



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLAGGNINGSSKRIFT

86851

C (45) Patenti on myöntynyt
Patentti- ja rekisterihallitus 10.10.1989

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 495/14

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	860296
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	22.01.86
(24) Alkuperäinen - Löpdag	22.01.86
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	26.07.86
(44) Nähtävöksiannan ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.07.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
	25.01.85 DE 3502392 P

(71) Hakija - Sökande

1. Boehringer Ingelheim KG, 6507 Ingelheim am Rhein, BRD, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Weber, Karl-Heinz, Kaiser-Karl-Strasse 11, 6535 Gau-Algesheim, BRD, (DE)
2. Walther, Gerhard, Pfarrer-Heberer-Strasse 37, 653 Bingen/Rhein, BRD, (DE)
3. Harreus, Albrecht, Sandstrasse 1, 6507 Ingelheim/Rhein, BRD, (DE)
4. Casals-Stenzel, Jorge, Sertoriusring 295, 6500 Mainz 21, BRD, (DE)
5. Muacevic, Gobjki, In der Dörrwiese 13, 6507 Ingelheim/Rhein, BRD, (DE)
6. Tröger, Wolfgang, St. Jakobus-Strasse 25, 6534 Stromberg, BRD, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: Leitzinger Oy

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

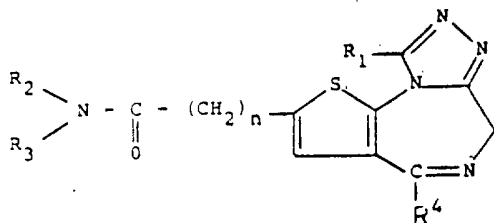
Menetelmä valmistaa farmaseuttisesti vaikuttavia
tieno-triatzolo-1,4-diatsepino-2-karboksylihapoamideja
Förfarande för framställning av farmaceutiskt verksamma
tieno-triatzolo-1,4-diazepino-2-karboxylsyraamider

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 68837 (C 07D 495/14)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena ovat uudet yleiskaavan
1 mukaiset tieno-triatzolo-1,4-diatsepino-
2-karboksylihapoamidit



(I)

Uppfinningen avser nya tieno-triazolo-1,4-
diazepino-2-karboxylsyraamider med den allmän-
na formeln I, där grupperna R_1 , R_2 , R_3 , R_4 och
 n har den i beskrivningen nämnda betydelsen.
De nya föreningarna finner användning vid be-
handling av patologiska tillstånd och sjukdo-
mar, där PAF (Plättchen Aktivierender Faktor)
är delaktig.

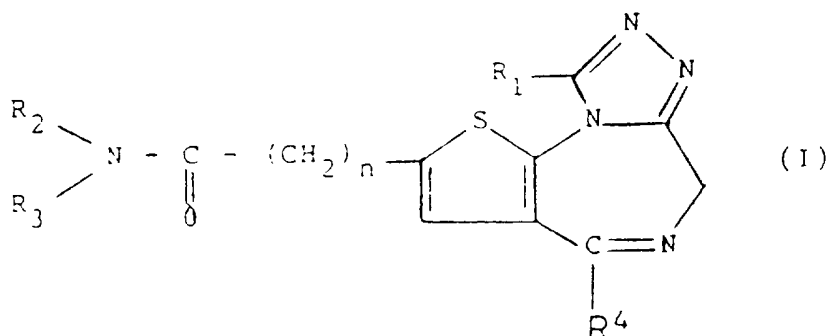
jossa

ryhmillä R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja n on kuvauksessa
mainittu merkitys.

Sanalla yhdisteillä on käyttöä hoidettaessa
patologisia tiloja ja sairauksia, joissa
PAF (Plättchen Aktivierender Faktor) on
osallisena.

Menetelmä valmistaa farmaseuttisesti vaikuttavia tieno-triat-solo-1,4-diatsepino-2-karboksyylihappoamideja - Förfarande för framställning av framceutiskt verksamma tieno-triatzolo-1,4-diazepino-2-karboxylsyraamider

Keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa farmaseuttisesti vaikuttavia tieno-triat-solo-1,4-diatsepino-2-karboksyylihappoamideja, joiden kaava (I) on



jossa

R_2 on vety, 1-4 hiiliatominen suoraketjuinen tai haarautunut alkyyliryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla tai hydroksilla, syklopropyyli, 1-3 hiiliatominen alkoksi, halogeeni;

R_1 ja R_3 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat vety, 1-4 hiiliatominen suoraketjuinen tai haarautunut alkyyliryhmä tai hydroksialkyyliryhmä tai molemmat ryhmät R_2 ja R_3 yhdessä typpiätomien kanssa merkitsee 5-, 6- tai 7-rengasta, joka mahdollisesti sisältää lisäheteroatomina typpi-, happi- tai rikkiätomien ja jolloin toinen typpiätomien mahdollisesti voi olla substituoitu 1-4 hiiliatomisella alkyyliryhmällä;

R_4 on fenyyli, jolloin fenyylirengas voi olla substituoitu 2- tai 2- ja 6-asemassa metyyllillä, halogeenilla, nitrolla tai trifluorimetyyllillä ja

n on kokonaisluku 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 tai 8.

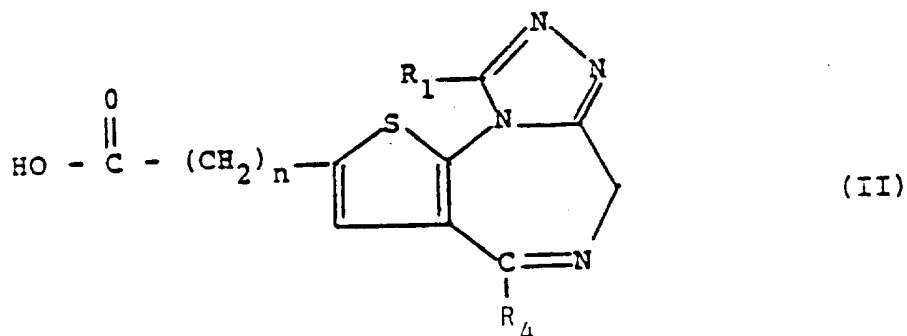
Ellei toisin ole mainittu, tarkoittaa halogeeni fluori-, kloori-, bromi- tai jodihalogeeniatomia.

Parhaana pidetään yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa n on luku 0, 1, 2, erityisesti sellaisia, joissa n = 2.

Parhaina pidettyjä alkyyliryhmiä ovat metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli ja tert.-butyyli.

Keksintö käsittää edelleen menetelmät, joilla valmistetaan uusia yhdisteitä ja farmaseuttisia seoksia, jotka sisältävät näitä yhdisteitä tehoaineina.

Uudet yhdisteet voidaan saada tavalliseen tapaan vastaavista kaavan II mukaisista karboksyylihapoista



jossa ryhmät R_1 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, esimerkiksi

- a) saattamalla reagoimaan halutun aminiin kanssa karbodiimidin tai karbonyylidi-imidatsolin läsnäollessa,
- b) muuntamalla vapaa happo happohalogenidiksi tai happoanhydridiksi ja sen jälkeen saattamalla reagoimaan halutun amiinin kanssa.

Vapaan hapon reaktio amiinin kanssa tapahtuu karbodiimidin, esimerkiksi sykloheksyylikarbodiimidin tai karbonyylidi-imidatsolin läsnäollessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa jne., lämpötiloissa välillä 0°C ja reaktioseoksen kiehumispiste.

Amiinin ja happohalogenidin tai happoanhydridin välisessä

reaktiossa amiini saatetaan reagoimaan inertissä liuottimessa, esimerkiksi dimetyyliformamidissa, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa tai sopivassa hiilivedyissä, kuten bentseenissä tai tolueenissa lämpötiloissa välillä huoneen lämpötila ja reaktioseoksen kiehumispiste happohalogenidin tai happoanhydridin kanssa, jolloin mahdollisesti lisätään happoa sitovaa ainetta, kuten natriumkarbonaattia, natriumbikarbonaattia tai tertiääristä orgaanista emästä, esimerkiksi pyridiiniä tai trietyyliamiinia.

Jos kyseessä oleva amiini on neste, voi reaktio tapahtua myös amiinin ylimäärässä ilman lisättyä liuotinta.

Happohalogenidi tai happoanhydridi saadaan vapaasta haposta tavalliseen tapaan, esimerkiksi saattamalla happo reagoimaan tionyylihalogenidin kanssa tai saattamalla hapon alkalisuola reagoimaan asetyylikloridin tai kloorimuurahaishappokloridin kanssa.

Edellä kuvatuilla menetelmillä voidaan saada esimerkiksi seuraavat lopputuotteet:

2-/4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-
karboksyylihappomorfolidi

2-/4-(2-kloorifenyyli)-9-syklopropyyli-6H-tieno/3,2-f/-
/1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-
karboksyylihappomorfolidi

/4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-karboksyyli-
happomorfolidi

/4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-karboksyylihappoamidi

2-/4-(2-kloorifenylyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
 triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-
 karboksyylihappo-dietyyliamidi

8-/4-(2-kloorifenylyli)-9-syklopropyyli-6H-tieno/3,2-f/-
 /1,2,4/-triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-n-oktaani-1-
 karboksyylihappo-morfolidi

2-/4-(2-kloorifenylyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
 triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-karboksyy-
 lihappo-N,N-di-(2-hydroksietyyli)amidi

2-/4-(2-kloorifenylyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
 triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-karboksyyli-
 happometyyliamidi

2-/4-(2-kloorifenylyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
 triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-karboksyyli-
 happo-isopropyyliamidi

2-/4-(2-kloorifenylyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
 triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-karboksyyli-
 happo-dimetyyliamidi

2-/4-(2-kloorifenylyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
 triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-karboksyy-
 lihappo-N'-metyyli-piperatsidi

2-/4-(2-kloorifenylyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
 triatsolo/4,3-a//1,4-diatsepin-2-yyli/-etaani-1-karboksyy-
 lihappo-pyrrolididi

2-/4-(2-kloorifenylyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
 triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-karboksyy-
 lihappopiperididi

2-/4-(2-kloorifenylyli)-9-syklopropyyli-6H-tieno/3,2-f/-
/1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-
karboksyylihappodietyyliamidi

2-/4-(2-kloorifenylyli)-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo-
/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-karboksyylihappo-
morfolidi

2-/4-(2-kloorifenylyli)-9-bromi-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-karboksyy-
lihappomorfolidi

2-/4-(2-kloorifenylyli)-9-metoksi-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
triatsolo/4,3-a//1,4-diatsepin-2-yyli/-etaani-1-karboksyy-
lihappo-morfolidi;

2-/4-fenylyli-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo-
/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-karboksyyli-
happomorfolidi;

2-/4-(2-nitrofenylyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-kar-
boksyylihappomorfolidi;

2-/4-(2-metyylifenylyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-karbok-
syylihappomorfolidi;

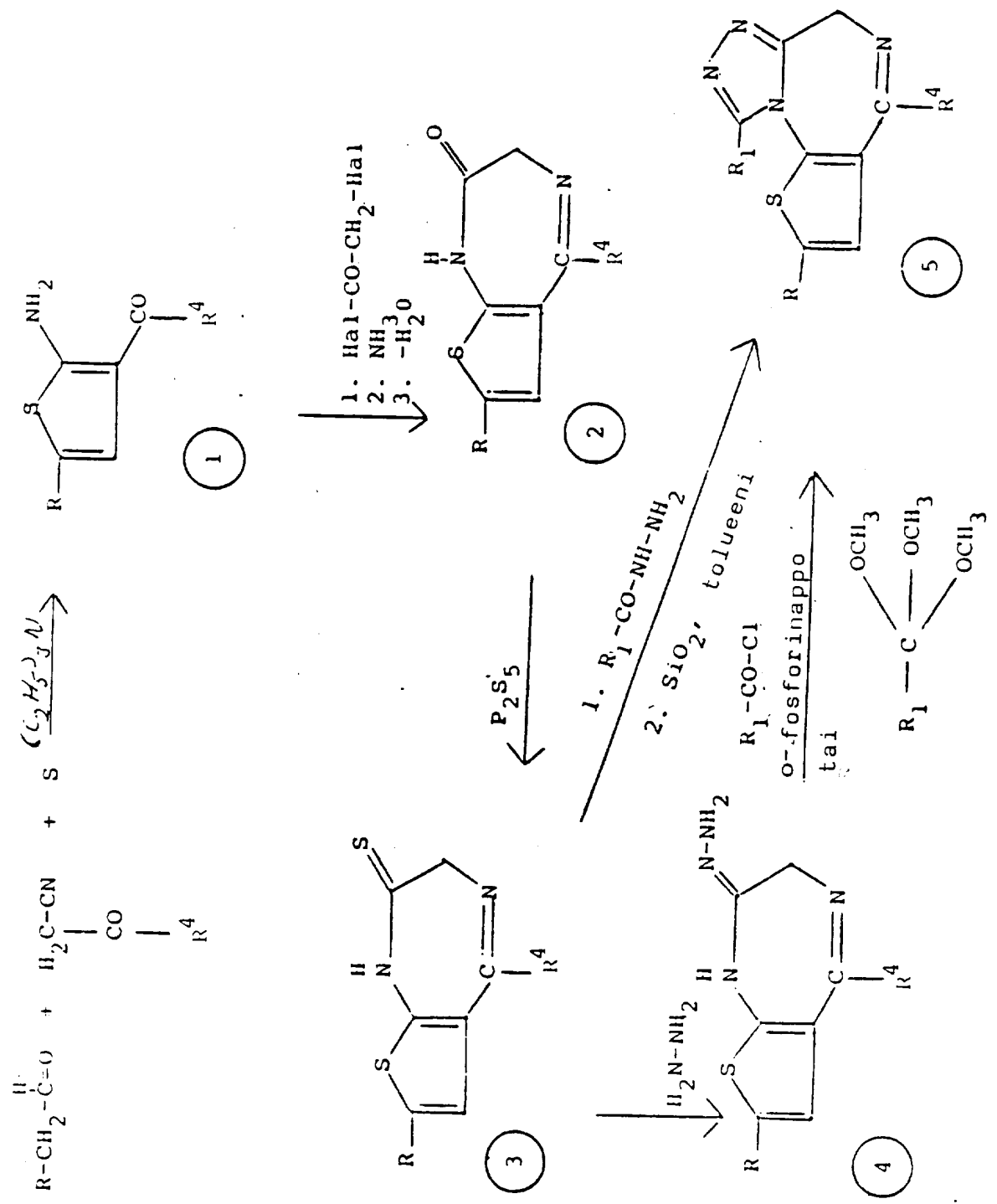
2-/4-(2-trifluorimetyylifenylyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f/-
/1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-
karboksyylihappomorfolidi;

2-/4-(2-kloorifenylyli)-9-metoksi-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-karbok-
syylihappodietyyliamidi;

2-/4-(2-kloorifenyyli)-9-metoksi-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-karbok-
syylihappopiperidi;

2-/4-(2-kloorifenyyli)-9-metoksi-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-karbok-
syylihappo-N'-metyylipiperatsidi

Suurin osa yleiskaavan II mukaisista lähtöaineista on
uusia yhdisteitä. Ne saadaan seuraavan reaktiokaavion
mukaisesti lähtemällä vastaavista aldehydeistä.



R = Alkyylikarboksyylihappometyyli- tai -etyyliesteri
 tai alkyylidikarboksyylihappometyyli- tai -etyyliesteri,
 jossa on 1 - 8 hiiliatomia alkyyliketjussa

Jos käytetään dikarboksyylihappoesteriä, toinen karboksyyli-ryhmistä lohkeaa pois aminoketonivaiheessa saippuoinnin jälkeen.

Kun R_1 = vety, lähdetään joko yhdisteestä (3), joka saatetaan reagoimaan muurahaishappohydratsidin kanssa yhdisteeksi (5), tai o-muurahaishappoesterin annetaan vaikuttaa kaavan (4) mukaiseen yhdisteeseen.

Kun R_1 = kloori tai bromi, valmistetaan ensin yhdiste, jossa R_1 = vety, ja tämä saatetaan reagoimaan kloorin tai bromin kanssa pyridiinissä.

l-metoksyihdiste saadaan edellä mainitusta kloori- tai bromiyhdisteestä saattamalla reagoimaan natriummetylaatin kanssa.

Yhdisteet, joissa n on 0, saadaan yhdisteistä, joissa karboksyyli-ryhmä on l-asemassa, kuten on kuvattu patenttijulkaisussa DOS 2503235; tämä vapaa happo saatetaan reagoimaan edelleen edellä kuvatulla tavalla.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on PAF-antagonistinen vaikutus.

PAF (Plättchen Aktivierender Faktor) on tunnetusti asetyyli-glyseryyli-eetterifosforyyli-koliini (AGEPC)-fosfolipidi, joka on tehokas lipidien väliteaine ja jota vapautuu eläinten ja ihmisten proinflammatoorisista soluista. Tällaisia soluja ovat pääasiallisesti basofiiliset ja neutrofiiliset granulocytyt, makrofaagit (verestä ja kudoksesta) sekä trombosyytit, jotka ottavat osaa tulehdusreaktioihin.

PAF-tekijällä on farmakologisessa kokeessa bronkokonstriktiivinen, verenpainetta alentava, trombosyyttien kasau-

tumista laukaiseva sekä proinflammatorinen vaikutus.

PAF:aan nämä kokeellisesti osoitettavat vaikutukset viittaavat suoraan tai epäsuoraan tämän väliteaineen mahdollisiin funktioihin anafylaksiassa Asthma bronchiale-taudin patofysiologiassa ja yleensä tulehdussissa.

PAF-antagonisteja tarvitaan toisaalta tämän väliteaineen muiden patofysiologisten funktioiden selvittämiseen eläimillä ja ihmisillä ja toisaalta sellaisten patologisten tilojen ja sairauksien hoitamiseen, joihin PAF osallistuu. PAF-antagonistien indikaatioista ovat esimerkkejä trakeo-bronkiaalipuun tulehdusprosessit (akuutti ja krooninen bronkiitti, Asthma bronchiale) tai munuaisen tulehdusprosessit (glomerulonefriitti), anafylaktiset tilat, allergiat ja tulehdukset limakalvojen ja ihon alueella (esimerkiksi psoriasis), kuten sepsis, endotoksiinien tai palovammojen aiheuttamat snokkitilat.

Yksittäisten bentsodiatsepiinien PAF-antagonistinen vaikutus on tunnettu (vrt. E. Kornecki et al., Science 226, 1454 - 1456 (1984)). Nämä trankvillantteina tai hypnootikoina sopivat ja kaupalliset yhdisteet eivät monissa tapauksissa kuitenkaan sovi käytettäväksi terapiassa PAF-antagonisteina niiden selvän ZNS-vaikutuksen vuoksi. Keksinnön mukaisilla yhdisteillä sitä vastoin ZNS-vaikutusta ei ole, kun taas PAF-antagonistinen vaikutus on jopa 50 kertaa suurempi kuin tunnetuilla bentsodiatsepiineilla.

Seuraavassa on annettu farmakologiset tutkimustulokset:

Farmakologiset tutkimustulokset

Eräiden kaavan I mukaisten yhdisteiden PAF-antagonistisen tehokkuuden tutkimuksessa käytettiin verihiutaleiden

kasautumisen estovaikutusta in vitro ja PAF-peräisen bronkokonstriktion vastavaikutusta narkotisoituilla marsuilla, verenpaineen alenemista narkotisoituilla rotilla ja ihon rohtumista rotilla. Tämän lisäksi näistä yhdisteistä tutkittiin mahdolliset sivuvaikutukset keskushermostojärjestelmään. Samoin määritettiin akuutin toksisuuden mittana toimiva LD₅₀.

1. In vitro tutkimukset: Verihiutaleiden kasautumisen estovaikutus

Aineiden PAF-antagonistisen vaikutuksen määrittämistä varten käytettiin PAF-indusoitua ihmisen trombosyyttien kasautumista in vitro. Trombosyyttejä runsaasti sisältävän plasman (TRP) saamiseksi otetaan verta puristamattomasta laskimosta muoviruiskun avulla, jossa on 3,8-prosenttista natriumsitraattiliuosta. Natriumsitraattiliuoksen ja veren välinen suhde on 1:9. Varovaisen sekoittamisen jälkeen sentrifugoidaan sitraattivertaa 20 minuuttia 150 x g (1200 kierr./min.). Trombosyyttien kasautuminen mitataan Bron'in ja Cross'in kehittämällä menetelmällä (G.V.R. Born ja M.J. Cross, J. Physiol. 168, 178 (1963)), jolloin TRP-plasmaa lisätään koko ajan sekoittaen kasautumisen laukaisevaa PAF-tekijää.

Tutkittava aine lisätään kulloinkin 2 - 3 minuuttia ennen kasautumisen laukaisemista 10 µl. Liuottimina käytetään joko tislattua vettä, etanolia ja/tai dime-tyylisulfoksidia. Kontrollieriin laitetaan vastaavat tilavuudet tätä liuotinta. Lähtöabsorption rekisteröinnin jälkeen (2 - 3 minuuttia) indusoidaan kasautuminen PAF-tekijällä (5×10^{-8} M).

Aineen vaikutuksen arvioimista varten käytetään ensimmäisen kasautumisaallon maksimia. PAF-faktorilla indusoidun maksimaalisen absorptiionopeuden kanssa (= maksimaalinen

kasautuminen x 100 %) tutkitaan kulloinkin samanaikaisesti rinnakkaiserässä (= kontrollierä kaksikanavaisen aggregaatiolaitteen toisessa kanavassa) jokainen testierä (toinen kanava) ja käytetään tätä 100 % arvona.

Testiaineen vaikutuksen alaisena aikaansaadulle kasautumiselle annetaan arvoksi 100 % -.

Jokaisen tutkittavan aineen PAF-indusoitua trombosyyttien kasautumista estävä vaikutus tutkitaan konsentraatioissa 10^{-3} - 10^{-8} M pistonäytteiden määrän ollessa kulloinkin $n = 4$. Tämän jälkeen muodostetaan konsentraatio-vaikutuskäyrä kolmen konsentraation avulla ja lasketaan IK_{50} (konsentraatiossa, jossa kasautumisen estovaikutus on 50 %). Yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden IK -arvot ovat välillä 0,17 ja 1,5 μ m. Tällöin erityisen edullisia yhdisteitä ovat 2-/4-(2-kloorifenylyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-karboksyylilihappodietyyliamidi ja 2-/4-(2-kloorifenylyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepino-2-yyli-etaani-1-karboksyylihappomorfolidi, joiden IK_{50} -arvot ovat vastaavasti 0,7 ja 0,17.

2. In vivo tutkimukset

2.1. PAF-faktorilla aiheutetun bronkokonstriktion vastavaikutus narkotisoiduilla marsuilla

Spontaanisti hengittävät 300 - 450 g painavat urosmarsut esikäsitellään 1 tunti ennen PAF-faktorin i.v. infuusioita (30 ng/(kg x min.)) testattavalla aineella tai kontrollina toimivalla väliteaineella. Sen jälkeen koe-eläimet anestoisoidaan intraperitoneaalisesti 2 mg/kg uretaanilla, minkä jälkeen kanyloidaan Vena jugularis, Arteria carotis ja Trachea. PAF-infusio indusoi kontrollieläimillä voimakkaan, kestävän bronkokonstriktion, joka mitataan

sisäänhengityksen tilavuutena, complianssina ja resistanssina ja myös verenpaineen laskuna. Kuolema tapahtuu noin 7 - 10 minuutin kuluttua. Kuvatuilla PAF-antagonisteilla voidaan estää nämä vaikutukset hengitykseen ja verenpaineeseen sekä kuoleman tapahtumiseen. Tähän tarvittavat annokset liikkuvat välillä 0,5 ja 5 mg/kg p.o. ja 0,5 - 1,0 mg/kg i.v.

2.2. PAF-faktorilla aiheutetun verenpaineen laskun vastavaikutus narkotisoituilla rotilla

Normaaliverenpaineiset, 200 - 250 g painavat Wistar-urosratat anestetisoidaan intraperitoneaalisesti 2 mg/kg uretaanilla. Arteria carotis ja Vena jugularis kanyloidaan. Intravenöösi PAF-infuusio (30 ng/(kg x min.)) indusoi kontrollieläimissä voimakkaan, kestävän verenpaineen laskun. Tämä voidaan estää annoksesta riippuvalla tavalla injisoimalla intravenöösisti (kumulatiivinen antamistapa) kuvattuja yhdisteitähän annosalueella 0,01 - 0,5 mg/kg. Myös yhdisteen oraali tai intravenöösi antaminen ennen PAF-infusion alkua voi estää annoksesta riippuvalla tavalla edellä mainitun PAF-infusion verenpainetta alentavan vaikutuksen.

2.3. PAF-indusoidun ihon rohtuman vastavaikutus rotilla (modifikaatio: P.P. Koelzer ja K.H. Wehr, *Arzneim.-Forsch.* 8, 181 (1958)).

PAF-tekijän intrakutaani injisointi indusoi ihon rohtumisen, joka on ilmaus PAF-peräisestä verisuonten permeabiliteetin kasvamisesta.

Wistar-urosrottien, joiden paino on 250 ± 20 g, vatsapeite ajetaan (lyhyeksi). Tämän jälkeen injisoidaan eläinten häntälaskimoon 1 ml/kg 1-prosenttista tryptaanisini-liuosta. Keskiviivaan (linea alba) nähden symmetrisesti injisoidaan kolmeen kohtaan noin 1,5 cm etäisyydelle intrakutaanisti

fysiologista keittosuolaliuosta tai PAF-liuosta (12,5 - 25,0 ng/paikka 0,1 ml:ssa). Keittosuolaliuoksen injisointikohdassa ei esiinny mitään reaktiota, kun taas PAF aiheuttaa ihoreaktion (rohtuman), jonka intensiivisyydeltään erilainen, PAF-annoksesta riippuva siniseksi värjäytyminen tekee näkyväksi. Tämä PAF-faktorin indusoima ihoreaktio voitiin estää antamalla samanaikaisesti intrakutaanisti kuvattuja yhdisteitä 0,5 - 5 ug/kohta (0,1 ml:ssa) tai esikäsittelemällä intravenöösisti annoksilla 0,2 - 3 mg/kg.

5. Vaikutukset keskushermostojärjestelmään

Yleisesti tiedetään, että rakennetyypiltään tällaiset aineet aiheuttavat keskushermostossa vaikutuksia, jotka kuitenkin eivät ole toivottuja yhdisteellä, jolla on PAF-antagonistinen vaikutus. Sen vuoksi kuvatuista yhdisteistä tutkittiin niiden hypnogeeneen ja kouristustenvastainen vaikutus sekä niiden vaikutus liikkumiseen. Mahdollinen hypnoottinen vaikutus tutkittiin 400 - 450 g painavilla marsuilla. Näiden aineiden annokset, jotka olivat aina 200 mg/kg p.o. asti, eivät kyenneet aiheuttamaan näillä eläimillä hypnoottista tai sedatiivista vaikutusta.

Kouristustenvastaisen vaikutuksen tutkimuksessa voidaan käyttää pentetratsoli-antagonismia hiirillä (paino 20 - 25 g) (M. I. Gluckmann, Current Therapeutic Research, 7:721, 1965). Näiden yhdisteiden annoksilla (1 tunti ennen pentetratsolia), jotka olivat aina 100 mg/kg p.o. asti, ei tässä testissä ollut mitään vaikutusta pentetratsolin (125 mg/kg i.p., LD 100) aiheuttamaan kuolleisuuteen.

Hiirten (paino 20 - 25 g) yöliikkuvuuteen (Lokomotion) kohdistuva vaikutus voidaan tutkia valo-verkkohäkissä. Tällöin mitataan valonsäteen katkeamisten lukumäärä.

Edellä mainittujen yhdisteiden annoksilla, jotka olivat 300 mg/kg p.o. asti, ei ollut mitään aktiivisuutta.

4. Akuutti toksisuus hiirillä

Tutkituilla yhdisteillä oli keskimääräinen tappava annos (LD₅₀) oraalin antamistavan jälkeen välillä 3 ja 4 g/kg. LD₅₀-arvot intravenöösien antamisen jälkeen liikkuivat välillä 400 ja 700 mg/kg.

Uudet yleiskaavan I mukaiset yhdisteet voidaan antaa lämminverisille eläimille paikallisesti, oraalisesti, parenteraalisesti tai inhaloimalla. Yhdisteet ovat tällöin aktiivisina ainesosina tavanomaisissa antomuodoissa, esimerkiksi seoksissa, jotka muodostuvat oleellisesti inertistä farmaseuttisesta kantajasta, esimerkiksi tableteissa, lääkerakeissa, kapseleissa, oblaateissa, jauheissa, liuoksissa, suspensioissa, inhalatioaerosoleissa, salvoissa, emulsioissa, siirapeissa, lääkepuikoissa jne. Keksinnön mukaisten yhdisteiden tehokas annos on oraaliossa käytössä välillä 1 ja 50, parhaiten välillä 3 ja 20 mg/annos, intravenöösissä tai intramuskulaarisessa käytössä välillä 0,01 ja 50, parhaiten välillä 0,1 ja 10 mg per annos. Inhaloinnissa käytetään liuoksia, jotka sisältävät 0,01 - 1,0, parhaiten 0,1 - 0,5 % tehoainetta.

Vertailukoheet

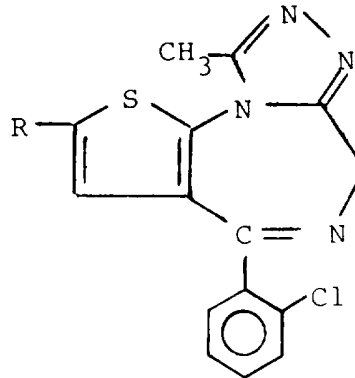
Hakemuksessamme kuvatuilla yhdisteillä olemme ensimmäisinä osoittaneet, että ditasepiiniyhdisteryhmä myös toimii Paf-antagonistina. Tämän tyyppisiä yhdisteitä on tähän saakka pidetty rahoittavina aineina ja unilääkkeinä (esim. tuote Brotizolam). Emme ainoastaan ole osoittaneet näille hakemuksessamme kuvatuille yhdisteille täysin uutta vaikutusalueita, vaan myös huomattavaa on, että näillä yhdisteillä ei esiinny tunnettujen tieno-diatsepiinien seditoivaa vaikutusta vaikkakin kysymyksessä on rakenteellisesti pienet erot - ero löytyy happoamidifunktiosta. Oheisessa taulukossa I on esitetty kek-

sinnön mukaan valmistettujen yhdisteiden sekä tunnettujen yhdisteiden Paf-antagonistinen vaikutus. Taulukossa I ilmenee, että yhdistellä on samantapainen vaikutus, mutta keksinnön mukaisesta yhdisteestä puuttuu, kuten sanottua, ei-toivottu rahoittava vaikutus. Taulukosta II ilmenee vertailukokeiden tulokset, joissa kokeissa on verrattu keksinnön mukaan valmistettujen yhdisteiden ja tunnetun tieno-diatsepiinin seditoivaa eli rahoittavaa vaikutusta flunitrakepami-kokeessa. Tulokset osoittavat selvästi, että keksinnön mukaan saadulla yhdisteellä ei esiinny Paf-antagonistille ei-toivottua seditoivaa vaikutusta.

Taulukko I

<u>Yhdiste nro</u>	<u>Paf-antagonistinen vaikutus IC₅₀ [µMol]</u>
1	0,17
2	0,33
3	0,71
4	8,3
5	0,72
6	1,3
7	0,85
8	0,87
9	0,47
10	0,2
12	0,35
13	1,54
14	2,2
15	0,38
16	1,33
17	0,9
18	0,8
19	8,2
20	5,3
21	2,9
22	0,54
23	0,75
24	1,4
26	8,1
* Etizolam	0,5
** Brotizolam	0,5

* R = C₂H₅
 ** R = Br



Taulukko II

Esim.	3H flunitrakepami reseptori sidoskoe* 10 ⁻⁹ Mol
1	400
4	56
5	415
12	43
15	295
16	625
Etizolam	5
Brotizolam	1

* Bentsodiatsepiinireseptorisidoskoe käyttäen [³H] flunitratsepamia radioligandina (Bechtel et al in Arzneimittelforschung 3a, 1986, 534).

Seuraavat esimerkit selventävät keksintöä lähemmin:

Esimerkki 1

2-[4-(2-kloorifenylyli)-9-metyyli-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]-trai-
tolo[4,3-a][1,4]diatsepin-2-yyli]etaani-1-karboksylihappomor-
folidi

Seokseen, jossa on 5,3 g (0,014 moolia) 2-[4-(2-kloori-
 fenyyli)-9-metyyli-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo-

/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-karboksyylihappoa, 1,8 g N-hydroksibentstriatsolia (HOBt) ja 60 ml absoluuttista dimetyyliformamidia, lisätään sekoittaen huoneen lämpötilassa 1,2 g (0,014 moolia) morfoliinia, jolloin muodostuu kirkas liuos. 0 - 5^oC:ssa lisätään sen jälkeen 5 - 10 minuutin aikana 3,5 g disykloheksyylikarbodi-imidiä kiinteässä muodossa ja lämpötila pidetään edelleen 6 - 8 tuntia 0 - 10^oC:ssa. Saostunut disykloheksyyliurea erotetaan imulla, pestään pienellä määrällä kylmää dimetyyliformamidia ja suodos haihdutetaan tyhjässä. Jäännös liuotetaan metyleenikloridiin, pestään 5-prosenttisellä soodaliuoksella ja jäävedellä, orgaaninen faasi haihdutetaan ja jäännös kiteytetään etikkahappoesterin avulla. Saanto: 5,2 g (83,2 % teoreettisesta) värittömiä kiteitä, sp. 189 - 190^oC.

¹H-NMR (CDCl₃), δ = 2,64 (2t, -CH₂-CO-), 2,71 (2s, CH₃), 3,17 (2t, CH₂), 3,33-3,81 (8m, morfoliini), 4,96 (2s, CH₂), 6,48 (1s, tiofeeni), 7,28-7,60 (4m, aryyli).

Lähtöaine, joka on uusi, saadaan seuraavasti:

a) 2-amino-3-o-klooribentsoyyli-5-(2-dikarbetoksietyyli)-tiofeeni

Seokseen, jossa on 53,9 g (0,3 moolia) o-kloorisyanoasetofenonia, 9,6 g rikkiä ja 120 ml dimetyyliformamidia, lisätään sekoittaen alkaen huoneen lämpötilasta 64,8 g (0,3 moolia) dikarbetoksibutyraldehydiä (D. T. Warner, J. Am. Chem. Soc. 70, 3470 (1948); kp. 97^oC/0,1 mBar), jolloin lämpötila nousee 45 - 50^oC:een. Sekoitetaan 2 - 3 tuntia 60 - 70^oC:ssa, jäädytetään huoneen lämpötilaan ja lisätään 400 ml vettä. Muodostunut tiofeenijohdos ravistellaan kolme kertaa 200 ml:lla metyyli-tert.butyliketonia. Vesipesun ja orgaanisen faasin kuivaamisen jälkeen haihdutetaan ja kiteinen jäännös kiteytetään

uudelleen isopropanoli/vedestä 7:3.

Saanto: 90 g (74 % teoreettisesta), sp. 96 - 98°C.

b) 2-amino-o-klooribentsoyyli-5-(2-karbometoksietyyli)-tiofeeni

63 g (0,15 moolia) edellä mainittua yhdistettä, 120 ml etanolia ja 32,5 g kaliumhydroksidia keitetään 2 tuntia refluksoiden 50 ml:ssa vettä. Haihdutetaan tyhjöissä, laimennetaan 50 ml:lla vettä ja tehdään happameksi suolahapolla. Öljyisenä saostunut happo ravistellaan useita kertoja etikkahappoesterin kanssa. Uutteet kuivataan ja haihdutetaan, jäännöstä, 300 ml tolueenia ja 30 ml dimetyyliformamidia, keitetään 2 tuntia refluksoiden. Haihdutetaan noin 50 ml:ksi, jolloin saadaan kiteistä monokarboksyylihappoa.

Saanto: 20,5 g. Puhtaan hapon sulamispiste on 171 - 173°C.

Puhdistamatonta happoa, 400 ml absoluuttista metanolia ja 0,4 ml väkevää rikkihappoa sekoitetaan 18 tuntia huoneen lämpötilassa. Metanolin haihduttamisen jälkeen kaadetaan jäiden päälle, ravistellaan metyleenikloridin kanssa, jolloin uuden haihduttamisen jälkeen saadaan isopropyylieetteristä 15 g esterää, sp. 89 - 90°C.

c) 2-bromiasetyyliamino-3-o-klooribentsoyyli-5-(2-karbometoksietyyli)-tiofeeni

27,8 g (0,09 moolia) edellä olevaa esterää suspendoidaan 700 ml:aan tolueenia ja lisätään 10 g natriumbikarbonaattia 57 ml:ssa vettä. Sekoittaen lisätään vähitellen 7,9 ml bromiasetyyli-bromidia 40 - 50°C:ssa ja sekoitetaan vielä 30 minuttia. Pestään vedellä, tolueenifaasi kuivataan, haihdutetaan tyhjöissä ja kiteytetään isopropyylieetterin avulla.

Saanto: 35 - 37 g, sp. 104 - 106°C.

d) 2-aminoasetyyliamino-3-o-klooribentsoyyli-5-(2-karbometoksietyyli)-tiofeeni

35,8 g (0,08 moolia) edellä olevaa bromiasetyyliyhdistettä liuotetaan 700 ml:aan etikkahappoesteriä ja johdetaan kuivaa ammoniakkaa 2 - 3 tuntia huoneen lämpötilassa samalla sekoittaen. Annetaan seistä yön yli, pestään jäävedellä, kuivataan, haihdutetaan, jolloin saadaan 22 - 25 g öljymäistä aminoyhdistettä.

e) 7-(2-karbometoksietyyli)-5-o-kloorifenylyli-tieno-1,4-diatsepinoni

21,3 g (0,056 moolia) edellä olevaa yhdistettä liuotetaan 500 ml:aan toluenia ja keitetään 75 g:n kanssa piihappogeeliä vedenerottimessa 2 tuntia refluksoiden. Muodostunut SiO_2 erotetaan imulla ja diatsepiini uutetaan kuumalla metanolilla. Metanolin haihduttamisen jälkeen saadaan 12 - 15 g diatsepiinia, sp. 160 - 162°C.

f) 7-(2-karbometoksietyyli)-5-o-kloorifenylyli-tieno-1,4-diatsepin-2-tioni

10 g (0,03 moolia) edellä olevaa diatsepinonia 100 ml:ssa diglyymiä, 6,8 g fosforipentasulfidia ja 5 g natriumvetykarbonaattia sekoitetaan 3 tuntia 70 - 80°C:ssa. Suspensio kaadetaan jäiden päälle, sekoitetaan 30 - 45 minuuttia ja kiteet erotetaan imulla. Kuivaamisen jälkeen saadaan 10 g tiona, sp. 185 - 186°C.

g) 2-/4-(2-kloorifenylyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2//1,2,4/-triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/etaani-1-karboksyli-
lihappometyyliesteri

6,1 g (0,016 moolia) edellä olevaa rikkiyhdistettä liuotetaan 100 ml:aan tetrahydrofuraania, listään 1 g hydratsiinihydraattia ja sekoitetaan 30 minuuttia 45 - 50°C:ssa. Tämän jälkeen haihdutetaan tyhjöissä. Jäljelle jää 5 - 5,2 g öljyä, joka kitetytetään isopropyyleetterillä (sp. 175 - 177°C).

Hydratsinoyhdistettä kuumennetaan 35 ml:ssa orto-etikkahappoesteriä 80°C:ssa ja haihdutetaan metyleenikloridieetteriin, jolloin saadaan 3 g triatsolodiatsepiinia, sp. 114 - 115°C.

Sama yhdiste saadaan tionista etikkahappohydratsidilla.

6,1 g:sta metyyliesteriä saadaan alkoholi-vesi-kaliumhydroksidissa saippuoinnin jälkeen 5,7 - 5,8 g vapaata karboksyylihappoa, sp. 196 - 198°C.

Esimerkki 2

2-/4-(2-kloorifenyyli-9-syklopropyyli-6H-tieno/3,2-f/-
/1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-
karboksyylihappo-morfolidi

Otsikkoyhdiste saadaan esimerkissä 1 kuvatulla menetelmällä disykloheksyylikarbodiimidin ja morfoliinin avulla lähtemällä 15 g:sta 2-/4-(2-kloorifenyyli)-9-syklopropyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-karboksyylihapposta, sp. 227-230°C.
 Saanto: 15,0 g (86,5 % teoreettisesta), sp. 159 - 160°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,96-1,40 (4m, syklopropyyli -CH₂-), 1,93-2,28 (1m, syklopropyyli) 2,64 (2t, CH₂-CO-), 3,15 (2t, CH₂), 3,31-3,77 (8M, morfoliini), 4,91 (2s, CH₂ - 7 - rengas), 6,44 (1s, tiofeeni), 7,22-7,60 (4m, aryyli)

Lähtöyhdiste saadaan seuraavasti:

38 g (0,1 moolia) 7-(2-karbometoksietyyli)-5-o-kloorifenyylitieono-1,4-diatsepin-2-tionia (vrt. esimerkki 1), sp. 185 - 186°C ja 11 g syklopropyylikarboksyylihappohydratsidia 50 ml:ssa dioksaania keitetään 1 tunti refluksoiden. Haihduttamisen jälkeen jää jäljelle eetterin kanssa hierrettäessä 30 g punaisia kiteitä, sp. 148 - 150°C, joita kuumennetaan 1 litrassa tolueenia 4 tuntia vedenerottimessa, kun mukana on 140 g piihappogeeliä. Sen jälkeen jäädytetään, erotetaan imulla ja triatsoloyhdiste uutetaan kuumalla metanolilla. Uuton jäännöksenä jää jäljelle 24 g sitkeää öljyä, joka saippuoidaan 250 ml:ssa 2 n alkoholipitoista kaliumhydroksidia keittämällä 1 tunti. Tavanomaisen jatkokäsittelyn jälkeen saadaan 15 - 18 g karboksyylihappoa, joka voidaan muuntaa suoraan amidiksi.

Esimerkki 3

/4-(2-kloorifenyyl)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-
nappomorfolidi

36 g (0,1 moolia) vastaavaa karboksyylihappoa (K.H. Weber et al DOS 2503235, 29.7.1976, s. 14), sp. 302°C ja 10 g morfoliinia saatetaan reagoimaan esimerkin mukaisesti disykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa dimetyyliformamidissa. Saadaan 38 g (89 % teoreettisesta) sitkeää öljyä.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,75 (3s, CH₃), 3,71 (8s, morfoliini), 4,97 (2s CH₂ - 7 - rengas), 6,83 (1s, tiofeeni) 7,26-7,64 (4m, aryyli)

Lähtemällä 2-amino-3-(2-klooribentsoyyli)-tiofeeni-5-karboksyylimahaposta (O. Hromatka, Monatsh. Chem. 164, 973 (1973)) saadaan vastaavan happokloridin kautta morfolidi, sp. 206 - 208°C. Tämä voidaan esimerkissä 1 kuvatulla tavalla myös muuntaa otsikkoyhdisteeksi.

Esimerkki 4

/4-(2-kloorifenylyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-karboksyyli-
happoamidi

3,7 g (0,01 moolia) vastaavaa karboksyylimahappome-tyyliesteriä (K.H. Weber et al., DOS 2503235, 29.7.1976, s. 14), sp. 230 - 232°C, liuotetaan 100 ml:aan metanolia ja johdetaan huoneen lämpötilassa ammoniakkia kyllästämiseen asti samalla sekoittaen. Sen jälkeen sekoitetaan vielä 2 päivää 20 - 25°C:ssa, liuotin haihdutetaan ja kromatografoidaan SiO₂:lla (eluointi metyleenikloridi/metanolilla 9:1)

Saanto: 3,5 g (98 % teoreettisesta), sp. 300°C (haj.).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,66 (3s, CH₃), 4,85 (2s, CH₂), 7,50 (1s, tiofeeni), 7,52 (4H, aryyli), 7,65 ja 8,25 (2s, NH₂).

Esimerkki 5

2-/4-(2-kloorifenylyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
triatsolo-(4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-kar-
boksyylimahappodietyyliamidi

3,87 g (0,01 moolia) vastaavaa karboksyylimahappoa (kts. esimerkki 1) 50 ml:ssa metyleenikloridia ja 1 ml puhdasta tionyylikloridia sekoitetaan 2 tuntia 30 - 35°C:ssa. Sen jälkeen lisätään jäissä jäädyttäen 8 ml dietyyliamiinia ja sekoitetaan vielä 30 minuuttia. Suola pestään

vedellä, kuivataan metyleenikloridifaasi, haihdutetaan osittain ja loppupuhdistus suoritetaan kromatografoimalla SiO_2 :lla (ajoaine: metyleenikloridi, jossa 4 % metanolia). Saadaan 1,8 - 2,0 g sitkeää öljyä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,09$ ja $1,12$ ($2 \times 3 \text{ t}$, C_2H_5) $2,52$ (2 t $\text{CH}_2\text{-CO}$), $2,72$ (3 s , CH_3), $3,03 - 3,56$ (6 m , C_2H_5 ja CH_2), $4,90$ (2 s , $\text{CH}_2 - 7 - \text{rengas}$), $6,44$ (1 s , tiofeeni), $7,25 - 7,55$ (4 m aryyli).

Esimerkki 6

/4-(3-kloorifenylyli)-9-metyyli-6-H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
triatsolo-/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-metaanikarboksyyli-
happomorfolidi

20 g (0,054 moolia) /4-(2-kloorifenylyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-metaanikarboksyylihappoa, 500 ml tetrahydrofuraania ja 10 g 1,1'-karbonyylidi-imidatsolia sekoitetaan 1 tunti huoneen lämpötilassa ja kirkkaaseen saatuun liuokseen lisätään 0,06 moolia (5,2 g) morfoliinia. Sekoitetaan yön yli huoneen lämpötilassa, haihdutetaan, otetaan metyleenikloridiin, pestään natriumbikarbonaattiliuoksessa ja suodatetaan SiO_2 -pylväessä, jolloin etikkahappoesteristä uudelleenkiteyttämällä voitiin saada 9,4 g otsikkoyhdistettä, sp. $143 - 144^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,74$ (3 s , CH_3), $3,36 - 3,82$ (8 m , morfoliini), $3,88$ (2 s , $\text{CH}_2\text{-CO}$), $4,97$ (2 s , $\text{CH}_2\text{-7-rengas}$), $6,51$ (1 s , tiofeeni), $7,25 - 7,60$ (4 m , aryyli).

Karboksyylihappo saadaan seuraavaa tietä:

Malonihappodietyyliesteri ja bromiasetaldehydiasetaali antavat kirjallisuudesta tunnetuilla menetelmillä dikarbetok-

sipropionaldehydin ($K_{p0,01}$: 92 - 95°C), joka esimerkin mukaisesti voidaan kloorisyanoasetofenonin ja rikin avulla muuntaa vastaavaksi 2-aminobentsoyylitiofeeniksi. Saippuoidaan, dekarboksyloidaan ja esteröidään metanoli/rikkihapon kanssa, jolloin saadaan 2-amino-3-(o-klooribentsoyyli)-5-(karbometoksi-metyyli)-tiofeeni, josta bromiasetyloimalla, aminoimalla ja sulkemalla rengas päästään vastaavaan diatsepinoniin, sp. 180 - 182°C. Tästä saatu tioni sulaa 184 - 185°C:ssa. Käsitellään tionihydratsiinilla ja sen jälkeen saatetaan reagoimaan ortoetikahappoesterin kanssa, jolloin saadaan triatsolotienokarboksyylihappometyyliesteri, sp. 139 - 141°C; tämän jälkeen saippuoimalla alkoholi-vesipitoisella kaliumhydroksidilla saadaan vapaa karboksyylihappo, sp. 257-259°C.

Esimerkki 7

3-/4-(2-kloorifenylyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-propaani-1-
karboksyylihappomorfolidi

Esimerkin 6 mukaisesti saatetaan reagoimaan 10 g (0,025 moolia) 3-/4-(2-kloorifenylyli)-9-metyyli-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-propaani-1-karboksyylihappoa tetrahydrofuraanissa ja morfoliinia ja 1,1'-karbonyylidi-imidatsolia, jolloin kromatograafisen jatkokäsittelyn jälkeen saadaan 10,5 g (89 % teoreettisesta) sitkeää, lähes väritöntä öljyä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,00 (2m, CH_2), 2,37 (2m, CH_2CO), 2,71 (3s, CH_3), 2,87 (2m, CH_2), 3,26 - 3,83 (8m, morfoliini), 4,94 (2s, CH_2 -7-rengas), 6,41 (1s, tiofeeni), 7,24 - 7,61 (4m, aryyli).

Lähtöaine saatiin seuraavaa tietä:

Sykloheksanonista lähtemällä päästään kirjallisuudesta tunnetuilla menetelmillä (L. Claisen, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, (3907) enolieetteriin, joka otsonolysoidaan (V. Schmid, P. Grafen, Liebigs Ann. Chem. 656, 97 (1962)). Saadaan 5-formyylivaleriaanahappometyyliesteri, joka saatetaan reagoimaan kuvatulla tavalla 2-amino-bentsoyyli-tiofeeni-2-propaanikarboksyylihappoesteriksi. Tästä saatu tiofeenidiatsepinoni sulaa 152 - 153^oC:ssa. Kun edelleen saatetaan reagoimaan fosforipentasulfidin kanssa esimerkin 1 f mukaisesti saadaan tioni, sp. 176 - 178^oC. Reaktio hydratsiin kanssa ja reaktio ortoetikahappoesterin kanssa esimerkin 1 g mukaisesti johtaa vastaavaan esteriin, joka saippuoidaan alkoholi-pitoisella kaliumhydroksidilla karboksyylihapoksi, sp. 257-259^oC.

Esimerkki 8

4-/4-(2-kloorifenyyl-9-metyyli-6-H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
triatsolo/4,3-a//1,4/-diatsepin-2-yyli/-buteeni-1-
karboksyylihappomorfolidi

15 g (0,036 moolia) 4-/4-(2-kloorifenyyl-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-butaani-1-karboksyylihappo, morfoliini ja disykloheksyylikarbodi-imidi dimetyyliformamidi-liuottimessa tuottavat otsikkoyhdisteen vaaleankeltaisena sitkeänä öljynä (saanto 13 g = 75 % teoreettisesta).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,72 (4m, -CH₂-CH₂-), 2,87 (2m, CH₂CO), 2,71 (3s, CH₃), 2,83 (2m, CH₂), 3,30 - 3,77 (8m, morfoliini), 4,93 (2s, CH₂-7-rengas), 6,41 (1s, tiofeeni), 7,21 - 7,58 (4m, aryyli).

Karboksyylihappo saadaan lähtemällä kaupallisesta syklo-

heptanonista esimerkin 7 mukaisesti vastaavan aldehydin kautta, jonka k_p_{15} : 115 - 120°C, tienotriatsolo-1,4-diatsepiini-2-butaanikarboksyliihappometyyliesterin, sp. 119 - 121°C, kautta tämän saippuoinnin jälkeen. Sp. 133 - 134°C.

Esimerkki 9

2-/9-bromi-4-(2-kloorifenylyli-6-H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-
karboksyliihappomorfolidi

4,4 g (0,001 moolia) 2-/4-(3-kloorifenylyli)-6-H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-karboksyliihappomorfolidia, sp. 188 - 189°C (vrt. esimerkki 19) liuotetaan 44 ml:aan kloroformia, lisätään 2 ml pyridiiniä ja 0,7 ml bromia ja sekoitetaan yön yli huoneen lämpötilassa. Vaaleanruskea reaktioliuos pestään natriumbikarbonaatti/vedellä, orgaaninen faasi kuivataan ja liuotin haihdutetaan. Lisättäessä eetteriä saadaan 3,1 g (60 % teoreettisesta) otsikkoyhdistettä vaaleina ruskeanharmaina kiteinä, jotka sulavat 181 - 182°C:ssa.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,66 (2t, CH_2CO), 3,17 (2t, CH_2), 3,31 - 3,75 (8m, morfoliini), 4,95 (2s, CH_2), 6,46 (1s, tiofeeni), 7,30 - 7,55 (4m, arylyli).

Esimerkki 10

2-/4-(2-kloorifenylyli)-9-metoksi-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-karboksy-
lihappomorfolidi

2,6 g (0,5 millimoolia) esimerkin 9 9-bromiyhdistettä ja liuos, joka sisältää 3,7 g kaliumhydroksidia 400

ml:ssa metanolia, sekoitetaan 1 tunti 50 - 60°C:ssa. Metanolin haihduttamisen jälkeen jäännökseen lisätään jäävettä ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi kuivataan ja liuotin haihdutetaan tyhjöissä. Jäljelle jäänyt jäännös kiteytetään uudelleen etikkahappoesteristä, jolloin saadaan 1,8 g (76 % teoreettisesta) otsikko-yhdistettä, sp. 163 - 164°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,62 (2t, CH₂), 3,11 (2t, CH₂), 3,32 - 3,77 (8m, morfolino), 4,27 (3s, CH₃), 4,88 (2s, CH₂), 6,36 (1s, tiofeeni), 7,36 (4s, aryyli).

Esimerkki 11

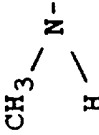
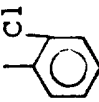
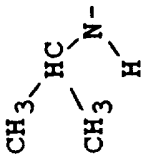
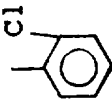
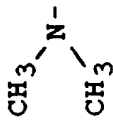
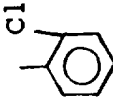
8-/4-(2-kloorifenyli)-9-syklopropyyli-6H-tieno/3,2-f/-
/1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-n-oktaani-1-
karboksyylihappomorfolidi


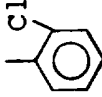
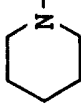
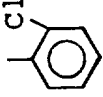
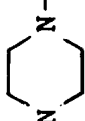
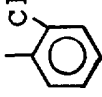
4,63 g (0,01 moolia) vastaavaa karboksyylihappoa muunnetaan esimerkissä 1 kuvatulla menetelmällä amidiksi sykloheksyylikarbidi-imidin avulla. Saadaan 4,4 g (84,5 % teoreettisesta) sitkeää öljyä.


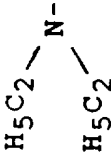
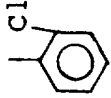
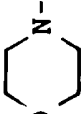
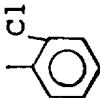
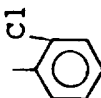
¹H-NMR (CDCl₃); δ = 1,12-1,14 (12m, (CH₂)₆), 2,72 (3s, CH₃), 2,68 (2t, CH₂-CO), 3,15 (2t, CH₂), 3,31-3,78 (8m, morfoliini), 4,90 (2s, CH₂), 6,42 (1s, tiofeeni), 7,25-7,60 (4m, aryyli)

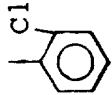
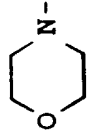
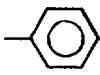
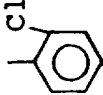
Karboksyylihapon lähtöyhdiste on 9-formyyli-nonaani-karboksyylihappometyyliesteri, k_p 0,05 101 - 104°C, joka saadaan R.A. Volkmann'in et al. mukaisesti, J. Org.Chem. 48, 1767 (1983).

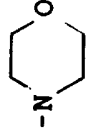
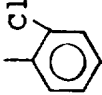
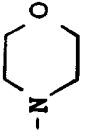
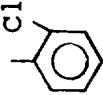
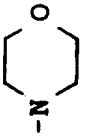
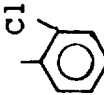
Edellä kuvatuilla menetelmillä saatiin edelleen seuraavat yhdisteet:

Esim. n:o	R ¹	-N-	R ²	R ³	R ⁴	n	Sp. °C	Spektri
12	CH ₃					2	166-167	¹ H-NMR (CDCl ₃); δ= 2,50 (2t, CH ₂ CO), 2,70 (3s, CH ₃), 2,79 (3d, CH ₃ N), 3,31 (2t, CH ₂), 4,85 (2s, CH ₂), 5,85 (1q, NH), 6,45 (1s, tiofeeni), 7,25 - 7,57 (4m, aryyli)
13	CH ₃					2		¹ H-NMR (CDCl ₃); δ= 1,11 (6d, (CH ₃)- isoprop.), 2,45 (2t, CH ₂ CO), 2,68 (3s, CH ₃), 3,12 (2t, CH ₂), 4,08 (1m, CH-isoprop.), 4,91 (2s, CH ₂), 5,48 (1d, NHCO), 6,45 (1s, tio- feeni), 7,22 - 7,57 (4m, aryyli)
14	CH ₃					2	157-158	¹ H-NMR (CDCl ₃); δ= 2,63 (2t, CH ₂ CO), 2,71 (3s, CH ₃), 2,97 (6s, N(CH ₃) ₂), 3,13 (2t, CH ₂), 4,14, (2s, CH ₂), 6,44 (1s, tiofeeni), 7,28 - 7,57 (4m, aryyli)

Esim. n:o	R ¹	-N-	R ²	R ³	R ⁴	n	Sp. °C	Spektri
15	CH ₃					2	167-168	¹ H-NMR (CDCl ₃); δ = 1,64 - 2,20 (4m, pyratsoli), 2,57 (2t, CH ₂ CO), 2,70 (3s, CH ₃), 3,14 (2t, CH ₂), 3,24 - 3,57 (4m, pyratsoli), 4,41 (2s, CH ₂), 6,42 (1s, tiofeeni), 7,26 - 7,52 (4m, aryyli)
16	CH ₃					2	143-145	¹ H-NMR (CDCl ₃); δ = 1,33 - 1,77 (6m, piperidiini), 2,62 (2t, CH ₂ CO), 2,71 (3s, CH ₃), 3,13 (2t, CH ₂), 3,35 - 3,55 (4m, piperidiini), 4,93 (2s, CH ₂), 6,42 (1s, tiofeeni), 7,24 - 7,57 (4m, aryyli)
17	CH ₃					2		¹ H-NMR (CDCl ₃); δ = 2,32 (3s, NCH ₃), 2,39 (4t, piperatsiini), 2,65 (2t, CH ₂ CO), 2,73 (3s, CH ₃), 3,16, 3,46 (4t, piperatsiini), 3,65 (2t, CH ₂), 4,95 (2s, CH ₂) 6,45 (1s, tiofeeni), 7,29 - 7,58 (4m, aryyli)

Esim. n:o	R ¹	-N- R ² \ / R ³	R ⁴	n	Sp. °C	Spektri
18				2	öljy	¹ H-NMR (CDCl ₃); δ= 0,93 - 1,35 (10m, syklopropyyli, C ₂ H ₅), 1,93 - 2,26 (1m, CH-syklopropyyli), 2,62 (2t, CH ₂ CO), 3,00 - 3,53 (6m, C ₂ H ₅ ja CH ₂), 4,91 (2s, CH ₂), 6,46 (1s, tiofeeni), 7,24 - 7,57 (4m, aryyli)
19	H			2	188-190	¹ H-NMR (CDCl ₃); δ=2,63 (2t, CH ₂ CO), 3,14 (2t, CH ₂), 3,32 - 3,67 (8m, morfoliini), 5,03 (2s, CH ₂), 6,42 (1s, tiofeeni), 7,25 - 7,42 (4m, aryyli) 8,46 (1s, triatsoli)
20	CH ₃	NH ₂		1	202-204	¹ H-NMR (CDCl ₃); δ= 2,70 (3s, CH ₃), 3,75 (2s, CH ₂ -NH ₂) 4,90 (2s, CH ₂ -7-rengas), 5,54 - 6,48 (2m, NH ₂), 6,53 (1s, tiofeeni), 7,18 - 7,56 (4m, aryyli)

Esim. n:o	R ¹	-N	R ²	R ³	R ⁴	n	Sp. °C	Spektri
21	CH ₃	N	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH		2	öljy	¹ H-NMR (CDCl ₃); δ = 2,16 (2s, OH), 2,69 (3s, CH ₃), 2,79 (2t, CH ₂ CO), 3,15 (2t, CH ₂), 3,53 - 3,77 (8m, <u>CH₂CH₂-OH</u>), 4,90 (2s, CH ₂ -7- rengas), 6,45 (1s, tiofeeni), 7,22 - 7,63 (4m, aryyli)
22	CH ₃	N				2	180-181	¹ H-NMR (CDCl ₃); δ = 2,70 (2t, CH ₂), 2,70 (3s, CH ₃), 3,22 (2t, CH ₂), 3,36 - 3,80 (8m, morfoliini), 4,85 (2s, CH ₂), 6,73 (1s, tiofee- ni), 7,24 - 7,72 (5m, aryyli)
23	CH ₃	N	HO(CH ₂) ₂ -N			2	öljy	¹ H-NMR (CDCl ₃); δ = 3,50 (1s, OH), 2,54 (2t, CH ₂ -CO), 2,65 (3s, CH ₃), 3,11, (2t, CH ₂), 3,38 (2m, NCH ₂), 3,65 (2t, OCH ₂) 4,86 (2s, CH ₂), 6,44 (1s, tiofeeni), 5,88 (1t, NH-CO), 7,25 - 7,55 (4m, aryyli)

Esim. n:o	R ¹	-N-	R ² R ³	R ⁴	n	Sp. °C	Spektri
24	CH ₂ Cl	-N-			2	163-165	¹ H-NMR (CDCl ₃); δ= 2,64 (2t, CH ₂ CO), 3,16 (2t, CH ₂), 3,28 - 3,78 (8m, (morfoliini), 4,94 (4s, CH ₂ Cl ja CH ₂ -7-rengas), 6,41 (1s, tiofeeni), 7,17 - 7,53 (4m, aryyli)
25	CH ₂ Br	-N-			2	öljy	¹ H-NMR (CDCl ₃); δ= 2,58 (2t, CH ₂ CO), 3,11 (2t, CH ₂), 3,22 - 3,74 (8m, morfoliini), (2s, CH ₂ Br), 4,98 (2s, CH ₂ -7-rengas), (1s, tiofeeni), 7,21 - 7,71 (4m, aryyli)
26	CH ₃ -CH ₂ CH ₂ O	-N-			2	öljy	¹ H-NMR (CDCl ₃); δ= 1,09 (3t, J=7Hz, CH ₃), 1,95 (2m, CH ₂ CH ₃), 2,63 (2t, J=7Hz, CH ₂ CO), 3,15 (2t, J=7Hz, CH ₂ -tiofeeni), 3,31-3,74 (8m, morfoliini), 4,60 (2t, J=6Hz, O-CH ₂), 4,90 (2s, CH ₂ -7-rengas), 6,39 (1s, tiofeeni), 7,39 (4s, aryyli)

Seuraavassa on annettu esimerkkejä eräistä farmaseuttisista seoksista, joissa on käytetty aktiivisina ainesosina yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä. Ellei toisin ole nimenomaan mainittu, osat ovat paino-osia.

1. Tabletit

Tabletti sisältää seuraavat ainesosat:

Kaavan I mukainen tehoaine	0,020 osaa
Steariinihappo	0,010 osaa
Dekstroosi	<u>1,890 osaa</u>
yhteensä	1,920 osaa

Valmistus:

Aineet sekoitetaan yhteen tunnetulla tavalla ja seos puristetaan tableteiksi, joista jokainen painaa 1,92 g ja sisältää 20 mg tehoainetta.

2. Salvat

Salva muodostuu seuraavista ainesosista:

2-/4-(3-kloorifenylyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triasolo/4,3-a//1,4/-diatsepin-2-yyli/-etaani-1-karboksyylihappomorfolidi	50 mg
Neribas-salva (Handelsware Scherax) ad	10 g

Valmistus:

Tehoaine hierretään 0,5 g:n kanssa salvan perusainetta ja loput perusaineesta sekoitetaan 1,0 g:n erissä vähitellen hyvin salvaksi. Saadaan 0,5-prosenttinen salva. Tehoaineen jakaantuminen perusaineeseen kontrolloidaan optisesti

mikroskoopilla.

3. Suspensiovoide

Koostumus:

2-/4-(2-kloorifenylyli)-9-metyyli-6H-tieno- /3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/di- atsepin-2-yyli/-etaani-1-karboksyyli- nappomorfolidi	50 mg
Neribas-salva (Handelsaware Scherax) ad	10 g

Valmistus:

Tehoaine hierretään 0,5 g:n kanssa suspensiovoiteen perusainetta ja loput perusaineesta työstetään vähitellen 1,0 g erinä pistillin avulla. Saadaan 0,5-prosenttinen suspensiovoide. Tehoaineen jakaantumisen perusaineeseen kontrolloidaan optisesti mikroskoopilla.

4. Ampulliliuos

Koostumus:

a) 2-/4-(2-kloorifenylyli)-9-metyyli-6H-tieno- /3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/- diatsepin-2-yyli/-etaani-1-karboksyyli- nappomorfolidi	1,0 mg
Natriumkloridi	45,0 mg
Aqua pro inj. ad	5,0 ml
b) 2-/4-(2-kloorifenylyli)-9-metyyli-6H-tieno- /3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/- diatsepin-2-yyli/-etanai-1-karboksyyli- nappomorfolidi	5,0 mg
Natriumkloridi	45,0 mg
Aqua pro inj. ad	5,0 ml

c) 2-/4-(2-kloorifenylyli)-9-metyyli-6H-tieno- /3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/- diatsepin-2-yyli/-etaani-1-karboksyyli- happomorfolidi		1,0 mg
Natriumkloridi		9,0 mg
Aqua pro inj.	ad	1,0 ml

Valmistus:

Tehoaine liuotetaan veteen omassa pH-arvossaan ja lisätään natriumkloridia isotonisena aineena. Saatu liuos suodatetaan pyrogeenittomaksi ja suodos täytetään aseptisissä olosuhteis-
sa ampulleihin, jotka sen jälkeen suljetaan ja sulatetaan kiinni. Ampullit sisältävät tehoainetta 1 mg, 5 mg ja 1 mg.

5. Lääkepuikot

Jokainen puikko sisältää:

2-/4-(2-kloorifenylyli)-9-metyyli-6H-tieno- /3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/- diatsepin-2-yyli/-etaani-1-karboksyyli- happomorfolidi		1,0 osaa
Kaakaovoi (sp. 36-37°C)		1200,0 osaa
Karnaubavaha		5,0 osaa

Valmistus:

Kaakaovoi ja karnaubavaha sulatetaan yhteen. 45°C:ssa lisätään tehoaine ja sekoitetaan, kunnes on muodostunut täydellinen dispersio. Seos valetaan vastaavan kokoisiin muotteihin ja puikot pakataan tarkoituksenmukaisesti.

6. Inhalaatioliuokset

Koostumus:

a)

2-/4-(2-kloorifenyli)-9-metyyli-6H-tieno-
/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/-

diatsepin-2-yyli/-etaani-1-karboksyyli-

happomorfolidi 500 mg

Na-EDTA 50 mg

Bentsalkoniumkloridi 25 mg

Natriumkloridi 880 mg

Tislattu vesi ad 100 ml

Valmistus:

Vesimäärästä otetaan 96 % ja tähän liuotetaan kirkkaaksi liuokseksi peräkkäin Na-EDTA, bentsalkoniumkloridi, natriumkloridi ja tehoaine ja täytetään lopulla vedellä. Liuos täytetään 20 ml:n tippapulloihin. Yksi annos (20 tippaa, 1 ml) sisältää 6 mg tehoainetta.

b)

2-/4-(2-kloorifenyli)-9-metyyli-6H-tieno-
/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/-

diatsepin-2-yyli/-etaani-1-karboksyyli-

happomorfolidi 500 mg

Natriumkloridi 820 mg

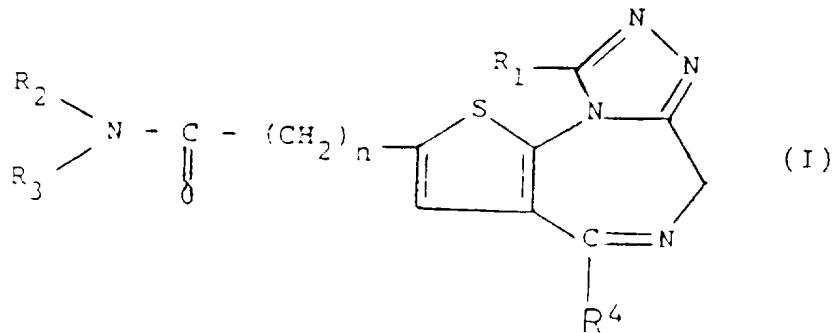
Tislattu vesi ad 100 ml

Valmistus:

Vedestä otetaan 96 % ja tähän liuotetaan peräkkäin tehoaine ja natriumkloridi, täytetään lopulla vedellä ja liuos täytetään yksittäisannoksen sisältävään säiliöön (4 ml). Liuos sisältää 20 mg tehoainetta.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa farmaseuttisesti vaikuttavia tieno-
triatsolo-1,4-diatsepino-2-karboksyylihappoamideja, joiden
kaava (I) on



jossa

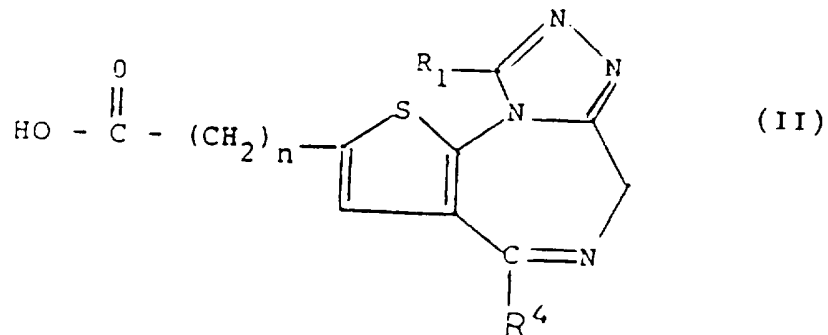
R₂ on vety, 1-4 hiiliatominen suoraketjuinen tai haarautunut
alkyyli-ryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla
tai hydroksilla, syklopropyyli, 1-3 hiiliatominen alkoksi,
halogeeni;

R₁ ja R₃, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat
vety, 1 - 4 hiiliatominen suoraketjuinen tai haarautunut
alkyyli- tai hydroksialkyyli-ryhmä tai molemmat ryhmät R₂ ja R₃
yhdessä typpi-atomin kanssa merkitsee 5-, 6- tai 7-rengasta,
joka mahdollisesti sisältää lisäheteroatomina typpi-, happi-
tai rikki-atomin ja jolloin toinen typpi-atomi mahdollisesti voi
olla substituoitu 1 - 4 hiiliatomisella alkyyli-ryhmällä;

R₄ on fenyyli, jolloin fenyyli-rengas voi olla substituoitu
2- tai 2- ja 6-asemassa metyyllillä, halogeenilla, nitrolla tai
trifluorimetyyllillä ja

n on kokonaisluku 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 tai 8,

t u n n e t t u siitä, että vastaava yleiskaavan II mukainen
karboksyylihappo

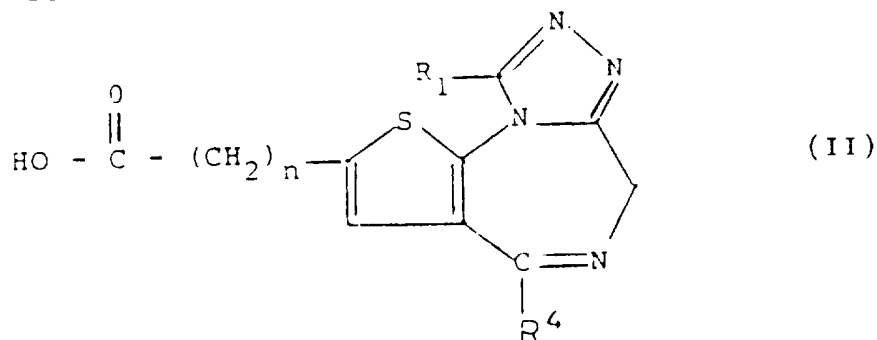


jossa ryhmät R_1 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä,
 a) saatetaan reagoimaan yleiskaavan III mukaisen amiinin kanssa



jossa
 ryhmät R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai että
 b) yleiskaavan (II) mukainen karboksyylihapo muunnetaan tavalliseen tapaan happohalogenidiksi tai happoanhydridiksi ja tämä saatetaan sen jälkeen reagoimaan halutun kaavan (III) mukaisen amiinin kanssa.

2. Uudet yleiskaavan (II) mukaiset tieno-triatsolo-1,4-diatse-pino-2-karboksyylihapot



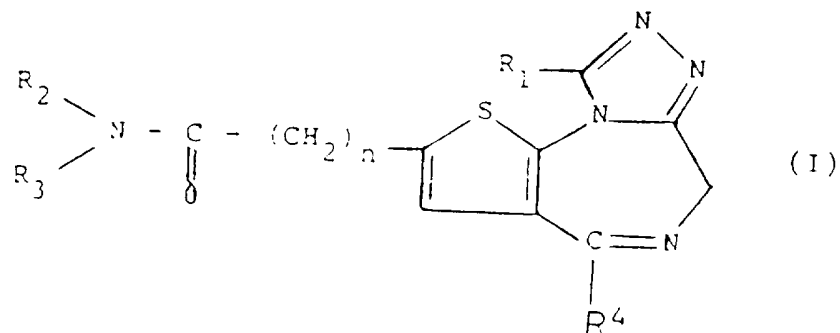
jossa

R_1 on vety, 1-4 hiiliatominen suora tai haarautunut alkyyliryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla tai hydroksilla, syklopropyyli, 1-3 hiiliatominen alkoksi, halogeeni, ja

R_4 on fenyyli, jolloin fenyylirengas voi olla substituoitu 2- tai 2- ja 6- asemassa metyyllillä, halogeenilla, nitrolla tai trifluorimetyyllillä, tai α -pyridyyli ja
 n on luku 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 tai 8.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av farmaceutiskt verksamma tieno-triazolo-1,4-diazepino-2-karboxylsyraamider med formeln (I)



där

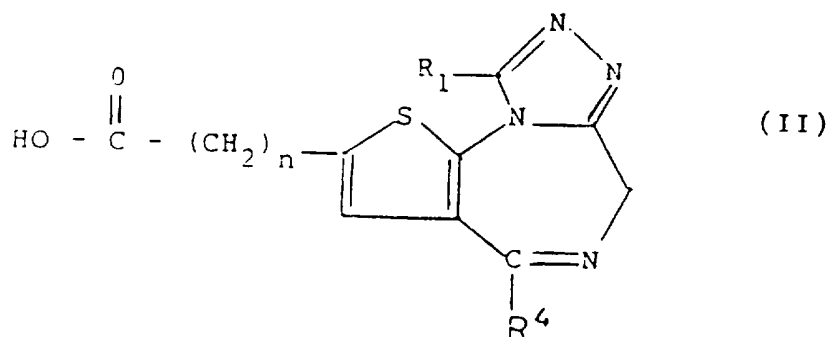
R_2 är väte, en 1 - 4 kolatomig rakkedig eller förgrenad alkylgrupp, som eventuellt är substituerad med halogen eller hydroxi, cyklopropyl, 1 - 3 kolatomig alkoxi, halogen;

R_1 och R_3 , som kan vara lika eller olika, är väte, en 1 - 4 kolatomig rakkedig eller förgrenad alkyl- eller hydroxialkylgrupp eller båda grupperna R_2 och R_3 tillsammans med kväveatomen avser en 5-, 6- eller 7-ring, som eventuellt innehåller som en ytterligare heteroatom en kväve-, syre- eller svavelatom och varvid den ena kväveatomen eventuellt kan vara substituerad med en 1 - 4 kolatomig alkylgrupp;

R_4 är fenyl, varvid fenylringen kan vara substituerad i 2- eller 2- och 6-ställning med metyl, halogen, nitro eller trifluormetyl och

n är heltalet 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

k ä n n e t e c k n a t därav, att motsvarande karboxylsyra med den allmänna formeln II

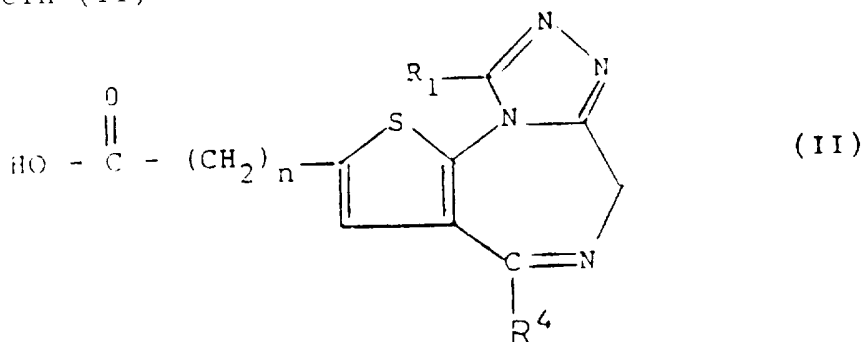


där grupperna R_1 och R_4 avser det samma som ovan,
 a) omsätts med en amin med den allmänna formeln III



där
 grupperna R_2 och R_3 avser det samma som ovan, eller att
 b) en karboxylsyra med den allmänna formeln (II) omvandlas på
 sedvanligt sätt till syrahalogenid eller syraanhydrid och
 denna därefter omsätts med en amin med den önskade formeln
 (III).

2. Nya tieno-triazolo-1,4-diazepino-2-karboxylsyror med den
 allmänna formeln (II)



där
 R_1 är väte, en 1 - 4 kolatomig rak eller förgrenad alkylgrupp,
 som eventuellt är substituerad med halogen eller hydroxi,
 cyklopropyl, 1 - 3 kolatomig alkoxi, halogen, och
 R_4 är fenyl, varvid fenylringen kan vara substituerad i 2-
 eller 2- och 6-ställning med metyl, halogen, nitro eller
 trifluormetyl, eller α -pyridyl och
 n är talet 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8.