



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 495/14
A 61 K 31/55

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

PATENTSCHRIFT A5

11

641 462

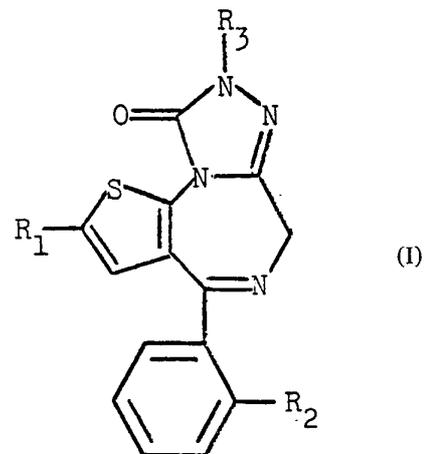
21	Gesuchsnummer:	1949/78	73	Inhaber:	C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim a.Rh. (DE)
22	Anmeldungsdatum:	22.02.1978	72	Erfinder:	Dr. Karl-Heinz Weber, Gau-Algesheim (DE) Dr. Adolf Langbein, Ingelheim a.Rh. (DE) Dr. Erich Lehr, Waldalgesheim (DE) Dr. Karin Böke, Ingelheim a.Rh. (DE) Dr. Franz Josef Kuhn, Bingen 13 (DE)
30	Priorität(en):	25.02.1977 DE 2708121	74	Vertreter:	Brühwiler & Co., Zürich
24	Patent erteilt:	29.02.1984			
45	Patentschrift veröffentlicht:	29.02.1984			

54 Triazolo-thieno-diazepin-1-one, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

57 Die Verbindungen der Formel I sind neu. Sie werden hergestellt, indem man die entsprechenden 1-Alkoxy-Verbindungen schonend hydrolysiert und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in 2-Stellung alkyliert bzw. hydroxyalkyliert.

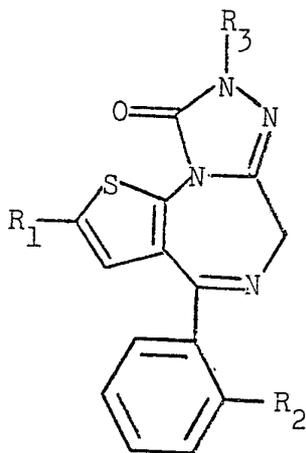
Die Substituenten in der Formel I haben die im Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen.

Die neuen Verbindungen sind bei sehr geringer Toxizität anxiolytisch, antikonvulsiv und sedierend wirksam.



PATENTANSPRÜCHE

1. Triazolo-thieno-diazepin-1-one der Formel I



in der

R₁ ein Chlor-, Brom- oder Jodatom;

R₂ Wasserstoff oder ein Halogenatom; und

R₃ Wasserstoff oder eine niedere Alkyl- oder Hydroxyalkyl-

gruppe

bedeuten, sowie die Alkalimetallsalze solcher Endprodukte,

in denen R₃ Wasserstoff bedeutet.

2. 8-Brom-6-(o-chlorphenyl)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno-[2,3-e]1,4-diazepin-1-on als Verbindung nach Patentanspruch 1.

3. 8-Chlor-6-(o-chlorphenyl)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno-[2,3-e]1,4-diazepin-1-on als Verbindung nach Patentanspruch 1.

4. 8-Brom-6-(o-bromphenyl)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]1,4-diazepin-1-on als Verbindung nach Patentanspruch 1.

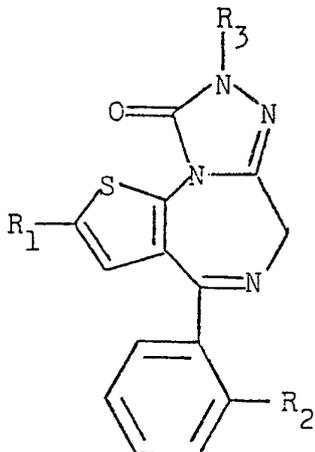
5. 8-Jod-6-(o-chlorphenyl)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno-[2,3-e]1,4-diazepin-1-on als Verbindung nach Patentanspruch 1.

6. 8-Chlor-6-phenyl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]1,4-diazepin-1-on als Verbindung nach Patentanspruch 1.

7. 8-Brom-6-(o-chlorphenyl)-2-methyl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]1,4-diazepin-1-on als Verbindung nach Patentanspruch 1.

8. 8-Brom-6-(o-chlorphenyl)-2-[β-hydroxyäthyl]-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]1,4-diazepin-1-on als Verbindung nach Patentanspruch 1.

9. Verfahren zur Herstellung von Triazolo-thieno-diazepin-1-onen der Formel Ia



in der

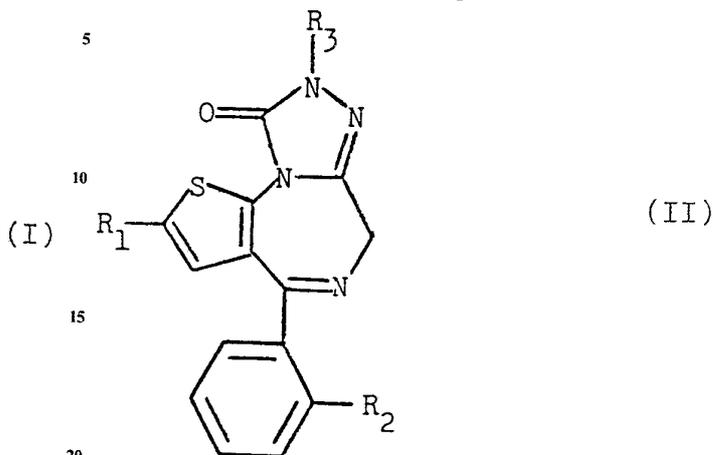
R₁ ein Chlor-, Brom- oder Jodatom;

R₂ Wasserstoff oder ein Halogenatom; und

2

R₃ Wasserstoff

bedeuten, sowie deren Alkalimetallsalze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II



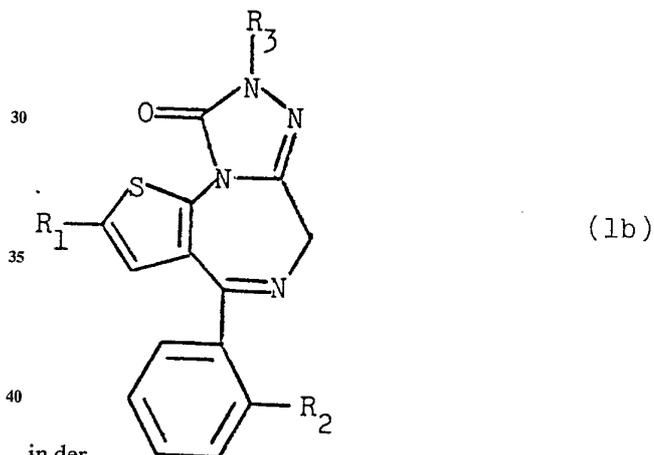
20

in der Alk eine niedere Alkylgruppe bedeutet, der schon-

enden Hydrolyse unterwirft und die erhaltene Verbindung

gegebenenfalls in ein Alkalimetallsalz überführt.

10. Verfahren zur Herstellung von Triazolo-thieno-diazepin-1-onen der Formel Ib



in der

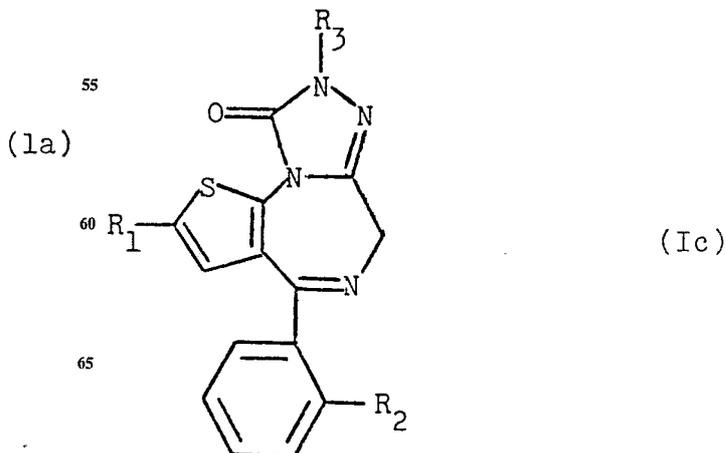
R₁ ein Chlor-, Brom- oder Jodatom;

R₂ Wasserstoff oder ein Halogenatom; und

R₃ eine niedere Alkylgruppe

bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine nach dem Verfahren nach Patentanspruch 9 erhaltene Verbindung der Formel Ia, in der R₃ Wasserstoff bedeutet, in 2-Stellung entsprechend alkyliert.

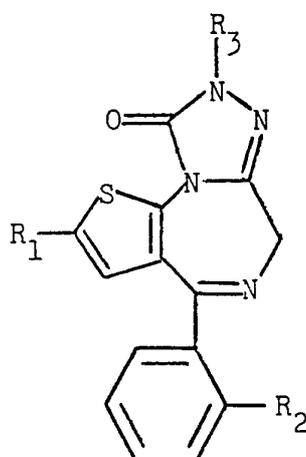
11. Verfahren zur Herstellung von Triazolo-thieno-diazepin-1-onen der Formel Ic



in der
 R_1 ein Chlor-, Brom- oder Jodatom;
 R_2 Wasserstoff oder ein Halogenatom; und
 R_3 eine niedere Hydroxyalkylgruppe
 bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine nach dem
 Verfahren nach Patentanspruch 9 erhaltene Verbindung der
 Formel Ia, in der R_3 Wasserstoff bedeutet, in 2-Stellung ent-
 sprechend hydroxyalkyliert.

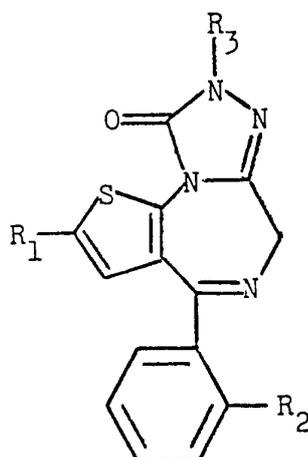
12. Pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend
 mindestens eine Verbindung nach Patentanspruch 1, in
 Kombination mit Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

Die Erfindung betrifft Triazolo-thieno-diazepin-1-one der
 Formel I



in der
 R_1 ein Chlor-, Brom- oder Jodatom;
 R_2 Wasserstoff oder ein Halogenatom; und
 R_3 Wasserstoff oder eine niedere Alkyl- oder Hydroxyalkyl-
 gruppe
 bedeuten, sowie die Alkalimetallsalze solcher Endprodukte,
 in denen R_3 Wasserstoff bedeutet, Verfahren zu ihrer Herstel-
 lung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Die Verbindungen der Formel I umfassen die Verbin-
 dungen der Formeln Ia, Ib und Ic in den Patentansprüchen.
 Man kann die neuen Endprodukte erhalten durch scho-
 nende Hydrolyse einer 1-Alkoxy-Verbindung der Formel II



in der Alk eine niedere Alkylgruppe bedeutet.

Die Hydrolyse erfolgt im allgemeinen in saurem Medium,
 vorzugsweise unter Verwendung einer Halogenwasserstoff-
 säure, in der Regel bei Temperaturen zwischen Raumtempe-
 ratur und der Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches,
 vorzugsweise bei Rückflusstemperatur. Die Verbindungen
 der Formel II können dabei in Lösungsmitteln, wie niederen
 Alkoholen oder anderen organischen Lösungsmitteln, die die
 Reaktion nicht beeinflussen, gelöst werden; die Hydrolyse ist
 jedoch auch ohne Zusatz eines Lösungsmittels durchführbar.

Es werden gute Ausbeuten erzielt.

Ein Endprodukt der Formel I, in dem R_3 Wasserstoff
 bedeutet, lässt sich z.B. durch Behandlung mit Natriumhy-
 drid, Natriumamid oder Natriumalkoholaten in Tetrahydro-
 furan, Dioxan oder einem niederen Alkohol, leicht in das
 entsprechende Alkalisalz überführen; durch Umsetzung mit
 einem üblichen Alkylierungsmittel, wie einem Alkylhalo-
 genid, einem Dialkylsulfat oder -tosylat oder - zur Herstel-
 lung von Hydroxyalkylverbindungen - mit einem Epoxid
 erhält man die entsprechende N-Alkyl- bzw. N-Hydroxy-
 alkyl-Verbindung (R_3 = niederes Alkyl oder Hydroxyalkyl).

Die Ausgangsstoffe der Formel II sind literaturbekannt;
 sie können z.B. erhalten werden nach der in der DE-AS
 24 35 041 angeführten Methode durch Halogenierung eines
 in 1-Stellung unsubstituierten Thienotriazolobenzodiazepins
 und Austausch des Halogenatoms gegen eine Alkoxygruppe.

Die Verbindungen der Formel I weisen wertvolle therapeu-
 tische Eigenschaften auf. Sie haben sich in pharmakologi-
 schen Tests bei ausserordentlich geringer Toxizität als anxiol-
 ytisch, antikonvulsiv und sedierend wirksam und bekannten
 Triazolo-thieno-diazepinen als überlegen erwiesen.

Beispielsweise wurde für das 8-Brom-6-(o-chlorphenyl)-
 4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]1,4-diazepin-1-on in den
 bezeichneten Tests die nachstehend aufgeführten Werte
 erhalten:

Verbindung	Pentetrazol antagonismus Maus ED ₅₀ mg/kg	Pentetrazol antagonismus Ratte ED ₅₀ mg/kg	Konfliktsi- tuation DT ₁₀ mg/kg	LD ₅₀ Ratte mg/kg	LD ₅₀ Maus mg/kg
8-Brom-6- (o-chlorphenyl) 4H-s-triazolo [3,4-c]thieno[2,3- e]1,4-diazepin- 1-on	0,37	1,9	1,25	> 2000	

Zu den Tests wurden Albino-Mäuse (NMRI) von 20 bis
 25 g Körpergewicht bzw. Albino-Ratten (FW49) von 140 bis
 200 g Körpergewicht verwendet. Die Testsubstanzen wurden
 in Olivenöl suspendiert und in allen Fällen mittels Schlund-
 sonde in den Magen gebracht.

1. Pentetrazolantagonismus:

Dosis, bei welcher die letale Wirkung von 125 mg/kg Pen-
 tylentetrazol, das 1 Stunde nach Gabe der Testsubstanz
 intraperitoneal verabreicht wird, bei 50% der Tiere aufge-
 hoben wird (M. I. Gluckmann, Curr. Ther. Res. 7, 721 [1965]).

2. Konfliktsituation (Inhibition of Passive avoidance):

Dosis, bei der die Tiere, die sich in einer Konfliktsituation
 befinden, zehnmal einen Knopf drücken, um eine Futterpille
 zu erhalten, obgleich ein gleichzeitig eingeschaltetes Signal
 anzeigt, dass zusammen mit der Futterpille eine Bestrafung in
 Form eines elektrischen Schlages erfolgt (J. Geller, Arch. Int.
 Pharmacodyn., 149, 243 [1964]).

3. LD₅₀:

Dosis, die von 50% der Tiere überlebt wird (Litchfield und Wilcoxon, J. Pharmacol. Exptl. Therap. 96, 99 [1949]).

Die angegebenen Werte wurden in allen Tests graphisch ermittelt. Die Einzeldosis der erfindungsgemässen Substanzen liegt im allgemeinen bei 0,1 bis 50, vorzugsweise 0,5 bis 25 mg (oral) und 5 bis 150 mg als Tagesdosis.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemässen Wirkstoffen zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxypolymethylen, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummiarabikum, Talk, Titan-dioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemässen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können ausserdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Äthylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Äthylendiamintetraessigsäure hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatine-kapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol bzw. dessen Derivaten, herstellen.

Beispiele für die Herstellung der erfindungsgemässen Wirkstoffe:

Beispiel 1

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

12,3 g = 0,03 Mol 8-Brom-6-(o-chlorphenyl)-1-methoxy-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]1,4-diazepin werden in 300 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure 2 Stunden unter Rückfluss gekocht, anschliessend mit 500 ml Wasser verdünnt und nach dem Abkühlen die Kristalle abgesaugt. Sie werden in Methylenchlorid aufgenommen; die Lösung mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung in einer Ausbeute von 10 g = 85% d. The.vom F. 235-238°C.

Analog zum im Beispiel 1 beschriebenen Verfahren erhält man die folgenden Verbindungen:

Beispiel	Verbindung	F°C
2	8-Chlor-6-(o-chlorphenyl)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]1,4-diazepin-1-on	219-222
3	8-Brom-6-(o-bromphenyl)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]1,4-diazepin-1-on	212-214
4	8-Jod-6-(o-chlorphenyl)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]1,4-diazepin-1-on	215-217
5	8-Chlor-6-phenyl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]1,4-diazepin-1-on	170-172

Beispiel 6

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

2 g = 0,005 Mol 8-Brom-6-(o-chlorphenyl)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]1,4-diazepin-1-on (vgl. Beispiel 1) werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und allmählich mit 250 mg einer 50%igen Natriumhydriddispersion versetzt. Nach etwa einstündigem Rühren fällt das Natriumsalz aus. Man versetzt es mit 3 ml Methyljodid und rührt 2 Stunden bei 60°C. Das Reaktionsgemisch wird i.V. eingedampft, der Rückstand mit Wasser verdünnt und die Titelverbindung mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen chromatographiert man über SiO₂ und erhält schliesslich 1,2 g = 60% d. Th. der Titelverbindung vom F. 136-137°C.

Beispiel 7

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

2 g = 0,005 Mol 8-Brom-6-(o-chlorphenyl)-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e]1,4-diazepin-1-on werden in 50 ml 95%igem Methanol gelöst und nach Zugabe von 0,1 ml Triton B und 5 ml Äthylenoxyd 1 Woche bei Raumtemperatur stehen gelassen. Man dampft i.V. ein, nimmt den Rückstand in Methylenchlorid auf und chromatographiert über eine SiO₂-Säule. Eluiert wird mit Methylenchlorid, dem man 2% Methanol zusetzt.

Man erhält 0,7 g = 34% d. Th. der Titelverbindung vom F. 112-115°C.