tilgjengelig cykloheptanon, via den tilsvarende
aldehyd med kp_{15} : 115-120°C, tienotriazolo-1,4-diazepin-2-
butankarboksylsyremetyler med smp. 119-121°C og forsåpning
av sistnevnte, og smelter ved 133-134°C.

166646

8

P a t e n t k r a v

Nye tieno-triazolo-1,4-diazepino-2-karboksylysyrer,
k a r a k t e r i s e r t v e d d e n g e n e r e l l e f o r m e l



hvor

- R₁ betyr hydrogen, en rettkjedet eller forgrenet alkylgruppe med 1-4 karbonatomer som eventuelt er substituert med halogen eller hydroksy, eller står for cyklopropyl, alkosy med 1-3 karbonatomer, eller halogen, og
- R₄ betyr fenyl, hvor fenylringen kan være substituert i 2-stilling med halogen og
- n betyr ett av tallene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 og 8.