



Patentdirektoratet  
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0367/86  
(22) Indleveringsdag: 24 jan 1986  
(41) Alm. tilgængelig: 26 jul 1986  
(44) Fremlagt: 09 nov 1992  
(86) International ansøgning nr.: -  
(30) Prioritet: 25 jan 1985 DE 3502392

(51) Int.Cl.5 C 07 D 495/14  
//C 07 D 495/14,  
C 07 D 243:00,  
C 07 D 249:00,  
C 07 D 333:00

(71) Ansøger: \*BOEHRINGER INGELHEIM KG; D-W 6507 Ingelheim am Rhein, DE

(72) Opfinder: Karl-Heinz \*Weber; DE, Gerhard \*Walther; DE, Albrecht \*Harreus; DE, Jorge \*Casals-Stenzel; DE, Gojki \*Muacevic; DE, Wolfgang \*Troeger; DE

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

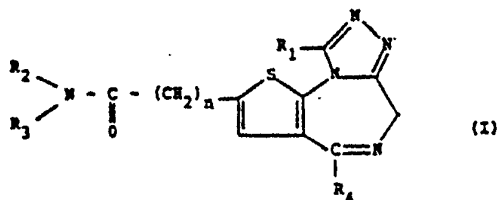
(54) Thieno-triazolo-1,4-diazepino-2-carboxylsyreamider, fremgangsmåder til fremstilling af forbindelserne, forbindelserne til anvendelse ved fremstilling af lægemidler med PAF-antagonistisk virkning samt farmaceutiske præparater indeholdende forbindelserne

(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 2951/79  
FR off.g.skrift nr. 2217007

(57) Sammendrag: 367-86

Thieno-triazolo-1,4-diazepino-2-carboxylsyreamider  
med den almene formel



hvor  $R_1$  er hydrogen, lige eller forgrenet alkyl, der kan være substitueret med halogen eller hydroxy, cyclopropyl, alkoxy eller halogen;

$R_2$  og  $R_3$ , der kan være ens eller forskellige, er hydrogen, lige eller forgrenet alkyl, eller sammen med N-atomet danner en 5, 6, eller 7-leddet

ring, der som yderligere heteroatom kan indeholde -N-, -O-, eller -S-, og hvor det andet N-atom kan være substitueret med alkyl;

$R_4$  er phenyl, eventuelt substitueret i 2-stilling eller i 2- og 6-stillingerne med methyl, halogen, nitro eller trifluormethyl, eller  $\alpha$ -pyridyl; og n har værdien 0-8.

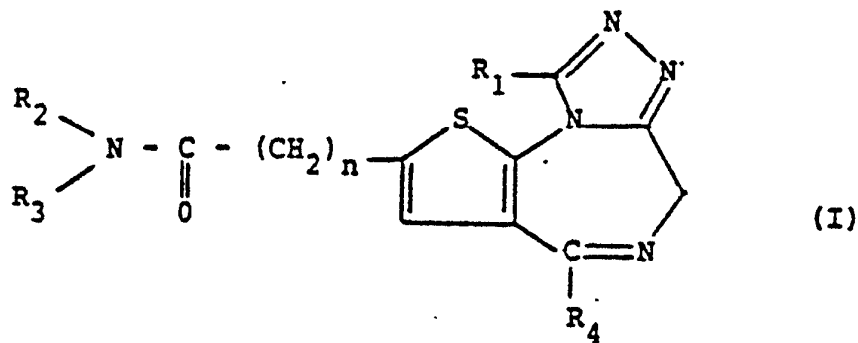
Forbindelserne skal finde anvendelse ved behandling af sygdomme og patologiske tilstande, hvor PAF (blodpladeaktiverende faktor) er involveret.

Opfindelsen angår hidtil ukendte thieno-triazolo-1,4-diazepino-2-carboxylsyreamider, fremgangsmåder til fremstilling af forbindelserne, forbindelserne til anvendelse ved fremstilling af lægemidler med PAF-antagonistisk virkning samt farmaceutiske præparater indeholdende forbindelserne.

Dansk patentansøgning nr. 2951/79 beskriver fremstilling af thieno-triazolo-1,4-diazepinoderivater med neuroleptiske virkningsegenskaber, og fransk patentskrift nr. 2.217.007 beskriver andre sådanne forbindelser med antikonvulsive, sedative, muskelafslappende, beroligende og angstdæmpende egenskaber.

Det er nu overraskende blevet fundet, at hermed beslægtede forbindelser indeholdende en syreamidfunktion opviser forstærkede PAF-antagonistiske egenskaber uden en samtidig virkning på centralnervesystemet.

I overensstemmelse hermed er thieno-triazolo-1,4-diazepino-2-carboxylsyreamiderne ifølge opfindelsen ejendommelige ved, at de besidder den almene formel:



hvor

- $R_1$  er hydrogen, en uforgrenet eller forgrenet alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, som kan være substitueret med halogen eller hydroxy, cyclopropyl, alkoxy med 1-3 carbonatomer eller halogen;
- $R_2$  og  $R_3$ , der kan være ens eller forskellige, er hydrogen, en uforgrenet eller forgrenet alkyl- eller hydroxyalkylrest med 1-4 carbonatomer, eller  $R_2$  og  $R_3$  danner sammen med nitrogenatomet en 5, 6, eller 7-leddet ring, der eventuelt som yderligere

re heteroatom kan indeholde et -N-, -O-, eller -S-atom, og hvor det andet nitrogenatom kan være substitueret med en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer;

5  $R_4$  er phenyl, hvor phenylringen kan være substitueret i 2-stillingen med halogen; og

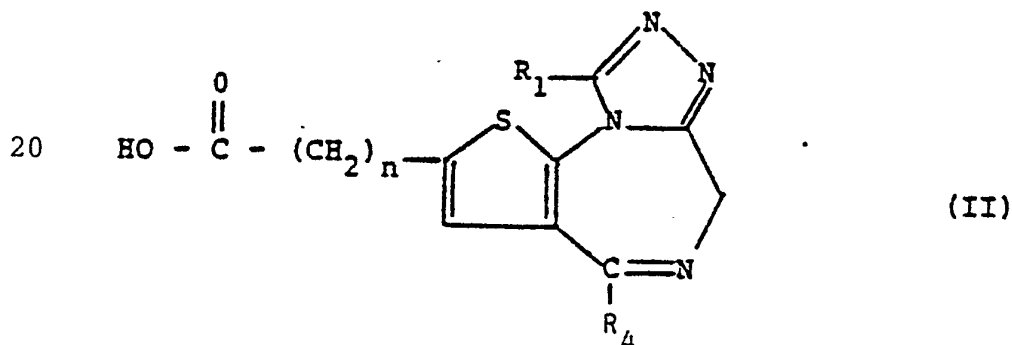
$n$  er et af tallene 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8.

Hvis ikke andet angives, betyder halogen et af halogenatomerne fluor, chlor, brom eller jod.

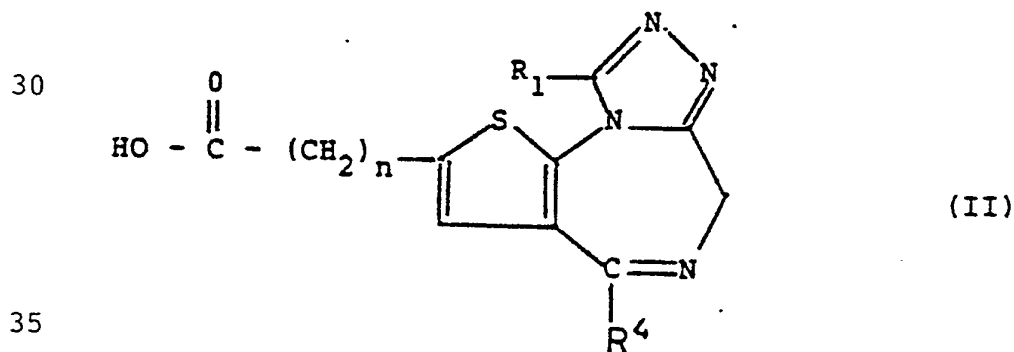
10 Foretrukne forbindelser med den almene formel I opregnes i kravene 2-4.

Foretrukne alkylgrupper med 1-4 carbonatomer er methyl, ethyl, propyl, iso-propyl, butyl og tert.butyl.

De beskrevne forbindelser kan tilvejebringes på  
15 sædvanlig måde ud fra de tilsvarende 2-carboxylsyrer med den almene formel



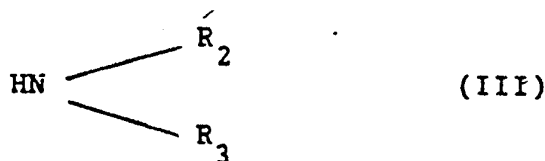
25 hvori  $n$ ,  $R_1$  og  $R_4$  har den angivne betydning, idet fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at en tilsvarende 2-carboxylsyre med den almene formel:



hvor  $R_1$  og  $R_4$  har den angivne betydning,

3

a) omsættes med en amin med den almene formel:



5

hvor  $\text{R}_2$  og  $\text{R}_3$  har den angivne betydning, eller

b) på sædvanlig måde omsættes til et syrehalogenid  
 10 eller et syreanhydrid som derefter omsættes med  
 den ønskede amin med formlen (III).

Den frie syre omsættes med aminen under tilstede-  
 værelse af et carbodiimid, f.eks. cyclohexylcarbodiimid  
 15 eller et carbonyldiimidazol i et inert opløsningsmiddel  
 som dimethylformamid, tetrahydrofuran, dioxan osv. ved  
 temperaturer mellem  $0^\circ\text{C}$  og reaktionsblandingsens kogepunkt.

Hvis man lader aminen reagere med et syrehaloge-  
 20 nid eller syreanhydrid, foregår reaktionen i et inert  
 opløsningsmiddel, f.eks. dimethylformamid, tetrahydro-  
 furan, dioxan eller en egnet carbonhydrid som benzen  
 eller toluen ved temperaturer mellem stuetemperatur og  
 reaktionsblandingsens kogepunkt, idet der samtidigt even-  
 25 tuelt tilsættes et syrebindende middel som natriumcarbo-  
 nat, natriumbicarbonat eller en tertiær organisk base,  
 f.eks. pyridin eller triethylamin.

Hvis aminen er en væske, kan reaktionen også fo-  
 regå i et overskud af aminen uden tilførsel af opløs-  
 30 ningsmiddel.

Syrehalogenid, henholdsvis syreanhydrid, tilveje-  
 bringer man fra den frie syre på sædvanlig vis, f.eks.  
 ved reaktion af syren med thionylhalogenid, eller ved  
 omsætning af et alkalisalt af syren med acetylchlorid  
 35 eller chlormyresyrechlorid.

Efter den ovenfor beskrevne fremgangsmåde kan  
 eksempelvis følgende slutprodukter tilvejebringes:

2-[4-(2-Chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-  
triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-ethan-1-carboxylsyre-  
morpholid

2-[4-(2-Chlorphenyl)-9-cyclopropyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-  
triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-ethan-1-carboxylsyre-  
morpholid

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

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

2-[4-(2-Chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-  
triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-ethan-1-carboxylsyre-  
diethylamid

8-[4-(2-Chlorphenyl)-9-cyclopropyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-  
triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-n-octan-1-carboxylsyre-  
morpholid

2-[4-(2-Chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-  
triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-ethan-1-carboxylsyre-  
N,N-di-(2-hydroxyethyl)amid

2-[4-(2-Chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-  
triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-ethan-1-carboxylsyre-  
methylamid

2-[4-(2-Chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-  
triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-ethan-1-carboxylsyre-  
isopropylamid

2-[4-(2-Chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-  
triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-ethan-1-carboxylsyre-  
dimethylamid

2-[4-(2-Chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-  
triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-ethan-1-carboxylsyre-N'-  
methyl-piperazid

2-[4-(2-Chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-  
triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-ethan-1-carboxylsyre-  
pyrrolidid

2-[4-(2-Chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-  
triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-ethan-1-carboxylsyre-  
piperidid

2-[4-(2-Chlorphenyl)-9-cyclopropyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-  
triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-ethan-1-carboxylsyre-  
diethylamid

2-[4-(2-Chlorphenyl)-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]-  
[1,4]diazepin-2-yl]-ethan-1-carboxylsyremorpholid;

2-[4-(2-Chlorphenyl)-9-brom-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-  
triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-ethan-1-carboxylsyre-  
morpholid;

2-[4-(2-Chlorphenyl)-9-methoxy-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-  
triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-ethan-1-carboxylsyre-  
morpholid;

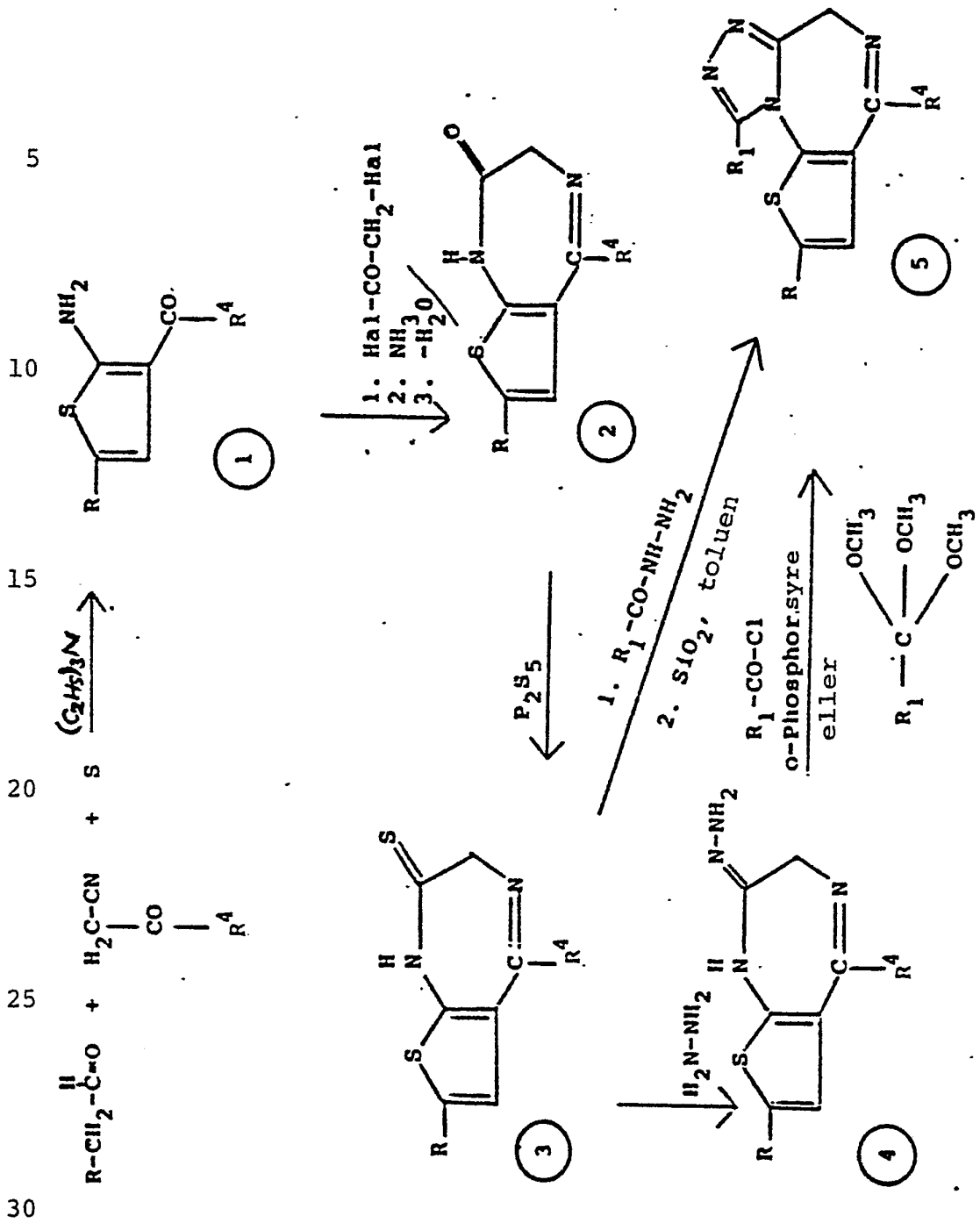
2-[4-Phenyl-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo-  
[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-ethan-1-carboxylsyremorpholid

2-[4-(2-Chlorphenyl)-9-methoxy-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-  
triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-ethan-1-carboxylsyre-  
diethylamid

2-[4-(2-Chlorphenyl)-9-methoxy-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-  
triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-ethan-1-carboxylsyre-  
piperidid

2-[4-(2-Chlorphenyl)-9-methoxy-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-  
triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-ethan-1-carboxylsyre-  
N'-methylpiperazid

Udgangsstofferne med den almene formel II er, når n ikke er 0, hidtil ukendte forbindelser. (Se dansk patentansøgning nr. 462/92, der er afdelt af denne ansøgning). Idet man udgår fra de tilsvarende aldehyder, tilvejebringer man dem ved følgende reaktionsskema.



R = alkylcarboxylsyremethyl- eller -ethylester eller alkyldicarboxylsyremethyl- eller -ethylester med 1-8 carbonatomer i alkylresten.

Hvis der benyttes en dicarboxylsyreester, vil en af carboxylgrupperne blive afspaltet efter forsæbning ved aminoketontrinnet.

For  $R_1 = \text{hydrogen}$  udgår man enten fra en forbindelse (3) der omsættes med myresyrehydrazid til (5) eller man lader en o-myresyreester indvirke på en forbindelse med formlen (4).

Hvis  $R_1 = \text{chlor}$  eller brom fremstiller man først en forbindelse med  $R_1 = \text{hydrogen}$ , og omsætter denne med 10 chlor eller brom i pyridin.

l-methoxyforbindelsen får man fra en af de ovenfor nævnte chlor eller bromforbindelser ved omsætning med natriummethylat.

Forbindelser, i hvilke  $n = 0$ , får man fra forbindelser med en carboxylgruppe i l-positionen, som beskrevet i DE-OS nr. 25 03 235.

Forbindelserne ifølge opfindelsen besidder PAF-antagonistisk virkning. Opfindelsen angår derfor også forbindelserne med formel I til anvendelse ved fremstilling af lægemidler med PAF-antagonistisk virkning; endvidere er de farmaceutiske præparater ifølge opfindelsen ejendommelige ved, at de i forbindelse med sædvanlige hjælpe- og/eller bærestoffer som virksomme midler indeholder forbindelser med den almene formel (I).

25 Som bekendt handler det ved PAF (blodpladeaktiverende faktor) om phospholipidet acetylglyceryletherphosphoryl-cholin (AGEPC), der er kendt som kraftig lipidmediator, der frigives fra dyriske og menneskelige proinflammatoriske celler. Sådanne celler omfatter 30 hovedsageligt basophile og neutrophile granulocytter, makrophager (fra blod og væv) såvel som thrombocytter, der tager del i betændelsesreaktioner.

PAF udviser i farmakologiske eksperimenter sammentrækninger af bronchier, sænkning af blodtryk, op- 35 løsning af en thrombocytprop såvel som en proinflammatorisk virkning.



Disse eksperimentelt påviselige virkninger af PAF antyder direkte eller indirekte mulige funktioner af denne mediator i anaphylaxien, i pathophysiologien for Asthma bronchiale og i al almindelighed ved betændelser.

5 Man benytter PAF-antagonister på den ene side for at opklare yderligere pathophysiologiske funktioner af denne mediator hos dyr og hos mennesker og på den anden side for at behandle patologiske tilstande og sygdomme, hvori PAF tager del. Eksempler på anvendelses-  
10 områder for en PAF-antagonist er betændelsesprocesser i bronchierne (akut og kronisk bronchitis, Asthma bronchiale) eller i nyrerne (glomerulonephritis), anaphylaktiske tilstande, allergier og betændelser i slimhinderne og i huden (f.eks. psoriasis) såvel som choktilstande forårsaget af sepsis, endotoxiner eller forbrændinger.

Den PAF-antagonistiske virkning af enkelte benzodiazepiner er kendt, se E. Kornecki et al., Science 226, 1454-1456 (1984). Disse forbindelser, der har beroligende, henholdsvis hypnotisk virkning, og fås i  
20 handelen, er dog på grund af deres udprægede virkning på centralnervesystemet i mange tilfælde uegnede til brug som PAF-antagonister i sygdomsbekæmpelse.

Ved forbindelserne ifølge opfindelsen mangler virkning på centralnervesystemet, hvorimod den PAF-antagonistiske virkning sammenlignet med de kendte benzodiazepiner er op til 5 gange så stor.

I det følgende gives resultater af farmakologiske undersøgelser:

#### Resultater af farmakologiske undersøgelser

30 For nogle forbindelser med formel I undersøgte man virksomheden mod PAF ved hjælp af hæmningen af blodpladesammenklumpning in vitro og ved modvirkning af bronchiesammentrækning forårsaget af PAF på narkotiserede marsvin, modvirkning af sænkning af blodtrykket  
35 på narkotiserede rotter og modvirkning af udslet hos rotter.

Derudover prøvede man disse forbindelser for mulige bivirkninger på det centrale nervesystem. Også

størrelsen LD<sub>50</sub>, der er mål for den akutte dødelighed, blev bestemt.

1. Undersøgelser in vitro: Hæmning af blodplade-sammenklumpning.

Til bestemmelse af stoffernes PAF-antagonistiske virkning anvendte man den PAF-inducerede sammenklumpning af humane thrombocytter in vitro.

Til tilvejebringelse af thrombocytrigt plasma (TRP) benyttede man blodaf tapping fra en ikke-opstuvet vene ved hjælp af en plastiksprøjte, der indeholdt 3,8% natriumcitratopløsning. Forholdet mellem natriumcitratopløsning og blod var 1:9. Efter forsigtig blanding centrifugerede man citratblodet 20 minutter ved 150 x g (1200 O/min.). Målingen af sammenklumpningen af thrombocytter foregår ifølge den af Born og Cross udarbejdede fremgangsmåde (G.V.R. Born und M.J. Cross, J. Physiol. 168, 178 (1963)), ved hvilken man til TRP under stadig omrøring tilsætter PAF som opløser for sammenklumpningen.

Det stof, der skal prøves, bliver i hvert tilfælde tilsat i et rumfang på 10 µl 2-3 minutter, før sammenklumpningen skal opløses. Som opløsningsmiddel benyttes enten destilleret vand, ethanol og/eller dime-thylsulfoxid. Kontrolforsøg indeholder tilsvarende rumfang af disse opløsningsmidler. Efter registrering af begyndelsesabsorptionen (2-3 minutter) inducerer man sammenklumpningen med PAF ( $5 \times 10^{-8}$  M).

Effekten af det tilsatte stof bedømmes ved hjælp af maximum for den første sammenklumpningsbølge. Den ved hjælp af PAF inducerede maximale absorptionshastighed (= maximale sammenklumpning x 100%) bliver i hvert tilfælde samtidigt målt i et parallelt forsøg (= kontrolforsøg i den ene af kanalerne i 2 kanal-sammenklumpningsmåleren) med selve forsøget (den anden kanal) og benyttet som 100%'s værdi.

Den sammenklumpningsværdi, man finder under indflydelse af det stof, der skal prøves, angives som 100% -.

Alle forbindelser, der skal undersøges for hæmmende virkning på thrombocytssammenklumpningen, induceret ved hjælp af PAF, undersøges ved koncentrationer mellem  $10^{-3}$  og  $10^{-8}$  M ved hjælp af 4 stikprøver. Man optegner derefter en koncentrations-virkningskurve ved hjælp af 3 koncentrationer og får herudaf  $IK_{50}$  (koncentration ved en 50% sammenklumpningshæmning).  $IK$ -værdierne for forbindelser, der beskrives ved den almene formel I, ligger mellem 0,17 og 1,5  $\mu$ M. Som særlige kraftige forbindelser kan nævnes 2-[4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-ethan-1-carboxylsyrediethylamid og 2-[4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-diazepino-2-yl-ethan-1-carboxylsyremorpholid, der besidder  $IK_{50}$ -værdier på 0,7 henholdsvis 0,17.

## 2. Undersøgelser in vivo.

### 2.1. Modvirkning af sammentrækning i bronchierne på narkotiserede marsvin forårsaget af PAF.

Man forbehandler normalt åndende hanmarsvin med en vægt på 300-450 g 1 time før en intravenøs infusion med PAF (30 ng pr. (kg x min)) med stoffet, der skal prøves eller med et kontrolstof, der indgives oralt. Derefter bedøver man forsøgsdyrene med 2 ml pr. kg urethan intraperitonealt, idet man stikker kanylen i vena jugularis, arteria carotis og trachea. Ved PAF-infusionen opstår hos kontroldyrene en stærk vedvarig sammentrækning af bronchierne, der måles ved hjælp af åndingsvolumen, eftergivenhed og modstand, endvidere indtræder en sænkning af blodtrykket. Døden indtræffer efter ca. 7-10 minutter. Med de beskrevne PAF-antagonister kan disse effekter på ånding og blodtryk såvel som dødens indtræden forhindres. De nødvendige doser herfor ligger mellem 0,5-5 mg pr. kg p.o. og 0,5-1,0 mg pr. kg. i.v.

### 2.2. Modvirkning af blodtryksænkning forårsaget af PAF hos narkotiserede rotter.

Wistar-hanrotter, der vejer 200-250 g og besidder normalt blodtryk, bedøves interperitonealt med 2 mg pr.

kg. urethan. Herved anvendes arteria carotis og vena jugularis. En intravenøs PAF-infusion (30 ng pr.(kg x min.)) inducerer hos kontroldyrene en kraftig vedvarende sækning af blodtrykket. Denne kan afhængig af dosis ophæves ved intravenøse injektioner (kumulativ effekt) af de beskrevne forbindelser med en dosis på 0,01-0,5 mg pr. kg. Også en oral eller intravenøs tilførsel af forbindelserne før begyndelsen af PAF-infusionen kan afhængigt af dosis ophæve den blodtrykssænkende virkning af den ovenfor nævnte infusion med PAF.

### 2.3. Modvirkning af hududslet hos rotter forårsaget af PAF (modificeret efter P.P. Koelzer og K.H. Wehr, *Arzneim.-Forsch.* 8, 181 (1958).

En intrakutan injektion med PAF inducerer et hududslet, der er udtryk for, at PAF forhøjer gennemtrængeligheden af huden.

Wistar-hanrotter, der vejer  $250 \pm 20$  g, får hårene på bugen (korte) fjernet. Derefter indsprøjter man 1 ml pr. kg af en 1% trypanblå opløsning gennem en halevene i dyret. Man indsprøjter på 3 steder symmetrisk over for den midterste linie (linea alba) med en afstand på ca. 1,5 cm intrakutant fysiologisk kogsaltopløsning eller PAF-opløsning (12,5-25,0 ng pr. sted i 0,1 ml). Der ses ingen reaktion på indsprøjtningssstedet for kogsaltopløsning, men PAF forårsager en hudreaktion (udslet), hvis intensitet, der afhænger af PAF-dosis, gøres synlig ved en blåfarvning. Ved en samtidig intrakutan tilførsel af de beskrevne forbindelser i doser på 0,5-5 µg pr. sted (i 0,1 ml) eller ved en intravenøs forbehandling i doser på 0,2-3 mg pr. kg kan denne PAF-inducerede hudreaktion forhindres.

### 3. Virkning på det centrale nervesystem.

Det er almindelig bekendt, at forbindelser med struktur som ovenfor vist kan forårsage effekter på centralnervesystemet, disse er dog for en forbindelse med PAF-antagonistisk virkning ikke ønskede. Som følge heraf lod man de beskrevne forbindelser prøve for deres

hypnotiske og antikonvulsive virkninger såvel som for deres indflydelse på lokomotionen. En eventuel hypnotisk virkning blev undersøgt på marsvin med vægt 400-450 g. Doser op til 200 mg pr. kg p.o. af disse forbindelser var ikke i stand til at bevirke en hypnotisk eller sedativ virkning på disse forsøgsdyr.

Til afprøvelse af en antikonvulsiv virkning kan man benytte pentetrazol-antagonismen hos mus, der vejer 20-25 g (M.I. Gluckmann, Current Therapeutic Research, 10 7:721, 1965). Doser på op til 100 mg pr. kg. p.o. af disse forbindelser (1 time før pentetrazol) viste i denne prøve ingen indflydelse på dødeligheden forårsaget af pentetrazol (125 mg pr. kg i.p., LD 100).

Virkningen på bevægeligheden om natten hos mus, 15 der vejer 20-25 g, (lokomotion) kan undersøges i en lyskasse. Man måler, hvor mange gange lysstrålerne brydes. Doser på op til 300 ml pr. kg p.o. af de ovenfor nævnte forbindelser viste ingen aktivitet.

#### 4. Akut toxicitet over for mus.

20 Middel-dødelig dosis ( $LD_{50}$ ) efter oral tilførsel lå for de undersøgte forbindelser mellem 3-4 g pr. kg.  $LD_{50}$ -værdierne efter intravenøs tilførsel lå mellem 400-700 mg pr. kg.

De hidtil ukendte forbindelser med den almene 25 formel I kan indgives lokalt, oralt, parenteralt eller ved inhalation til varmblodige dyr. Derved udgør forbindelserne aktive bestanddele i sædvanlige præparat-former, f.eks. i sammensætninger, der i det store og hele består af et inert farmaceutisk bærestof og en ef- 30 fektiv dosis af det virksomme stof, f.eks. tabletter, dragéer, kapsler, oblater, pulvere, opløsninger, suspensioner, aerosoler til inhalering, salver, emulsioner, sirupper, suppositorier osv. Virksom dosis af forbindelserne ifølge opfindelsen ligger ved oral brug mellem 35 1-50, fortrinsvis mellem 3-20 mg pr. dosis, ved intravenøs eller intramuskulær anvendelse mellem 0,01-50, fortrinsvis mellem 0,1-10 mg pr. dosis. Til brug for in-

halation bør man anvende opløsninger, der indeholder 0,01-1,0, fortrinsvis 0,1-0,5 % aktivt stof.

De følgende eksempler belyser opfindelsen nærmere:

5

## Eksempel 1

2-[4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-ethan-1-carboxylsyremorpholid.

5,3 g (0,014 mol) 2-[4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno-[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-ethan-1-carboxylsyre, 1,8 g N-hydroxybenztriazol (HOBT) og 60 ml absolut dimethylformamid omsættes under omrøring ved stuetemperatur med 1,2 g (0,014 mol) morpholin, hvorved man opnår en klar opløsning. I løbet af 5-10 minutter og ved en temperatur på 0-5°C tilføjer man derefter 3,5 g dicyclohexylcarbodiimid i fast form og holder de næste 6-8 timer temperaturen mellem 0-10°C. Det udfældede dicyclohexylurinstof suges bort, vaskes med en smule koldt dimethylformamid, og filtratet ind-

15 20 dampes i vakuum. Man opløser remanensen i methylenchlorid, vasker med 5% sodaopløsning og isvand, inddamper den organiske fase og udkrystalliserer ved hjælp af eddikesyreester. Udbytte: 5,2 g (83,2 % teoretisk) farveløse krystaller, smp. 189-190°C.

25

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta = 2,64$  (2t,  $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ ),  $2,71$  (3s,  $\text{CH}_3$ ),  $3,17$  (2t,  $\text{CH}_2$ ),  $3,33-3,81$  (8m, Morpholin),  $4,96$  (2s,  $\text{CH}_2$ ),  $6,48$  (1s, Thiophen),  $7,28-7,60$  (4m, Aryl).

30

Hidtil ukendt udgangsmateriale fremstilles som følger:

(a) 2-amino-3-o-chlorbenzoyl-5-(2-dicarbethoxyethyl)-thiophen.

53,9 g (0,3 mol) o-chlorcyanoacetophenon, 9,6 g svovl og 120 ml dimethylformamid omsættes begyndende ved stuetemperatur under omrøring med 64,8 g (0,3 mol) dicarbethoxybutyraldehyd (D.T. Warner, J. Am. Chem.

35

Soc. 70, 3470 (1948); Kp.  $97^{\circ}\text{C}/0,1$  mbar), hvorved temperaturen stiger til  $45-50^{\circ}\text{C}$ . Man rører 2-3 timer ved  $60-70^{\circ}\text{C}$ , køler til stuetemperatur og tilsætter 400 ml vand. Det dannede thiophenderivat udrystes 3 gange med  
5 200 ml methyl-tert.butylketon. Efter vask med vand og tørring af den organiske fase inddamper man og omkrystalliserer den krystallinske remanens fra isopropanol/vand 7:3. Udbytte: 90 g (74 % teoretisk), smp.  $96-98^{\circ}\text{C}$ .

10 (b) 2-amino-o-chlorbenzoyl-5-(2-carbomethoxyethyl)-thiophen.

63 g (0,15 mol) af ovennævnte forbindelse koges med 120 ml ethanol og 32,5 g KOH i 50 ml vand i 2 timer under tilbagesvaling. Man inddamper i vakuum, fortynder  
15 med 50 ml vand og gør sur med HCl. Den olieagtige udfældede syre udrystes flere gange med eddikesyreester. Ekstrakterne tørres og inddampes, og remanensen koges med 300 ml toluen og 30 ml dimethylformamid 2 timer under tilbagesvaling. Efter inddampning til ca. 50 ml  
20 tilvejebringer man krystaller af monocarboxylsyren.

Udbytte: 20,5 g. Den rensede syre smelter ved  $171-173^{\circ}\text{C}$ .

Den rå syre røres i 18 timer med 400 ml absolut methanol og 0,4 ml koncentreret svovlsyre ved stuetempe-  
25 ratur. Efter afdampning af methanolen udhælder man på is, udryster med methylenchlorid og får efter fornyet inddampning fra isopropylether 15 g ester med smp.  $89-90^{\circ}\text{C}$ .

30 (c) 2-bromacetylamino-3-o-chlorbenzoyl-5-(2-carbomethoxyethyl)-thiophen.

27,8 g (0,09 mol) af ovennævnte ester udsuspenderes i 700 ml toluen og omsættes med 10 g natriumbicarbonat i 57 ml vand. Under omrøring tilsætter man efter-  
35 hånden ved  $40-50^{\circ}\text{C}$  7,9 ml bromacetylbromid og rører derefter i 30 minutter. Man vasker med vand, tørrer

toluenfasen, inddamper i vakuum og udkrystalliserer ved hjælp af isopropylether.

Udbytte: 35-37 g, smp. 104-106°C.

- 5 (d) 2-aminoacetylamino-3-o-chlorbenzoyl-5-(2-carbomethoxyethyl)-thiophen.

35,8 g (0,08 mol) af den ovennævnte bromacetylforbindelse opløses i 700 ml eddikeester, og der tilføres under omrøring i 2-3 timer ved stuetemperatur tør ammoniak. Reaktionsblandingen henstår natten over, og man vasker med isvand, tørrer, inddamper og får 22-25 g af den olieagtige aminoforbindelse.

- 15 (e) 7-(2-carbomethoxyethyl)-5-o-chlorphenyl-thieno-1,4-diazepinon.

21,3 g (0,056 mol) af den ovennævnte forbindelse opløses i 500 ml toluen og koges under tilbagesvaling 2 timer med 75 g kiselgel i vandudskilleren. Man suger SiO<sub>2</sub> væk og ekstraherer diazepinen med varm methanol. Efter inddampningen af methanolen tilvejebringer man 12-15 g diazepin med smp. 160-162°C.

- 25 (f) 7-(2-carbomethoxyethyl)-5-o-chlorphenyl-thieno-1,4-diazepin-2-thion.

10 g (0,03 mol) af den ovennævnte diazepinon røres sammen i 3 timer ved 70-80°C i 100 ml diglym med 6,8 g phosphorpentasulfid og 5 g natriumhydrogencarbonat. Man holder suspensionen på is, rører 30-45 minutter og bortsuger krystallerne. Efter tørring tilvejebringer man 30 10 g thion med smp. 185-186°C.

- (g) 2-[4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]ethan-1-carboxylsyremethylester.

35 6,1 g (0,016 mol) af ovennævnte svovlforbindelse opløses i 100 ml tetrahydrofuran, der tilsættes 1 g hydrazinhydrat og omrører 30 minutter ved 45-50°C. Der-



efter inddampes i vakuum. Tilbage bliver 5-5,2 g olie, der udkrystalliserer ved hjælp af isopropylether. (smp. 175-177°C).

Hydrazinoforbindelsen ophedes i 35 ml o-eddikesyreester til 80°C, der inddampes fra methylenchlorid-ether, og der opnås 3 g triazolodiazepin med smp. 114-115°C.

Forbindelsen kan også tilvejebringes fra thion ved hjælp af eddikesyrehydrazid.

10 Fra 6,1 g af methylesteren tilvejebringer man efter forsøbning i alkoholisk vandig kalilud 5,7-5,8 g af den frie carboxylsyre med smp. 196-198°C.

#### Eksempel 2

15 2-[4-(2-chlorphenyl-9-cyclopropyl-6H-thieno[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl)-ethan-1-carboxylsyremorpholid.

Idet man går ud fra 15 g 2-[4-(2-chlorphenyl)-9-cyclopropyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-ethan-1-carboxylsyre, smp. 227-230°C, kan man ved hjælp af dicyclohexylcarbodiimid og morpholin ved fremgangsmåde ifølge eksempel 1 tilvejebringe forbindelsen i overskriften.

Udbytte: 15,0 g (86,5 % teoretisk), smp. 159-160°C.

25

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>); δ = 0,96-1,40 (4m, Cyclopropyl -CH<sub>2</sub>-), 1,93-2,28 (1m, Cyclopropyl) 2,64 (2t, CH<sub>2</sub>-CO-), 3,15 (2t, CH<sub>2</sub>), 3,31-3,77 (8m, Morpholin), 4,91 (2s, CH<sub>2</sub> - 7 - Ring) 6,44 (1s, Thiophen), 7,22-7,60 (4m, Aryl)

30

Udgangsforbindelsen fremstiller man som følger:

38 g (0,1 mol) 7-(2-carbomethoxyethyl)-5-o-chlorphenylthieno-1,4-diazepin-2-thion (sammenlign eksempel 1) med smp. 185-186°C koges med 11 g cyclopropylcarboxylsyrehydrazid i 50 ml dioxan 1 time under tilbagesvaling. Efter inddampning var der efter udrivning med ether 30 g

røde krystaller med smp. 148-150°C, som man ophedede i 1 liter toluen og i nærværelse af 140 g kiselgel i 4 timer under vandudskillelse. Derefter køler man af, suger bort og ekstraherer triazoloforbindelsen med varm methanol. Som remanens fra ekstraktionen var der 24 g sej olie tilbage, som man forsæber ved 1 times kogning med 250 ml 2 n alkoholisk kalilud. Efter sædvanlig videre forarbejdning kan man opnå 15-18 g af carbonsyren, som direkte kan overføres til amidet.

10

## Eksempel 3

[4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-carboxylsyremorpholid.

36 g (0,1 mol) af den tilsvarende carboxylsyre (K.H. Weber et al, DE-OS nr. 25 03 235, 29.7.1976, S.14) med smp. 302°C omsættes ifølge eksempel 1 med 10 g morpholin under nærværelse af dicyclohexylcarbodiimid i dimethylformamid. Man tilvejebringer 38 g (89 % teoretisk) sej olie.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>); δ = 2,75 (3s, CH<sub>3</sub>), 3,71 (8s, Morphinol), 4,97 (2s CH<sub>2</sub> - 7 - Ring) 6,83 (1s, Thiophen) 7,26-7,64 (4m, Aryl)

Når man går ud fra 2-amino-3-(2-chlorbenzoyl)-thiophen-5-carbonsyre (O. Hromatka, Monatsh. Chem. 164, 973 (1973)) tilvejebringer man via det tilsvarende syrechlorid morpholidet med smp. 206-208°C. Dette lader sig ifølge fremgangsmåden i eksempel 1 også overføre til titelforbindelsen.

30

## Eksempel 4

[4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-carboxylsyreamid.

3,7 g (0,01 mol) af den tilsvarende carboxylsyremethylester (K.H. Weber et al, DE-OS nr. 25 03 235, 29.7.1976, S. 14) smp. 230-232°C, opløses i 100 ml methanol, og der

tilledes under omrøring ved stuetemperatur ammoniak til mætning. Derefter rører man yderligere 2 dage ved 20-25°C, bortdamper opløsningsmiddel og chromatograferer over SiO<sub>2</sub> (udludning med methylenchlorid/methanol 9:1).

5 Udbytte: 3,5 g (98 % teoretisk), smp. 300°C (destruktion).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>); δ = 2,66 (3s, CH<sub>3</sub>), 4,85 (2s, CH<sub>2</sub>), 7,50 (1s; Thiophen), 7,52 (4H, Aryl), 7,65 og 8,25 (2s, NH<sub>2</sub>)

10

#### Eksempel 5

2-[4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo-[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-ethan-1-carboxylsyre-diethylamid.

15

3,87 g (0,01 mol) af den tilsvarende carboxylsyre (se eksempel 1) udrøres i 50 ml methylenchlorid med 1 ml ren thionylchlorid 2 timer ved 30-35°C. Derefter tilsætter man under isafkøling 8 ml diethylamin og rører yderligere 30 minutter. Saltet vaskes med vand, fasen, der indeholder methylenchlorid, tørres, inddampes delvis og chromatograferes med rensning som formål over SiO<sub>2</sub> (udludningsmiddel methylenchlorid med 4 % methanol). Man tilvejebringer 1,8-2,0 g sej olie.

20

25

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>); δ = 1,09 og 1,12 (2 x 3 t, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) 2,52 (2t CH<sub>2</sub>-CO), 2,72 (3s, CH<sub>3</sub>), 3,03 - 3,56 (6m, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> og CH<sub>2</sub>), 4,90 (2s, CH<sub>2</sub> - 7 - Ring), 6,44 (1s, Thiophen), 7,25 - 7,55 (4m Aryl).

30

#### Eksempel 6

[4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo-[4,3-2][1,4]diazepin-2-yl]-methancarboxylsyre-morpholid.

35

20 g (0,054 mol) [4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-

methancarboxylsyre, 500 ml tetrahydrofuran og 10 g 1,1'-  
 carbonyldiimidazol sammenrøres i 1 time ved stuetempe-  
 ratur, herefter er opløsningen klar og der omsættes med  
 0,06 mol (5,2 g) morpholin. Efter omrøring natten over  
 5 ved stuetemperatur, inddampning, optagelse i methylen-  
 chlorid, vask med natriumbicarbonat-opløsning, filtre-  
 ring over en SiO<sub>2</sub>-søjle kan man ved omkrystallisation  
 fra eddikeester tilvejebringe 9,4 g af titelforbindelsen  
 med smp. 143-144°C.

10

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,74 (3s, CH<sub>3</sub>), 3,36 - 3,82  
 (8 m, Morpholin), 3,88 (2s, CH<sub>2</sub>-CO), 4,97 (2s,  
 CH<sub>2</sub>-7-Ring), 6,51 (1s, Thiophen), 7,25 - 7,60 (4m, Aryl).

15

Carboxylsyren er tilgængelig ved følgende frem-  
 gangsmåde:

Ud fra malonsyrediethylester og bromacetaldehyd-  
 acetal fremstiller man ifølge litteraturen dicarbethoxy-  
 propionaldehyd (Kp<sub>0,01</sub>: 92-95°C), der analogt til frem-  
 gangsmåden i eksempel 1 med chlorcyanoacetophenon og  
 svovl kan omdannes til det tilsvarende 2-aminobenzoyl-  
 thiophen. Forsæbning, decarboxylering og forestering  
 med methanol/svovlsyre giver 2-amino-3-(o-chlorbenzoyl)-  
 25 5-(carbomethoxy-methyl)-thiophen. Bromacetylering, ami-  
 nering og ringslutning fører til den tilsvarende dia-  
 zepinon med smp. 180-182°C. Den herudfra tilvejebragte  
 thion smelter ved 184-185°C. Behandling af thionen med  
 hydrazin og påfølgende omsætning med orthoeddikesyreester  
 30 fører til triazolothienomethancarboxylsyremethylester med smp.  
 139-141°C. Påfølgende forsæbning med alkoholisk vandig  
 kalilud giver den frie carboxylsyre med smp. 257-259°C.

## Eksempel 7

3-[4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-  
 triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]propan-1-carboxyl-  
 syremorpholid.

5           Analogt til eksempel 6 omsætter man 10 g (0,025  
 mol) 3-[4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6-H-thieno[3,2-f]-  
 [1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-propan-1-  
 carboxylsyre i tetrahydrofuran med morpholin og 1,1'-car-  
 bonyldiimidazol, og der opnås efter chromatografisk  
 10 rensning 10,5 g (89 % teoretisk) af en fast sej farveløs  
 olie.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,00 (2m,  $\text{CH}_2$ ), 2,37 (2m,  
 $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2,71 (3s,  $\text{CH}_3$ ), 2,87 (2m,  $\text{CH}_2$ ), 3,26 - 3,83  
 15 (8m, Morpholin), 4,94 (2s,  $\text{CH}_2$ -7-Ring), 6,41 (1s,  
 Thiophen), 7,24 - 7,61 (4m, Aryl).

Udgangsmaterialet tilvejebragtes ved følgende  
 fremgangsmåde:

20           Ud fra cyclohexanon kan man ved fremgangsmåde  
 kendt i litteraturen (L. Claisen, Ber. dtsh. chem. Ges.  
 40, 3907) fremstille enoletteren, som man underkaster  
 en ozonolyse (V. Schmid, P. Grafen, Liebigs Ann. Chem.  
 656, 97 (1962)). Herved tilvejebringes 5-formylvaleria-  
 25 nesyre-methylester, der som allerede beskrevet kan omsæt-  
 tes til 2-amino-benzoyl-thiophen-2-propancarboxylsyremethyl-  
 ester. Det heraf tilvejebragte thiophendiazepinon smel-  
 ter ved 152-153°C. Den videre omsætning med phosphor-  
 pentasulfid analog til eksempel 1 f giver thionen med  
 30 smp. 176-178°C. Omsætning med hydrazin og reaktion med  
 orthoeddikesyreester ifølge eksempel 1 fører til den  
 tilsvarende ester, der forsæbes med alkoholisk kalilud  
 til carboxylsyre med smp. 257-259°C.

## Eksempel 8

4-[4-(2-chlorphenyl-9-methyl-6-H-thieno[3,2-f][1,2,4]-  
 triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-butan-1-carboxylsyre-  
 morpholid.

5           15 g (0,036 mol) 4-[4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-  
 6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo-[4,3-a][1,4]diazepin-  
 2-yl]-butan-1-carboxylsyre giver analog til eksempel 1  
 med morpholin og dicyclohexylcarbodiimid i dimethylfor-  
 mamid som opløsningsmiddel titelforbindelsen som en lyse-  
 10 gul sej olie (udbytte: 13 g, 75 % teoretisk).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1,72 (4m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 2,87  
 (2m,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2,71 (3s,  $\text{CH}_3$ ), 2,83 (2m,  $\text{CH}_2$ ),  
 3,30 - 3,77 (8m, Morpholin), 4,93 (2s,  $\text{CH}_2$ -7-Ring), 6,41  
 15 (1s, Thiophen), 7,21 - 7,58 (4m, Aryl).

Carboxylsyren fremstilles ud fra handelsvaren  
 cycloheptanon analog til eksempel 7 via det tilsvarende  
 aldehyd med  $Kp_{15}$ : 115-120°C, thienotriazolo-1,4-diaze-  
 20 pin-2-butancarboxylsyremethylesteren med smp. 119-121°C  
 og forsæbning; den smelter ved 133-134°C.

## Eksempel 9

2-[9-brom-4-(2-chlorphenyl-6-H-thieno[3,2-f][1,2,4]-  
 25 triazolo-[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-ethan-1-carboxylsyre-  
 morpholid.

4,4 g (0,001 mol) 2-[4-(2-chlorphenyl)-6-H-  
 thieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-  
 yl]-ethan-1-carboxylsyremorpholid med smp. 188-189°C (sam-  
 30 menlign eksempel 19) opløses i 44 ml chloroform, der  
 tilsættes 2 ml pyridin og 0,7 ml brom og omrøres ved  
 stuetemperatur natten over. Den lysebrune reaktionsop-  
 løsning vaskes med natriumbicarbonat/vand, den organiske  
 fase tørres, og mængden af opløsningsmiddel formindskes;  
 35 ved tilsætning af ether tilvejebringer man 3,1 g (60 %  
 teoretisk) af titelforbindelsen som klare gråbrune kry-

staller, der smelter ved 181-182°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,66 (2t, CH<sub>2</sub>CO), 3,17 (2t, CH<sub>2</sub>), 3,31 - 3,75 (8m, Morpholin), 4,95 (2s, CH<sub>2</sub>),  
5 6,46 (1s, Thiophen), 7,30 - 7,55 (4m, Aryl)

#### Eksempel 10

2-[4-(2-chlorphenyl)-9-methoxy-6-H-thieno[3,2-f][1,2,4]-  
10 triazolo-[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-ethan-1-carboxylsyre-  
morpholid.

2,6 g (0,5 mmol) af 9-bromforbindelsen ifølge  
eksempel 9 udrøres i 1 time ved 50-60°C med en opløs-  
ning af 3,7 g KOH i 400 ml methanol. Efter afdampning  
af methanolen omsættes remanensen med isvand og ekstra-  
15 heres med methylenchlorid. Den organiske fase tørres,  
og opløsningsmidlet indampes i vakuum. Den tilbage-  
blevne remanens omkrystalliseres over eddikeester,  
hvorved man tilvejebringer 1,8 g (76 % teoretisk) af  
titelforbindelsen med smp. 163-164°C.

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,62 (2t, CH<sub>2</sub>), 3,11 (2t, CH<sub>2</sub>), 3,32 - 3,77 (8m, Morpholino), 4,27 (3s, CH<sub>3</sub>), 4,88 (2s, CH<sub>2</sub>), 6,36 (1s, Thiophen), 7,36 (4s, Aryl).

25

#### Eksempel 11

8-[4-(2-chlorphenyl)-9-cyclopropyl-6H-thieno[3,2-f]-  
[1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-n-octan-1-  
carboxylsyremorpholid.

30 4,63 g (0,01 mol) af den tilsvarende carboxylsyre  
overføres ved en fremgangsmåde analog til eksempel 1  
ved hjælp af cyclohexylcarbodiimid til amidet.

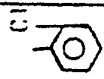
Man tilvejebringer 4,4 g (84,6 % teoretisk) sej  
olie.



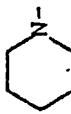
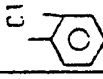


35 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,12-1,14 (12m, (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>), 2,72 (3s, CH<sub>3</sub>), 2,68 (2t, CH<sub>2</sub>-CO), 3,15 (2t, CH<sub>2</sub>), 3,31-3,78 (8m, Morpholin), 4,90 (2s, CH<sub>2</sub>), 6,42 (1s, Thiophen), 7,25-7,60 (4m, Aryl)


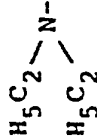

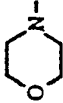


Udgangsmaterialet for carboxylsyren er 9-formylnonan-carboxylsyremethylester med  $K_p_{005}$  101-104°C, som man kan fremstille ifølge R.A. Volkmann et al, J. Org. Chem. 48, 1767 (1983).


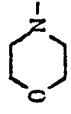


- 5 Ifølge de ovenfor beskrevne metoder fremstillede man yderligere følgende forbindelser:





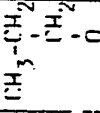




Eksem- pel nr.	R <sub>1</sub>	-N <sup>R<sub>2</sub></sup> R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n	Smp. °C	Spektrum
12	CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$		2	166-167	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ = 2,50 (2t, CH <sub>2</sub> -CO), 2,70 (3s, CH <sub>3</sub> ), 2,79 (3d, CH <sub>3</sub> N), 3,31 (2t, CH <sub>2</sub> ), 4,85 (2s, CH <sub>2</sub> ), 5,85 (1q, NH), 6,45 (1s, Thiophen), 7,25 - 7,57 (4m, Aryl)
13	CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{HC} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{c} \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	"	2	olie	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1,11 (6d (CH <sub>3</sub> )-Isoprop.), 2,45 (2t, CH <sub>2</sub> CO), 2,68 (3s, CH <sub>3</sub> ), 3,12 (2t, CH <sub>2</sub> ), 4,08 (1m CH-Isoprop.), 4,91 (2s, CH <sub>2</sub> ), 5,48 (1d, NHCO), 6,45 (1s, Thiophen), 7,22 - 7,57 (4m, Aryl)
14	CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	"	2	157-158	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ = 2,63 (2t, CH <sub>2</sub> -CO), 2,71 (3s, CH <sub>3</sub> ), 2,97 (6s, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3,13 (2t, CH <sub>2</sub> ), 4,14 (2s, CH <sub>2</sub> ), 6,44 (1s, Thiophen), 7,28 - 7,57 (4m, Aryl)

Exsem- pel nr.	R <sub>1</sub>	$\begin{matrix} R_2 \\ \diagup \\ \text{--N} \\ \diagdown \\ R_3 \end{matrix}$	R <sub>4</sub>	n	Smp. °C	Spektrum
15	CH <sub>3</sub>			2	167-168	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1,64 - 2,20 (4m, Pyrrazol), 2,57 (2t, CH <sub>2</sub> -CO), 2,70 (3s, CH <sub>3</sub> ), 3,14 (2t, CH <sub>2</sub> ), 3,24 - 3,57 (4m, Pyrrazol), 4,41 (2s, CH <sub>2</sub> ), 6,42 (1s, Thiophen), 7,26 - 7,52 (4m, Aryl)
16	CH <sub>3</sub>			2	143-145	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1,33 - 1,77 (6m, Piperidin), 2,62 (2t, CH <sub>2</sub> -CO), 2,71 (3s, CH <sub>3</sub> ), 3,13 (2t, CH <sub>2</sub> ), 3,35, 3,55 (4m, Piperidin), 4,93 (2s, CH <sub>2</sub> ), 6,42 (1s, Thiophen), 7,24 - 7,57 (4m, Aryl)
17	CH <sub>3</sub>			2	olie	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ = 2,32 (3s, NCH <sub>3</sub> ), 2,39 (4t, Piperazin), 2,65 (2t, CH <sub>2</sub> -CO), 2,73 (3s, CH <sub>3</sub> ), 3,16, 3,46 (4t, Piperazin), 3,65 (2t, CH <sub>2</sub> ), 4,95 (2s, CH <sub>2</sub> ), 6,45 (1s, Thiophen), 7,29 - 7,58 (4m, Aryl)

Eksem- pel nr.	R <sub>1</sub>	-N- R <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n	Smp. °C	Spektrum
18				2	olie	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ = 0,93 - 1,35 (10m, Cyclopropyl, C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ), 1,93 - 2,26 (1m, CH-Cyclopropyl), 2,62 (2t, CH <sub>2</sub> CO), 3,00 - 3,53 (6m, C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> und CH <sub>2</sub> ), 4,91 (2s, CH <sub>2</sub> ), 6,46 (1s, Thiophen), 7,24 - 7,57 (4m, Aryl)
19	H			2	188-190	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ = 2,63 (2t, CH <sub>2</sub> -CO), 3,14 (2t, CH <sub>2</sub> ), 3,32 - 3,67 (8m, Morpholin), 5,03 (2s, CH <sub>2</sub> ), 6,42 (1s, Thiophen), 7,25 - 7,42 (4m, Aryl), 8,46 (1s, Triazol)
20	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>		1	202-204	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ = 2,70 (3s, CH <sub>3</sub> ), 3,75 (2s, CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> ), 4,90 (2s, CH <sub>2</sub> -7-Ring), 5,54 - 6,48 (2m, NH <sub>2</sub> ), 6,53 (1s, Thiophen), 7,18 - 7,56 (4m, Aryl).

Eksem- pel nr.	R <sub>1</sub>	-N <sup>R<sub>2</sub></sup> R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n	Smp. °C	Spektrum
21	CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{N} \\   \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$		2	olie	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ = 2,16 (2s, OH), 2,69 (3s, CH <sub>3</sub> ), 2,79 (2t, CH <sub>2</sub> CO), 3,15 (2t, CH <sub>2</sub> ), 3,53 - 3,77 (8m, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH, 4,90 (2s, CH <sub>2</sub> -7-Ring), 6,45 (1s, Thiophen), 7,22 - 7,63 (4m, Aryl).
22	CH <sub>3</sub>			2	180-181	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ = 2,70 (2t, CH <sub>2</sub> ), 2,70 (3s, CH <sub>3</sub> ), 3,22 (2t, CH <sub>2</sub> ), 3,36 - 3,80 (8m, Morpholin), 4,85 (2s, CH <sub>2</sub> ), 6,73 (1s, Thiophen), 7,24 - 7,72 (5m, Aryl)
23	CH <sub>3</sub>	$\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{-N-}$		2	olie	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ = 3,50 (1s, OH), 2,54 (2t, CH <sub>2</sub> CO), 2,65 (3s, CH <sub>3</sub> ), 3,11 (2t, CH <sub>2</sub> ), 3,30 (2m, NCH <sub>2</sub> ), 3,65 (2t, OCH <sub>2</sub> ), 4,06 (2s, CH <sub>2</sub> ), 6,44 (1s, Thiophen), 6,88 (1t, NH-CO), 7,25 - 7,55 (4m, Aryl)

Eksempel nr.	R <sub>1</sub>	-N <sub>2</sub> R <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n	Smp. °C	Spektrum
24	CH <sub>2</sub> Cl			2	163-165	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ = 2,64 (2t, CH <sub>2</sub> CO), 3,16 (2t, CH <sub>2</sub> ), 3,28 - 3,70 (8m, Morpholin), 4,94 (4s, CH <sub>2</sub> Cl u CH <sub>2</sub> -7-Ring) 6,41 (1s, Thiophen), 7,17 - 7,53 (4m, Aryl).
25	CH <sub>2</sub> Br			2	olie	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ = 2,58 (2t, CH <sub>2</sub> CO), 3,11 (2t, CH <sub>2</sub> ), 3,22 - 3,74 (8m, Morpholin), (2s, CH <sub>2</sub> Br), 4,98 (2s, CH <sub>2</sub> -7-Ring), (1s, Thiophen), 7,21 - 7,71 (4m, Aryl)
26				2	olie	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.09 (3t, J=7Hz, CH <sub>3</sub> ), 1,95 (2m, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 2.63 (2t, J=7Hz, CH <sub>2</sub> CO), 3,15 (2t, J=7Hz, CH <sub>2</sub> -thiophen), 3,31-3,74 (8m, morpholin), 4.60 (2t, J=6Hz, O-CH <sub>2</sub> ), 4.90 (2s, CH <sub>2</sub> -7-ring), 6.39 (1s, thiophen), 7.39 (4s, aryl).



Fremstilling:

Det virksomme middel udrides med 0,5 g cremegrundlag, og resten af grundlaget tilsættes efterhånden i portioner på 1,0 g og sammenarbejdes med en pistil. Man tilvejebringer en creme med 0,5 % indhold. For-  
 5 delingen af det virksomme middel i grundlaget kontrolleres optisk under mikroskop.

4. Ampulopløsning

10 Sammensætning:

- a) 2-[4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno-  
 [3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-  
 2-yl]-ethan-1-carboxylsyremorpholid 1,0 mg  
 Natriumchlorid 45,0 mg  
 15 Vand til injektion ad 5,0 ml
- b) 2-[4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno-  
 [3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-  
 2-yl]-ethan-1-carboxylsyremorpholid 5,0 mg  
 20 Natriumchlorid 45,0 mg  
 Vand til injektion ad 5,0 ml
- c) 2-[4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno-  
 [3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-  
 2-yl]-ethan-1-carboxylsyremorpholid 1,0 mg  
 25 Natriumchlorid 9,0 mg  
 Vand til injektion ad 1,0 ml

Fremstilling:

30 Det virksomme middel opløses i vand ved sit eget pH, og der tilsættes natriumchlorid som isotonmiddel. Den tilvejebragte opløsning filtreres pyrogenfrit, og filtratet fyldes under aseptiske betingelser på ampuller, der derefter steriliseres og smeltes til.  
 35 Ampullerne indeholder 1 mg, 5 mg og 1 mg virksomt middel.

5. Suppositorier

Hver suppositorie indeholder:

	2-[4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno-	
	[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-	
5	2-yl]-ethan-1-carboxylsyremorpholid	1,0 dele
	Kakaosmør, smp. 36-37°C	1200,0 "
	Carnaubavoks	5,0 "

Fremstilling:

10 Kakaosmør og carnaubavoks smeltes sammen. Man til-  
sætter det virksomme middel ved 45°C og rører, ind-  
til der er opnået fuldstændig dispersion.  
Blandingen hældes i forme af passende størrelse, og  
indholdet indpakkes på passende vis.

15

6. Opløsninger til inhalation

Sammensætning:

	a) 2-[4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno-	
	[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-	
20	2-yl]-ethan-1-carboxylsyremorpholid	500 mg
	Na-EDTA	50 mg
	Benzalkoniumchlorid	25 mg
	Natriumchlorid	880 mg
	Destilleret vand	ad 100 ml

25

Fremstilling:

I 96 % af vandmængden opløser man efter hinanden  
Na-EDTA, benzalkoniumchlorid, natriumchlorid og  
virksomt middel til opløsningen er klar og fylder op  
30 med resten af vandet. Opløsningen fyldes i 20 ml  
dråbeflasker. En dosis (20 dråber, 1 ml) indeholder  
5 mg virksomt middel.



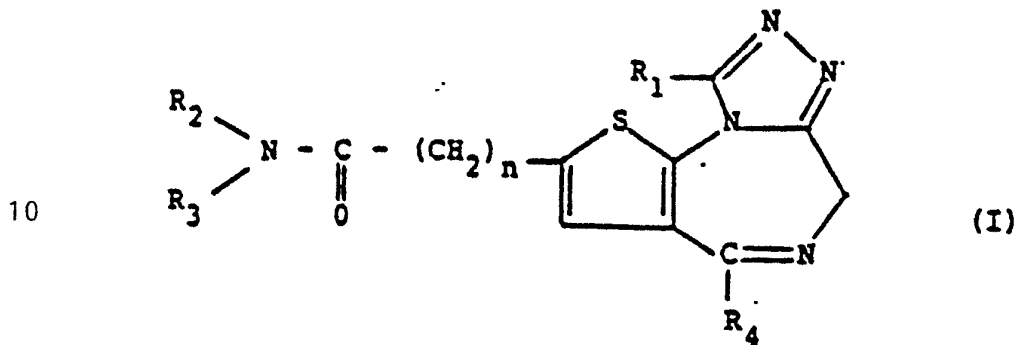
- b) 2-[4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno-  
[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-  
2-yl]-ethan-1-carboxylsyremorpholid 500 mg  
Natriumchlorid 820 mg  
5 Destilleret vand ad 100 ml

Fremstilling:

- 10 I 96 % af vandmængden opløses efter hinanden det  
virksomme middel og natriumchlorid, der fyldes op  
med resten af vandet, og opløsningen fyldes i en  
enkeltdåsebeholder (4 ml). Opløsningen indeholder  
20 mg virksomt middel.

## P A T E N T K R A V

1. Thieno-triazolo-1,4-diazepino-2-carboxylsyre-  
amider, k e n d e t e g n e t ved, at de besidder den  
5 almene formel:



hvor

- 15  $R_1$  er hydrogen, en uforgrenet eller forgrenet alkyl-  
gruppe med 1-4 carbonatomer, som kan være sub-  
stitueret med halogen eller hydroxy, cyclopropyl,  
alkoxy med 1-3 carbonatomer eller halogen;
- 20  $R_2$  og  $R_3$ , der kan være ens eller forskellige, er hydro-  
gen, en uforgrenet eller forgrenet alkyl- eller  
hydroxyalkylrest med 1-4 carbonatomer, eller  $R_2$   
og  $R_3$  danner sammen med nitrogenatomet en 5, 6,  
eller 7-leddet ring, der eventuelt som yderlige-  
re heteroatom kan indeholde et -N-, -O-, eller
- 25 -S-atom, og hvor det andet nitrogenatom kan være  
substitueret med en alkylgruppe med 1-4 carbon-  
atomer;
- $R_4$  er phenyl, hvor phenylringen kan være substitueret  
i 2-stillingen med halogen; og
- 30  $n$  er et af tallene 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8.

2. Thieno-triazolo-1,4-diazepino-2-carboxylsyre-  
amider med den almene formel (I) ifølge krav 1, hvor  $R_1$ ,  
 $R_2$  og  $R_3$  har den ovennævnte betydning, k e n d e t e g -  
n e t ved, at  $R_4$  er phenyl, 2-chlorphenyl eller 2-brom-  
35 phenyl, og  $n$  er et af tallene 1, 2 eller 3.

3. Thieno-triazolo-1,4-diazepino-2-carboxylsyre-  
amider med den almene formel (I) ifølge krav 1, k e n -  
d e t e g n e t ved, at

- 5  $R_1$  er hydrogen, en uforgrenet eller forgrenet alkyl-  
gruppe med 1-4 carbonatomer, cyclopropyl, metho-  
xy, chlor eller brom;  
 $R_2$  og  $R_3$  er hydrogen, methyl, ethyl, hydroxyethyl,  
eller tilsammen med et nitrogenatom morpholin;  
 $R_4$  er 2-chlorphenyl eller 2-bromphenyl; og  
10  $n$  er 2.

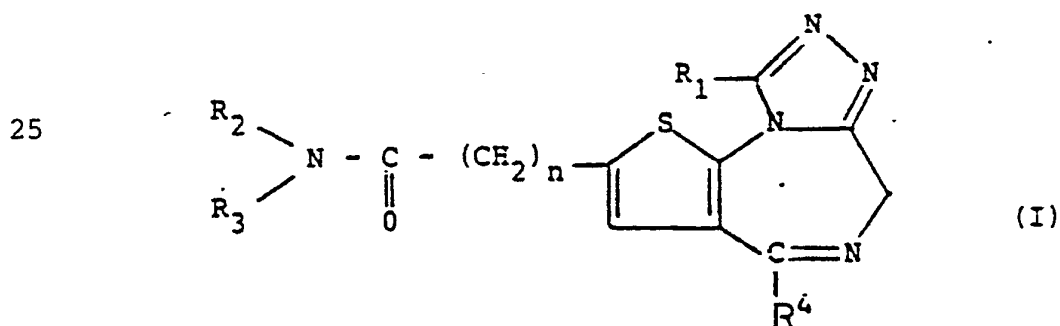
4. Forbindelserne:

2-[4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-  
triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-ethan-1-carboxylsyre-  
morpholid;

15 og

2-[4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-  
triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-yl]-ethan-1-carboxylsyre-  
diethylamid.

5. Fremgangsmåde til fremstilling af thieno-  
20 triazolo-1,4-diazepino-2-carboxylsyreamider med den almene  
formel:



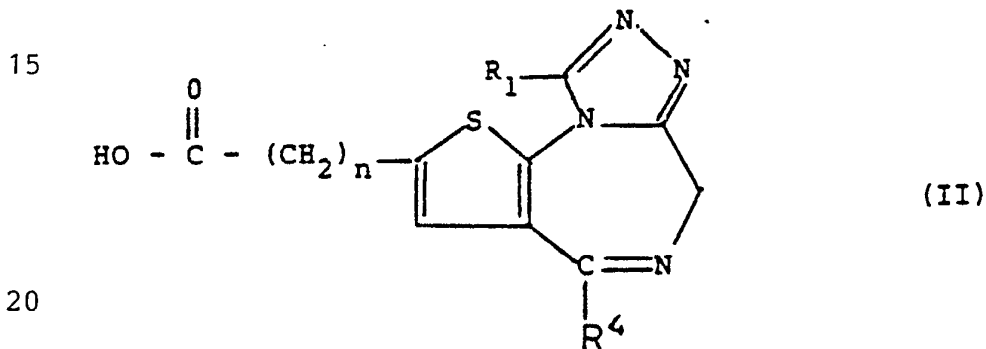
hvor

- $R_1$  er hydrogen, en uforgrenet eller forgrenet alkyl-  
gruppe med 1-4 carbonatomer, som kan være sub-  
stitueret med halogen eller hydroxy, cyclopropyl,  
35 alkoxy med 1-3 carbonatomer eller halogen;  
 $R_2$  og  $R_3$ , der kan være ens eller forskellige, er hydro-  
gen, en uforgrenet eller forgrenet alkyl- eller

hydroxyalkylrest med 1-4 carbonatomer, eller  $R_2$   
 og  $R_3$  danner sammen med nitrogenatomet en 5, 6,  
 eller 7-leddet ring, der eventuelt som yderligere  
 heteroatom kan indeholde et -N-, -O-, eller -S-  
 5 atom, og hvor det andet nitrogenatom kan være  
 substitueret med en alkylgruppe med 1-4 carbon-  
 atomer;

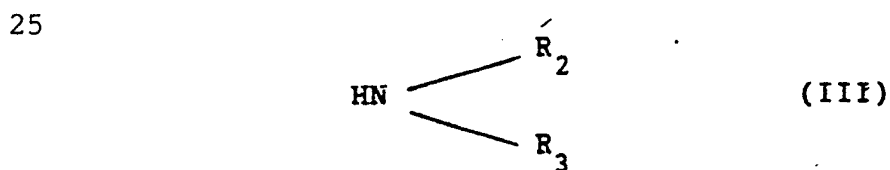
$R_4$  er phenyl, hvor phenylringen kan være substitueret  
 i 2-stillingen med halogen; og

10  $n$  er et af tallene 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,  
 k e n d e t e g n e t ved, at en tilsvarende 2-carbo-  
 xylsyre med den almene formel:



hvor  $R_1$  og  $R_4$  har den angivne betydning,

a) omsættes med en amin med den almene formel:



30 hvor  $R_2$  og  $R_3$  har den angivne betydning, eller

b) på sædvanlig måde omdannes til et syrehalogenid  
 eller et syreanhydrid som derefter omsættes med  
 den ønskede amin med formlen (III).

6. Farmaceutiske præparater k e n d e t e g -  
n e t ved, at de i forbindelse med sædvanlige hjælpe-  
og/eller bærestoffer som virksomme midler indeholder  
forbindelser med den almene formel (I).

5           7. Forbindelser ifølge krav 1 med den almene for-  
mel (I) til anvendelse ved fremstilling af lægemidler  
med PAF-antagonistisk virkning.