

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

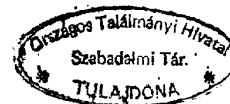
SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
193624 B

(22) A bejelentés napja: 86.01.24. (21) 356/86
(33) DE:
(32) 85.01.25.
(31) P 35 02 392.9

(51) Int.Cl.
C 07 D 495/14;
A 61 K 31/55

(41) (42) A közzététel napja: 1986.12.29.
(45) Megjelent: 1989.08.28.



(72) Feltalálók:
dr.WEBER Karl-Heinz, Gau-Algesheim,
dr.WALTHER Gerhard Bingen/Rhein, dr.
HARREUS Albrecht, Ingelheim/Rhein, DE,
dr.CASALS-STENZEL Jorge Mainz, dr.MUA-
CEVIC Gojki Ingelheim/Rhein, dr.TRÖGER
Wolfgang Stromberg, DE

(73) Szabadalmaz:
Boehringer Ingelheim KG., Ingelheim am Rhe-
in, DE

(54) ELJÁRÁS ÚJ TIENO-TRIAZOLO-[1,4]-DIAZEPIN-2- -KARBONSAVAMIDOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű tieno-triazolo-1,4-diazepin-2-karbonsavamidok előállítására. Az (I) általános képletben

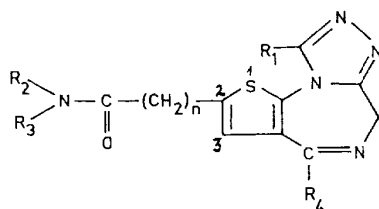
R_1 jelentése hidrogénatom, adott esetben halogénatommal helyettesített alkilcsoport, ciklopropilcsoport, alkoxycsoport vagy halogénatom,

R_2 és R_3 jelentése lehet azonos vagy különböző és jelenthetnek hidrogénatomot, alkil- vagy hidroxil-alkil-csoportot, vagy R_2 és R_3 a nitrogénatommal együtt egy 5-, 6- vagy 7-tagú, adott esetben egy további nitrogénatomot vagy egy kénatomot is tartalmazó, a második nitrogénatomon alkilcsoporttal helyettesített, telített gyűrűs csoportot képezhet,

R_4 jelentése fenilcsoport, amely a 2-helyzetben halogénatom helyettesítőt tartalmazhat,

n jelentése 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8.

A vegyületek amidálással állíthatók elő.
A vegyületek PAF-antagonisták.



(I)

A találmány tárgya eljárás új, (I) általános képletű tieno-triazolo-1,4-diazepino-2-karbonsavamidok előállítására.

Az (I) általános képletben

R_1 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, adott esetben halogénatommal, előnyösen klór- vagy brómatommal helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoport, ciklopropilcsoport, 1-3 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metoxycsoport, vagy halogénatom, előnyösen klór- vagy brómatom,

R_2 és R_3 jelentése lehet azonos vagy különböző, és jelenhetnek hidrogénatomot vagy egyenes, vagy elágazó szénláncú, 1-4 szénatomos alkil- vagy hidroxil-alkil-csoportot, vagy R_2 és R_3 a nitrogénatommal együtt egy 5-, 6- vagy 7-tagú, adott esetben egy további nitrogénatomot vagy egy oxigénatomot is tartalmazó, a második nitrogénatomon 1-4 szénatomos alkil-csoporttal, előnyösen metilcsoporttal helyettesített, telített gyűrűs csoportot képezhet,

R_4 jelentése fenilcsoport, a 2-helyzetben, halogénatommal, előnyösen klór- vagy brómatommal helyettesített fenilcsoport,

n jelentése 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8.

Amennyiben más nem adunk meg, a halogénatom jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyeknek képletében n jelentése 0, 1 vagy 2, és különösen előnyösek azok, amelyeknek képletében n jelentése 2.

Az alkilcsoportok közül előnyösek a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil- és terc-butyl-csoportok.

A találmány tárgyát képezi továbbá az olyan gyógyszerkészítmények előállítása, amelyek hatóanyagként egy (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak.

Az új vegyületeket a megfelelő, (II) általános képletű 2-karbonsavakból vagy 1-4 szénatomos alkilésztereikből — a képletben R_1 és R_4 jelentése a megadott — önmagában ismert módon állíthatjuk elő, így

a) a megfelelő aminnal az észtert, illetve a savat egy karbodiimid vagy egy karbonil-diimidazol jelenlétében reagáltatva, vagy
b) a szabad savat savhalogeniddé vagy savanhidriddé alakítva, és ezután reagáltatva a megfelelő aminnal, majd kívánt esetben 9-helyzetű brómozással vagy klórozással, illetve a 9-bróm- vagy klóratom alkoxicsoporttal való helyettesítésével.

A szabad savat az aminnal egy karbodiimid, például ciklohexil-karbodiimid, vagy karbonil-diimidazol jelenlétében, inert oldószerben, például dimetil-formamidban, tetrahidrofuranban, dioxánban reagáltatjuk 0°C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten.

2

Az aminnak savhalogeniddel vagy savanhidriddel végzett reagáltatásakor az amint inert oldószerben, például dimetil-formamidban, tetrahidrofuranban, dioxánban, vagy egy megfelelő szénhidrogénben, például benzolban vagy toluolban reagáltatjuk a savhalogeniddel vagy a savanhidriddel, a szobahőmérséklet és a reakcióelegy forráspontja közé eső hőmérsékleten, adott esetben savkötőszer, például nátrium-karbonát vagy nátrium-hidrogén-karbonát, vagy egy tercier szerves bázis, például piridin vagy trietil-amin jelenlétében.

Amennyiben az amin folyékony halmazállapotú, a reakciót oldószer nélkül, az amint feleslegben alkalmazva is végrehajthatjuk.

A szabad savat önmagában ismert módon alakítjuk savhalogeniddé vagy savanhidriddé, például a savat tionil-halogeniddel reagáltatva, illetve a sav alkálifém-sóját acetil-kloriddal vagy klór-hangyasav-kloriddal reagáltatva.

Az alábbiakban felsorolunk néhány (I) általános képletű végterméket, amelyek az ismertetett eljárással állíthatók elő:

3- [4- (2-klór-fenil) -9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] -triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il] -propionsav-morfolid,

3- [4- (2-klór-fenil) -9-ciklopropil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il] -propionsav-morfolid,

4- (2-klór-fenil) -9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] -triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il] -karbonsav-morfolid,

4- (2-klór-fenil) -9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il] -karbonsavamid,

3- [4- (2-klór-fenil) -9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il] -propionsav-dietilamid,

8- [4- (2-klór-fenil) -9-ciklopropil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] -triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il] - (n-oktán) -1-karbonsav-morfolid,

3- [4- (2-klór-fenil) -9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il] -propionsav-N,N-bisz(2-hidroxi-etil) -amid,

3- [4- (2-klór-fenil) -9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il] -propionsav-metilamid,

3- [4- (2-klór-fenil) -9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il] -propionsav-izopropilamid,

3- [4- (2-klór-fenil) -9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il] -propionsav-dimetilamid,

3- [4- (2-klór-fenil) -9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il] -propionsav-N'-metil-piperazid,

3- [4- (2-klór-fenil) -9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il] -propionsav-pirrolidid,

3- [4- (2-klór-fenil) -9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il] -propionsav-piperidid,

65

3- [4- (2-klór-fenil) -9-ciklopropil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il] -propionsav-dietil-amid,

3- [4- (2-klór-fenil) -6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] -triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il] -propionsav-morfolid,

3- [4- (2-klór-fenil) -9-bróm-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il] -propionsav-morfolid,

3- [4- (2-klór-fenil) -9-metoxi-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il] -propionsav-morfolid,

3- [4-fenil-9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il] -propionsav-morfolid,

3- [4- (2-klór-fenil) -9-metoxi-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il] -propionsav-dietil-amid,

3- [4- (2-klór-fenil) -9-metoxi-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il] -propionsav-piperidid,

3- [4- (2-klór-fenil) -9-metoxi-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il] -propionsav-N'-metil-piperazid.

A (I) általános képletű kiindulási anyagok jórészt új vegyületek; előállításuk a megfelelő aldehidekből kiindulva, az [A] reakcióvázlat szerint történhet.

Az [A] reakcióvázlat képleteiben R jelentése (w-karbometoxi- vagy -karbetoxi-(1-8-szénatomos) alkilcsoport vagy bisz(karbometoxi- vagy karbetoxi)-(1-8 szénatomos) alkilcsoport R₁ és R₄ jelentése a megadott.

Amennyiben a reakció során dikarbonsav-észtert alkalmazunk, az egyik karboxilcsoportot az amino-ke-ton képzésekor (az elszápanosítás után) lehasítjuk.

Olyan (5) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₁ jelentése hidrogénatom, R és R₄ jelentése a megadott, egy (3) általános képletű vegyületet hangyasav-hidraziddal kezelünk, vagy egy (4) általános képletű vegyületet o-hangyasav-észterrel reagáltatunk.

Olyan (5) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₁ jelentése klór- vagy brómatom, először az R₁ helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületet állítjuk elő, majd ezt piridinben klórral vagy brómmal reagáltatjuk.

Ebből a klór- vagy brómszármazékból az l-metoxi-származékok nátrium-metiláttal reagáltatva állítjuk elő.

Azokat a (II) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében n jelentése 0, a 2 503 235. számú NSZK-beli nyilvánossághozatali irat szerint állítjuk elő a szabad savat a már leírt módon alakítjuk tovább.

A találmány szerinti vegyületeknek PAF-antagonista hatásuk van.

Ismeretes, hogy a PAF (vérlemezke aktiváló faktor) acetil-gliceril-éter-foszforil-kolin (AGEPC)-szerkezetű foszfolipid, amelyet hatásos lipidmediátorként tartanak számon, és amely a gyulladás előtti állapotban levő emberi és állati sejtekből szabadul fel. Ilyen

sejtek elsősorban a bazofil és neutrofil granulociták, a makrofágok (a vérből és a szövetekből), valamint a trombociták, amelyek a gyulladásos reakciókban részt vesznek.

5 Farmakológiai vizsgálatokban a PAF bronchokonstriktós, vérnyomáscsökkentő, trombocitaaggregációt kiváltó és gyulladás előtti állapotot létrehozó hatást mutat.

A PAF-nak ezek a kísérletileg bizonyítható hatásai közvetve vagy közvetlenül ennek a mediátornak az anafilaxiában, az asthma bronchiale-ban és általában a gyulladásokban játszott lehetséges szerepére utalnak.

10 A PAF-antagonistákra szükség van egyrészt azért, hogy ennek a mediátornak további patofiziológiai funkcióit embereken és állatokon tisztázni lehessen, másrészt azért, hogy olyan patológiás állapotokat és betegségeket lehessen kezelni, amelyekben a PAF-nak szerepe van. A PAF-antagonisták indikációi közé tartoznak például a tracheobronchiális

20 gyulladásos folyamatok (akut és krónikus bronchitis, asthma bronchiale) a vese gyulladási folyamatai (glomerulonephritis), az anafilaxiás állapotok, allergiák és gyulladások a nyálkahártyák és a bőr területén (például psoriasis), valamint szepszis, endotoxin vagy égés által okozott sokkos állapotok.

25 Ismeretes egyes benzodiazepinek PAF-antagonista hatása (Kornecki, E. és munkatársai: Science, 226, 1454-1456, (1984)). Ezek a trunkvilláns, illetve hipnotikum-indikációjú és a kereskedelemben kapható vegyületek azonban kifejezetten erős központi idegrendszeri hatásuk miatt számos esetben alkalmatlanok a gyógyászatban PAF-antagonistaként való alkalmazásra.

30 A találmány szerinti vegyületeknek ezzel szemben nincs központi idegrendszeri hatásuk, PAF-antagonista hatásuk viszont az ismert benzodiazepinek hatásával összehasonlítva körülbelül ötvenszeres erősségig terjed.

35 A farmakológiai vizsgálati eredményeket az alábbiakban ismertetjük.

40 Az (I) általános képletű vegyületek PAF-antagonista hatását az in vitro vérlemezkeaggregáció gátlásának mérésével, narkotizált tengerimalacokon PAF-ral kiváltott bronchokonstriktós antagonizálásának meghatározásával, narkotizált patkányokon a vérnyomáscsökkenés mérésével és patkányok csalánkiütéseinek vizsgálatával határoztuk meg.

45 Emellett a vegyületeket a központi idegrendszerre kifejtett lehetséges mellékhatások szempontjából is megvizsgáltuk. Meghatároztuk az LD₅₀-et is, amely mérvadó az akut toxicitás vonatkozásában.

50 Az (I) általános képletű vegyületek PAF-antagonista hatását az in vitro vérlemezkeaggregáció gátlásának mérésével, narkotizált tengerimalacokon PAF-ral kiváltott bronchokonstriktós antagonizálásának meghatározásával, narkotizált patkányokon a vérnyomáscsökkenés mérésével és patkányok csalánkiütéseinek vizsgálatával határoztuk meg.

55 Emellett a vegyületeket a központi idegrendszerre kifejtett lehetséges mellékhatások szempontjából is megvizsgáltuk. Meghatároztuk az LD₅₀-et is, amely mérvadó az akut toxicitás vonatkozásában.

60 **I. In vitro vizsgálat: a vérlemezkeaggregáció gátlása**

65 A vegyületek PAF-antagonista hatásának meghatározására az emberi trombociták PAF által indukált in vitro aggregációját használtuk. Trombocitában gazdag plazmát úgy nyertünk, hogy egy vénából elszorítás nélkül vért veszünk egy műanyagfecskendővel, amelyben

3,8%-os nátrium-citrát-oldat van. A nátrium-citrát-oldat és a vér aránya 1:9. Alapos összekeverés után a citrátos vért 20 percig centrifugáljuk 150 g-n (1200 fordulat/perc). A trombocitaaggregációt Born és Cross módszerével (Born, G.V.R. Gross, M.J.: J. Physiol., 168, 178 (1963)) mérjük, úgy, hogy a trombocitában gazdag plazmához állandó keverés közben hozzáadjuk az aggregációt kiváltó PAF-t.

A vizsgálandó vegyületet mindig az aggregáció kiváltása előtt 2-3 perccel adjuk az oldathoz 10 µl mennyiségben. Oldószerként desztillált vizet, etanolt és/vagy dimetil-szulfidot alkalmazunk. A kontrolladag az oldószer megfelelő mennyiségéből áll. A kiindulási abszorpció észlelése után (2-3 perc) az aggregációt PAF-hozzáadásával (5×10^{-8} M) indukáljuk.

A vegyület hatásának értékelésére az első aggregációs hullám maximumát használjuk. A PAF által kiváltott maximális abszorpciót (=maximális aggregáció x 100%) egyidejűleg mindig egy párhuzamos mérésben (=kontrollmérés egy kétszornás aggregométer egyik csatornáján) megvizsgáljuk minden tesztmérésnél (másik csatorna) és mint 100%-ot vesszük alapul.

A tesztmérésben a vizsgált vegyülettel elért aggregációértéket a 100%-ból kivonva adjuk meg.

Minden vizsgálandó anyagot 10^{-3} - 10^{-8} M koncentrációértékekben, szűrőpróbaszerűen — n értéke mindig 4 — vizsgálunk meg a PAF által indukált trombocitaaggregációt gátló hatás szempontjából. Ezután koncentráció — hatásgörbét szerkesztünk 3 koncentráció alapján, és meghatározzuk az IK_{50} -et (az a koncentráció, amelynél az aggregációgátlás 50%-os). Az (I) általános képletű vegyületek IK -értékei 0,17 és 1,5 µM között mozognak. Különösen hatásos vegyületeknek bizonyultak a 3-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il]-propionsav-dietil-amid ($IK_{50}=0,7$) és a 3-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il]-propion sav-morfolid ($IK_{50}=0,17$).

II. In vivo vizsgálatok

II.1. PAF által kiváltott bronchokonstriktó antagonizálása narkotizált tengerimalacokon

Spontán lélegző, 300-450 g súlyú him tengerimalacokat 1 órával a PAF intravénás infúziója [30 ng/(kg x perc)] előtt a vizsgálandó vegyülettel vagy kontrollanyaggal kezelünk orálisan. A kísérleti állatokat ezután 2 mg/kg uretánnal intraperitoneálisan anesztetizálunk, így a vena jugularis-ba, az arteria carotis-ba és a trachea-ba kanült vezetünk be. A PAF-infúzió a kontrollcsoportnál erős, hosszan tartó bronchokonstriktó okoz, amely a belélegzett levegő mennyisége, a compliance- és a resistance-értékek alapján mérhető, ezenkívül vérnyomáscsökkenést is kivált. A halál

körübelül 7-10 perc után áll be. A leírt PAF-antagonistákkal a légzésre és a vérnyomásra kifejtett hatás, valamint a halál beállta meggátolható. Az ehhez szükséges dózisok: 0,5-5 mg/kg p.o. és 0,5-1,0 mg/kg i.v.

II.2. PAF által kiváltott vérnyomáscsökkenés antagonizálása narkotizált patkányokon

Normotóniás, 200-250 g súlyú him Wistar patkányokat intraperitoneálisan anesztetizálunk 2 mg/kg uretánnal. Az arteria carotis-t és a vena jugularis-t kanülözzük. Egy intravénás PAF-infúzió [30 ng/(kg x perc)] a kontrollcsoportnál erős, hosszantartó vérnyomáscsökkenést vált ki. Ezt intravénás injekcióval dóziszfüggően (kumulatív beadás) megszüntethetjük a leírt vegyületeket 0,01-0,5 mg/kg dózisban alkalmazva. A vegyületet orálisan vagy intravénásan beadva a PAF-infúzió elkezdése előtt annak vérnyomáscsökkentő hatását dóziszfüggően gátolni lehet.

II.3. PAF-indukált csalánkiütés antagonizálása patkányokon

(Koelzer és Wehr módosított módszere, Koelzer, P.P., Wehr, K.H.: *Arzneim.-Forsch.*, 8, 181, (1958))

Egy intrakután beadott PAF-injekció csalánkiütést okoz, ami a PAF által megnövelt véredénypermeabilitás megnyilvánulása.

250 ± 20 g súlyú him Wistar patkányok hasi szőrzetét rövidre vágjuk. Azután 1 ml/kg mennyiségben 1%-os tripánkék-oldatot fecskendezünk a farokvénába. A középvonalhoz (linea alba) képest szimmetrikusan 3 helyen, körülbelül 1,5 cm távolságra fiziológias konyhasóoldatot vagy PAF-oldatot (12,5-25,0 ng/hely 0,1 ml-ben) adunk be intrakután injekcióban. Míg a konyhasóoldat beadásának helyén semmilyen reakció nem lép fel, a PAF egy bőrreakciót (csalánkiütést) vált ki, amely különböző erősségű kékre színeződés révén — a PAF-dózistól függően — láthatóvá válik. Ezt a PAF által kiváltott bőrreakciót meg lehet gátolni a leírt vegyületek egyidejű intrakután beadásával 0,5-5 µg/hely (0,1 ml-ben) dózisban, vagy intravénás előkezeléssel 0,2-3 mg/kg dózisban.

III. Központi idegrendszerre kifejtett hatás

Általánosan ismeretes, hogy az ilyen szerkezetű vegyületek központi idegrendszeri hatásokat váltanak ki, amelyek azonban egy PAF-antagonista hatású vegyületnél nem kívánatosak. A leírt vegyületeket ezért hipnogén és antikonvulzív hatásuk szempontjából, valamint a locomotio-ra kifejtett hatásuk szempontjából vizsgáltuk. A lehetséges hipnotikus hatást 400-450 g súlyú tengerimalacokon vizsgáltuk. 200 mg/kg p.o. dóziséig terjedő mennyiségben a vegyületek nem okoztak hipnotikus vagy szedatív hatást ezeken az állatokon.

Az antikonvulzív hatás vizsgálatára a pentetrazol-antagonizmus jelenségét használhat-

jük egereken (20-25 g testsúlyú állatok); ezt a módszert ismerteti Gluckmann, M.I.: Current Therapeutic Research, 7:721, (1965). A vegyületeket < 100 mg/kg p.o. dózisban 1 órával a pentetrazol előtt beadva azok nem befolyásolták a pentetrazol (125 mg/kg i.p., LD 100) által kiváltott mortalitást.

Az egerek (20-25 g súlyúak) éjszakai motilitására (locomotio) kifejtett hatást fényketrecben vizsgálhatjuk. Itt a fény sugar megcsakításainak számát mérjük. A fent megnevezett vegyületek 300 mg/kg p.o. dóziséig terjedő mennyiségben nem mutattak hatást.

IV. Akut toxicitás egereken

A közepes letális dózis (LD₅₀) a vizsgált vegyületeknél orális beadás esetén 3-4 g/kg. Intravénás beadás esetén az LD₅₀-értékek 400 és 700 mg/kg között mozognak.

Az új, (I) általános képletű vegyületeket melegvérű élőlényeknek topikálisan, parenterálisan, orálisan vagy inhalálás révén adhatjuk be. A vegyületeket a szokásos gyógyszerformák hatóanyagaiként alkalmazhatjuk, például olyan keverékekben, amelyek lényegében egy gyógyszeranyagot elfogadható, inert hordozóanyagból és a hatóanyag hatásos dózisából állnak, így például tabletták, dragsék, kapszulák, ostyák, porok, oldatok, szuszpenziók, inhalációs aeroszolok, kenőcsök, emulziók, szirupok, szuppozitóriumok alakjában. A találmány szerinti vegyületek hatásos dózisa orális adagolás esetén 1-50, előnyösen 3-20 mg intravénás vagy intramuszkuláris beadásnál 0,01-50, előnyösen 0,1-10 mg. Inhalálás céljára 0,01-1,0, előnyösen 0,1-0,5% hatóanyagot tartalmazó oldatot készítünk.

A találmány szerinti megoldás az alábbi példákkal szemléltetjük közelebről.

1. példa

3-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il]-propion-morfolid előállítás

5,3 g (0,014 mól) 3-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il]-propionsavhoz, 1,8 g N-hidroxi-benzotriazolhoz és 60 ml abszolút dimetil-formamidhoz keverés közben szobahőmérsékleten hozzáadunk 1,2 g (0,014 mól) morfolidet, így tiszta oldatot kapunk. Az oldathoz 0-5°C hőmérsékleten 5-10 perc alatt 3,5 g szilárd diciklohexil-karbodiimidet adunk, és a hőmérsékletet még 6-8 óra hosszat 0-10°C-on tartjuk. A kicsapódó diciklohexil-karbamidot leszívjuk, kevés hideg dimetil-formamidral mossuk és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot metilén-kloridban oldjuk, 5%-os nátrium-karbonát-oldattal és jeges vízzel mossuk, a szerves fázist bepároljuk és a maradékot acetátból kristályosítjuk. Kitermelés: 5,2 g (az elméleti 83,2%-a); a színtelen kristályok olvadáspontja 189-190°C.

¹H-NMR-spektrum (deutero-kloroformban) δ=2,64 (2t, -CH₂-CO-), 2,71 (3s, -CH₃), 3,17 (2t, -CH₂-), 3,33-3,81 (8m, morfolin), 4,96 (2s, -CH₂-), 6,48 (1s, tiofén), 7,28-7,60 (4m, aril).

A kiindulási anyagok, mely új vegyület, a következőképpen állítjuk elő:

a) 2-amino-3-(o-klór-benzoil)-5-(2,2-dikarbetoxi-etil)-tiofén előállítás

53,9 g (0,3 mól) o-klór-ciano-acetofenonhoz, 9,6 g kénhez és 120 ml dimetil-formamidhoz keverés közben, szobahőmérsékleten hozzáadunk 64,8 g (0,3 mól) w,w-dikarbetoxi-butiraldehidet (Warner, D.T.: J. Am. Chem. Soc., 70, 3470, (1948), forráspontja 97°C/10 Pa), ennek hatására a hőmérséklet 45-50°C-ra emelkedik. Az elegy 60-70°C-on keverjük 2-3 óra hosszat, majd szobahőmérsékletre hűtjük és 400 ml vizet adunk hozzá. A képződött tiofénszármazékot 3 x 200 ml metil-(t-butil)-ketonnal kirázzuk, a szerves fázist vízzel mossuk és szárítjuk, majd bepároljuk és a maradékot izopropil-alkohol és víz 7:3 arányú elegyből átkristályosítjuk. Kitermelés: 90 g (az elméleti 74%-a); olvadáspont 96-98°C.

b) 2-amino-3-(o-klór-benzoil)-5-(2-karbometoxi-etil)-tiofén előállítás

63 g (0,15 mól) a) lépésben kapott vegyületet 120 ml etanollal és 32,5 g kálium-hidroxiddal 50 ml vízben visszafolyatással forralunk 2 óra hosszat. Az elegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, 50 ml vízzel hígítjuk és sósavval megsavanyítjuk. A ragacsos alakban kiváló savat etil-acetáttal többször kirázzuk. Az extraktumokat szárítjuk és bepároljuk, a maradékot 300 ml toluol és 30 ml dimetil-formamid elegyében 2 óra hosszat forraljuk visszafolyatással, majd bepároljuk körülbelül 50 ml térfogatra, így kristályos monokarbonsavat kapunk. Kitermelés: 20,5 g. A tisztított sav olvadáspontja 171-173°C.

A nyers savat 400 ml abszolút metanollal és 0,4 ml tömény kénsavval szobahőmérsékleten 18 óra hosszat keverjük. A metanolt lepároljuk, a maradékot jégre öntjük, metilén-kloriddal kirázzuk, újra bepároljuk és izopropil-éterből kristályosítjuk, így 15 g észtert kapunk, amelynek olvadáspontja 89-90°C.

c) 2-(bróm-acetil-amino)-3-(o-klór-benzoil)-5-(2-karbometoxi-etil)-tiofén előállítás

27,8 g (0,09 mól) b) lépés szerint észtert 700 ml toluolban szuszpendálunk és összekeverjük 10 nátrium-hidrogén-karbonát 57 ml vízzel készített oldatával. 40-50°C hőmérsékleten keverés közben lassan hozzáadunk 7,9 ml bróm-acetil-bromidot, majd az elegyet 30 percig keverjük, vízzel mossuk, a toluolos fázist szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk és izopropil-éterből kristályosítjuk. Kitermelés: 35-37 g; olvadáspont: 104-106°C.

d) **2-(amino-acetil-amino)-3-(o-klór-benzoil)-5-(2-karbometoxi-etil)-tiofén előállítás**
35,8 g (0,08 mól) c) lépés szerint kapott bróm-acetil-származékot feloldunk 700 ml acetátban és keverés közben 2-3 óra hosszat száraz ammóniagázt vezetünk bele szobahőmérsékleten. Az elegyet egy éjszakán át állni hagyjuk, jeges vízzel mossuk, szárítjuk, bepároljuk; 22-25 g olajos aminovegyületet kapunk.

e) **7-(2-karbometoxi-etil)-5-(o-klór-fenil)-tieno-1,4-diazepin előállítás**

21,3 g (0,056 mól) d) lépésben kapott vegyületet feloldunk 500 ml toluolban és 75 g Kiesel-géllel vizleválasztó alkalmazásával és visszafolyatás közben forraljuk 2 óra hosszat. A szilícium-dioxidot leszívátjuk és a diazepint forró metanollal extraháljuk. A metanol lepárlása után 12-15 g 160-162°C olvadáspontú diazepint kapunk.

f) **7-(2-karbometoxi-etil)-5-(o-klór-fenil)-tieno-1,4-diazepin-2-tion előállítás**

10 g (0,03 mól) e) lépésben kapott diazepint 100 ml diglymben 70-80°C hőmérsékleten 3 óra hosszat keverünk 6,8 g foszfor-pentaszulfiddal és 5 g nátrium-hidrogén-karbonáttal. A szuszpenziót jégre öntjük, 30-45 percig keverjük és a kristályokat leszívátjuk. Szárítás után 10 g 185-186°C olvadáspontú tiont kapunk.

g) **3-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il]-propionsav-metilészter előállítás**

6,1 g (0,016 mól) f) lépés szerint kapott kénvegyületet feloldunk 100 ml tetrahydrofuranban, hozzáadunk 1 g hidrazin-hidrátot és 45-50°C-on keverjük 30 percig. Az elegyet csökentett nyomáson bepároljuk, így 5-5,2 g olajat kapunk, amelyet izopropil-éterből kristályosítunk (olvadáspont 175-177°C).

A hidrazinvegyületet 35 ml orto-ecetsav-észterben 80°C-ra hevítjük, és metilén-klorid-éterben bepároljuk, így 3 g 114-115°C-on olvadó triazolo-diazepint kapunk.

Ugyanezt a vegyületet előállíthatjuk a tionból ecetsav-hidraziddal is.

Alkoholos-vizes kálium-hidroxiddal végzett elszáppanosítás után 6,1 g metilészterből 5,7-5,8 g 196-198°C olvadáspontú szabad karbonsavat kapunk.

2. példa

3-[4-(2-klór-fenil)-9-ciklopropil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il]-propionsav-morfolid előállítás

Kiindulási anyagként 15 g 3-[4-(klór-fenil)-9-ciklopropil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il]-propionsavat (forráspontja 227-230°C) alkalmazunk, amelyet diciklohexil-karbodiimid és morfolin segítségével, az 1. példában leírttal analóg módon a cím szerinti vegyületté alakítunk.

6

Kitermelés: 15,0 g (az elméleti 86,5%-a); olvadáspont: 159-160°C.

¹H-NMR-spektrum (deutero-kloroformban) δ=0,96-1,40 (4m, ciklopropil -CH₂-), 1,93-2,28 (1m, ciklopropil), 2,64 (2t, -CH₂-CO-), 3,15 (2t, -CH₂-), 3,31-3,77 (8m, morfolin), 4,91 (2s, -CH₂-, 7-es gyűrű), 6,44 (1s, tiofén), 7,22-7,60 (4m, aril).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő: 38 g (0,1 mól) 185-186°C olvadáspontú 7-(2-karbometoxi-etil)-5-(o-klór-fenil)-tieno-1,4-diazepin-2-tiont (vö. 1. példa) 1 l ciklopropil-karbonsav-hidraziddal visszafolyatás közben forralunk 50 ml dioxiban 1 óra hosszat. Bepárlás után éteres eldörzsöléssel 30 g 148-150°C olvadáspontú, vörös kristályos anyagot kapunk, amelyet 1 l toluolban 140 g Kiesel-gél jelenlétében 4 óra hosszat hevítünk vizleválasztó alkalmazásával. Az elegyet ezután lehűtjük, leszívátjuk és a triazolvegyületet forró metanollal extraháljuk. Az extrakció után 24 g nyúlós olajat kapunk, amelyet 25 ml 2 n alkoholos kálium-hidroxidban 1 óra hosszat főzve elszáppanosítunk. A szokásos feldolgozás után 15-18 g karbonsavat kapunk, amelyet közvetlenül amiddá alakíthatunk.

3. példa

4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il]-karbonsav-morfolid előállítás

36 g (0,1 mól) megfelelő karbonsavat (2 503 235. számú NSZK-beli nyilvánossághozatali irat, Weber, K.H. és munkatársai, 1976. 07. 29., 14. oldal), amelynek olvadáspontja 302°C, 10 g morfolinnal reagáltatunk diciklohexil-karbodiimid jelenlétében dimetil-formamidban, az 1. példában leírt módon. 38 g (az elméleti 89%-a) nyúlós olajat kapunk.

¹H-NMR-spektrum (deutero-kloroformban) δ=2,75 (3s, -CH₃), 3,71 (8s, morfolin), 4,97 (2s, -CH₂-, 7-es gyűrű), 6,83 (1s, tiofén), 7,26-7,64 (4m, aril).

2-amino-3-(2-klór-benzoil)-tiofén-5-karbonsavból (Hromatka, O.: Monatsh. Chem., 164, 973, (1973)) kiindulva a megfelelő savkloridon keresztül előállíthatjuk a 206-208°C olvadáspontú morfolidot, amelyet az 1. példában leírt módon szintén a cím szerinti vegyületté alakíthatunk.

4. példa

4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il]-karbonsavamid előállítás

3,7 g (0,01 mól) megfelelő karbonsav-metilésztert (2 503 235. számú NSZK-beli nyilvánossághozatali irat, Weber, K.H. és munkatársai, 1976. 07. 29., 14. oldal), amelynek olvadáspontja 230-232°C, feloldunk 100 ml metanolban és szobahőmérsékleten keverés közben addig vezetünk ammóniát az oldatba, míg az telített nem lesz. További 2 napig kevertetjük 20-25°C-on, az oldószert lepároljuk és a maradékot szilícium-dioxidon kromatografáljuk

(eluálószer metilén-klorid és metanol 9:1 arányú elegye).

Kitermelés: 3,5 g (az elméleti 98%-a); olvadáspont: 300°C (bomlik).

¹H-NMR-spektrum (deutero-kloroformban) δ=2,66 (3s, -CH₃), 4,85 (2s, -CH₂-), 7,50 (1s, tiofén), 7,52 (4H, aril), 7,65 és 8,25 (2s, -NH₂).

5. példa

3-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il]-propionsav-dietil-amid előállítás

3,87 g (0,01 mól) megfelelő karbonsavat (vö. 1. példa) 50 ml metilén-kloridban 30-35°C-on 2 óra hosszat kevertetünk 1 ml tiszta tionil-kloriddal. Ezután jeges hűtés közben 8 ml dietil-amint adunk az elegyhez és 30 percig keverjük. A sókat vízzel kimossuk, a metilén-kloridos fázist szárítjuk, részlegesen bepároljuk és végső tisztításként szilícium-dioxidon kromatografáljuk (futtatószer 4% metanolt tartalmazó metilén-klorid).

1,8–2,0 g nyúlós olajat kapunk.

¹H-NMR-spektrum (deutero-kloroformban) Δ=1,09 és 1,12 (2 x 3t, -CH₂H₅), 2,52 (2t, -CH₂-CO-), 2,72 (3s, -CH₃), 3,03-3,56 (6m, -C₂H₅ és -CH₂-), 4,90 (2s, -CH₂-), 7-es gyűrű, 6,44 (1s, tiofén), 7,25-7,55 (4m, aril).

6. példa

2-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il]-ecetsav-morfolid előállítás

20 g (0,054 mól) 2-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il]-ecetsav, 500 ml tetrahydrofuran és 10 g 1,1'-karbonil-diimidazol elegyét szobahőmérsékleten keverjük 1 óra hosszat és a kapott, tiszta oldatot 0,06 mól (5,2 g) morfolinnal reagáltatjuk. Az elegyet egy éjszakán át kevertetjük szobahőmérsékleten, bepároljuk, metilén-kloridban felvesszük, nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk és szilícium-dioxid-oszlopon szűrjük, majd acetátból átkristályosítjuk; 9,4 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 143-144°C.

¹H-NMR-spektrum (deutero-kloroformban) δ=2,74 (3s, -CH₃), 3,36-3,82 (8m, morfolin), 3,88 (2s, -CH₂-CO-), 4,97 (2s, -CH₂-), 7-es gyűrű, 6,51 (1s, tiofén), 7,25-7,60 (4m, aril).

A karbonsavat a következő módon állítjuk elő:

Az irodalomból ismert eljárással malonsav-dietil-észtert és bróm-acetaldehid-acetált reagáltatunk, így 3,3-dikarbetoxi-propionaldehidet (forráspontja 92-95°C/1 kPa) kapunk, amelyet az 1. példában leírttal analóg módon klór-ciano-acetofenonnal és kénnel reagáltatva a megfelelő 2-amino-benzoil-tiofén-származékká alakíthatunk. Elszappanosítás, dekarboxilezés metanollal és kénsavval végrehajtott észterezés után 2-amino-3-(o-klór-benzoil)-5-(karbometoxi-metil)-tiofént kapunk, bróm-acetilezés, aminálás és gyűrűzárás

után a megfelelő, 180-182°C olvadáspontú diazepinont nyerjük. Az ebből kapott tionil-184-185°C-on olvad. A tiont hidrazinnal kezelve, majd orto-ecetsav-észterrel reagáltatva triazolo-tieno-karbonsav-metilésztert kapunk, amelynek olvadáspontja 139-141°C; végül az alkoholos-vizes kálium-hidroxiddal végzett elszappanosítás a 257-259°C olvadáspontú szabad karbonsavat eredményezi.

7. példa

4-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il]-vajsav-morfolid előállítás

A 6. példában leírttal analóg módon 10 g (0,025 mól) 4-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il]-vajsavat tetrahydrofuranban morfolinnal és 1,1'-karbonil-diimidazzal reagáltatunk; a kromatográfiás feldolgozás után 10,5 g (az elméleti 89%-a) majdnem színtelen, nyúlós olajat kapunk.

¹H-NMR-spektrum (deutero-kloroformban) δ=2,00 (2m, -CH₂-), 2,37 (2m, -CH₂CO-), 2,71 (3s, -CH₃), 2,87 (2m, -CH₂-), 3,26-3,83 (8m, morfolin), 4,94 (2s, -CH₂-), 7-es gyűrű, 6,41 (1s, tiofén), 7,24-7,61 (4m, aril).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő.

Az irodalomból ismert eljárással ciklohexánból kiindulva enol-étert állíthatunk elő (Claisen, L.: Ber. dtsh. chem. Ges., 40, 3907), amelyet ozonolízisnek vetünk alá (Schmid, V., Grafen, P.: Liebigs Ann. Chem., 656, 97, (1962)). 5-formil-valeriánsav-metilésztert kapunk, amelyet a már leírt módon 4-[2-amino-3-(klór-benzoil)-tiofén-2-il]-vajsavészterre alakítunk. Az ebből kapott tiofén-diazepinon 152-153°C-on olvad. Az 1. f) példában leírttal analóg módon, foszfor-pentaszulfiddal végzett továbbreagáltatás 176-178°C olvadáspontú tiont eredményez. A hidrazinnal kezelt és az orto-ecetsav-észterrel végzett reagáltatás az 1. g) példában leírttal analóg módon a megfelelő észtert eredményezi, amelyet alkoholos kálium-hidroxiddal 257-259°C olvadáspontú karbonsavvá alakítunk elszappanosítással.

8. példa

5-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il]-valeriánsav-morfolid előállítás

15 g (0,036 mól) 5-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il]-valeriánsavat morfolinnal és diklohexil-karbodiimiddal reagáltatva dimetil-formamidban mint oldószerben, az 1. példában leírttal analóg módon, a cím szerinti vegyületet világossárga, nyúlós olaj alakjában kapjuk meg (kitermelés: 13 g, az elméleti 75%-a).

¹H-NMR-spektrum (deutero-kloroformban) δ=1,72 (4m, -CH₂-CH₂-), 2,87 (2m, -CH₂CO-), 2,71 (3s, -CH₃), 2,83 (2m, -CH₂-), 3,30-3,77

(8m, morfolin), 4,93 (2s, -CH₂-, 7-es gyűrű), 6,41 (1s, tiofén), 7,21-7,58 (4m, aril).

A karbonsavat a kereskedelemben kapható cikloheptanonból a 7. példában leírttal analóg módon a megfelelő aldehiden keresztül (forráspontja 115-120°C/1,5 mPa), majd a 119-121°C olvadáspontú 5-(tieno-triazolo-1,4-diazepin-2-il)-valeriánsav-metilésztert elszapánosítva kapjuk; a karbonsav olvadáspontja 133-134°C.

9. példa

3-[9-bróm-4-(2-klór-fenil)-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il]-propionsav-morfolid előállítás

4,4 g (0,001 mól) 3-[4-(2-klór-fenil)-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il]-propionsav-morfolidot (vö. 19. példa), amelynek olvadáspontja 188-189°C; feloldunk 44 ml kloroformban, az oldathoz 2 ml piridint és 0,7 ml brómot adunk és egy éjszakan át szobahőmérsékleten kevertetjük. A világosbarna oldatot nátrium-hidrogén-karbonáttal és vízzel mossuk, a szerves fázist szárítjuk és az oldószer egy részét lepároljuk; éter hozzáadásával 3,1 g (az elméleti 60%-a) cím szerinti vegyület válik ki világos barnásszürkés kristályok formájában, amelyek 181-182°C-on olvadnak.

¹H-NMR-spektrum (deutero-kloroformban) δ=2,66 (2t, -CH₂CO-), 3,17 (2t, -CH₂-), 3,31-3,75 (8m, morfolin), 4,95 (2s, -CH₂-), 6,46 (1s, tiofén), 7,30-7,55 (4m, aril).

10. példa

3-[4-(2-klór-fenil)-9-metoxi-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il]-propionsav-morfolid előállítás

2,6 g (0,5 mól), 9. példa szerint előállított 9-bróm-vegyületet 3,7 g kálium-hidroxid

400 ml metanollal készített oldatával keverünk 1 óra hosszat 50-60°C-on. A metanol lepárlása után a maradékot jeges vízzel keverjük össze, majd metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson részben lepároljuk. A maradékot acetátból átkristályosítjuk, így 1,8 g (az elméleti 76%-a) cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 163-164°C.

¹H-NMR spektrum (deutero-kloroformban) 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, tiofén), 7,36 (4s, aril).

11. példa

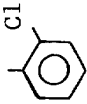
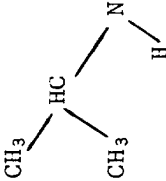
8-[4-(2-klór-fenil)-9-ciklopropil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il]-(n-oktán)-1-karbonsav-morfolid előállítására

4,63 g (0,01 mól) megfelelő karbonsavat az 1. példában leírttal analóg módon, ciklohexil-karbodiimiddal amiddá alakítunk. 4,4 g (84,6%-a az elméletinek) nyúlós olajat kapunk.

¹H-NMR-spektrum (deutero-kloroformban) 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, morfolin), 4,90 (2s, -CH₂-), 6,42 (1s, tiofén), 7,25-7,60 (4m, aril).

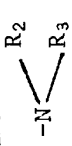

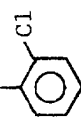
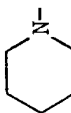
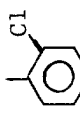
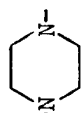
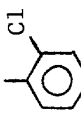
A karbonsav előállításához kiindulási anyagként 9-formil-nonánkarbonsav-metilésztert (forráspontja 101-104°C/500 kPa) alkalmazunk, amelyet a következő irodalmi ismeretelés alapján állíthatunk elő: Volkmann, R. A. és munkatársai: J. Org. Chem., 48, 1767, (1983).


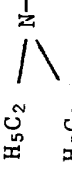
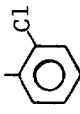
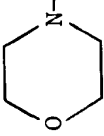
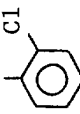
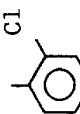
A fent leírt eljárással előállított további vegyületeket a következő táblázatban foglaltuk össze:

Példa	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	op. °C	Spektrum
12	CH ₃	CH ₃	H		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, tiofén), 7,25-7,57 (4m, Aril)
13	CH ₃	CH ₃	H		2	olaj	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 1,11 (6d, -CH ₃ / izoprop./), 2,45 (2t, -CH ₂ CO-), 2,68 (3s, -CH ₃), 3,12 (2t, -CH ₂ -), 4,08 (1m, -CH/izoprop/), 4,91 (2s, -CH ₂ -), 5,48 (1d, -NHCO), 6,45 (1s, tiofén), 7,22-7,57 (4m, Aril)
14	CH ₃	CH ₃	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, tiofén), 7,28-7,57 (4m, Aril)

15

16

Példa	R ₁		R ₄	n	op. °C	Spektrum
15	CH ₃			2	167-168	¹ H-NMR (CDCl ₃); δ = 1,64-2,20 (4m, Pirrol), 2,57 (2t, -CH ₂ -CO), 2,70 (3s, -CH ₃), 3,14 (2t, -CH ₂ -), 3,24-3,57 (4m, Pirrol), 4,41 (2s, -CH ₂ -), 6,42 (1s, tiofén), 7,26-7,52 (4m, Aril)
16	CH ₃			2	143-145	¹ H-NMR (CDCl ₃); δ = 1,33-1,77 (6m, Piperidin), 2,62 (2t, -CH ₂ -CO), 2,71 (3s, -CH ₃), 3,13 (2t, -CH ₂), 3,35, 3,55 (4m, Piperidin), 4,93 (2s, -CH ₂ -), 6,42 (1s, tiofén), 7,24-7,57 (4m, Aril)
17	CH ₃			2	olaj	¹ H-NMR (CDCl ₃); δ = 2,32 (3s, >NCH ₃), 2,39 (4t, Piperazin), 2,65 (2t, -CH ₂ -CO), 2,73 (3s, -CH ₃), 3,16, 3,46 (4t, Piperazin), 3,65 (2t, -CH ₂), 4,95 (2s, -CH ₂ -), 6,45 (1s, tiofén), 7,29-7,58 (4m, Aril)

Példa	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	op. °C	Spektrum
18					2	olaj	¹ H-NMR (CDCl ₃); δ = 0,93-1,35 (10m, Ciklopropil, -C ₂ H ₅), 1,93-2,26 (1m, >CH-/Ciklopropil/), 2,62 (2t, -CH ₂ CO), 3,00-3,53 (6m, -C ₂ H ₅ és -CH ₂ -), 4,91 (2s, -CH ₂ -), 6,46 (1s, tiofén), 7,24-7,57 (4m, Aril)
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, Morfolin), 5,03 (2s, -CH ₂ -), 6,42 (1s, tiofén), 7,25-7,42 (4m, Aril), 8,46 (1s, Triazol)
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-es gyűrű), 5,54-6,48 (2m, -NH ₂), 6,53 (1s, tiofén), 7,18-7,56 (4m, Aril).

Példa	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	op. °C	Spektrum
21	CH ₃				2	olaj	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, -CH ₂ -CH ₂ -OH), 4,90 (2s, -CH ₂ -), 7-es gyűrű), 6,45 (1s, tiofén), 7,22-7,63 (4m, Aril).
22	CH ₃				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, Morfolin), 4,85 (2s, -CH ₂ -), 6,73 (1s, tiofén), 7,24-7,72 (5m, Aril).
23	CH ₃				2	olaj	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, tiofén), 6,88 (1t, -N-CO), 7,25-7,55 (4m, Aril)

Példa	R ₁	R ₂ R ₃	R ₄	n	op. °C	Spektrum
24	-CH ₂ Cl			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, Morfolin), 4,94 (4s, -CH ₂ Cl es -CH ₂ -, 7-es gyűrű), 6,41 (1s, tiofén), 7,17-7,53 (4m, Aril).
25	-CH ₂ Br			2	olaj	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 2,58 (2t, -CH ₂ CO), 3,11 (2t, -CH ₂ -), 3,22-3,74 (8m, Morfolin), (2s, -CH ₂ Br), 4,98 (2s, -CH ₂ -, 7-es gyűrű), (1s, tiofén), 7,21-7,71 (4m, Aril)
26	CH ₃ -CH ₂ CH ₂ O 			2	olaj	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 -tiofén), 3,31-3,74 (8m, morfolin), 4,60 (2t, J=6Hz, -O-CH ₂ -), 4,90 (2s, -CH ₂ -, 7-es gyűrű), 6,39 (1s, tiofén), 7,39 (4s, aril).

25

A következő példákban néhány, hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmény előállítását ismertetjük. Amennyiben külön mást nem adunk meg, „rész” alatt súlyrészt értünk.

1. Tabletta

A következő összetételű tablettákat állítjuk elő:

(I) általános képletű hatóanyag	0,020 rész
sztearinsav	0,010 rész
dextróz	1,890 rész
összesen	1,920 rész

Az alkotórészeket ismert módon összekeverjük és a keveréket tablettákká préseljük, egy tablettá súlyát 1,92 g, hatóanyagtartalmát 20 mg.

2. Kenőcs

A következő összetételű kenőcsöt készítjük:

3-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il]-propionsav-morfolid	50 mg
Neribas kenőcs (Scherax kereskedelmi termék)	10 g-ig

A hatóanyagot eldörzsöljük 0,5 g kenőcsalappal, és a megmaradt kenőcsalapot 1,0 g-os részletekben adagolva alaposan összekeverve kenőccsé alakítjuk; 0,5%-os kenőcsöt kapunk. A hatóanyag eloszlását a kenőcsalapban optikai úton, mikroszkóp alatt ellenőrizzük.

3. Krém

A következő összetételű krémet készítjük:

3-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il]-propionsav-morfolid	50 mg
Neribas kenőcs (Scherax kereskedelmi termék)	10 g-ig

A hatóanyagot 0,5 g kenőccsel eldörzsöljük, és a kenőcs többi részét 1,0 g-os részletekben, mozsártörővel összedolgozzuk vele. 0,5%-os krémet kapunk. A hatóanyag eloszlását a kenőcsalapban optikai úton, mikroszkóp alatt ellenőrizzük.

4. Injekciós oldat

A következő összetételű injekciós oldatokat állítjuk elő:

a) 3-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il]-propionsav-morfolid	1,0 mg
nátrium-klorid	45,0 mg
aqu. pro inj.	5,0 ml-ig
b) 3-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il]-propionsav-morfolid	5,0 mg
nátrium-klorid	45,0 mg
aqu. pro inj.	5,0 ml-ig
c) 3-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] tri-	

26

zolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il]-propionsav-morfolid	1,0 mg
nátrium-klorid	9,0 mg
aqu. pro inj.	1,0 ml-ig

5 A hatóanyagot pH-szabályozás nélkül feloldjuk vízben és izotóniásra állítjuk be nátrium-klorid-adagolással. A kapott oldatot szűrővel progénmentesítjük és a szűrletet aseptikus körülmények között ampullákba töltjük, amelyeket azután sterilizálunk és leforrasztunk. Az ampullák egyenként 1 mg, 5 mg, illetve 1 mg hatóanyagot tartalmaznak.

5. Szuppozitórium

15 Minden egyes kúp a következő alkotórészekből áll:

3-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il]-propionsav-morfolid	1,0 rész
kakaóvaj (olvadáspont 36-37°C)	1200,0 rész
karnaubaviasz	5,0 rész

25 Összeolvasztjuk a kakaóvaját és a karnaubaviaszt. 45°C hőmérsékleten hozzáadjuk a hatóanyagot és addig keverjük, amíg teljesen diszpergálódik.

A keveréket megfelelő méretű formákba öntjük és a kúpotat becsomagoljuk.

6. Inhalációs oldat

30 A következő összetételű inhalációs oldatokat állítjuk elő:

a) 3-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il]-propionsav-morfolid	500 mg
nátrium-EDTA	50 mg
benzalkónium-klorid	25 mg
nátrium-klorid	880 mg
desztillált víz	100 ml-ig

35 A teljes vízmennyiség 96%-ában egymás után feloldjuk a nátrium-EDTA-t, a benzalkónium-kloridot, a nátrium-kloridot és a hatóanyagot, majd a kapott, tiszta oldatot feltöltjük a maradék vízzel. Az oldatot 20 ml-es cseppentős üvegekbe töltjük. Egy adag (20 csepp, 1 ml) 5 mg hatóanyagot tartalmaz.

b) 3-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-2-il]-propionsav-morfolid	500 mg
nátrium-klorid	820 mg
desztillált víz	100 ml-ig

55 A teljes vízmennyiség 96%-ában egymás után feloldjuk a hatóanyagot és a nátrium-kloridot, az oldatot feltöltjük a maradék vízzel és az oldatot egy dózist tartalmazó egységben szereljük ki. Az oldat 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

65 1. Eljárás (I) általános képletű tieno-triazolo-1,4-diazepino-2-karbonsavamidok — a képletben

- R_1 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, adott esetben halogénatommal helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoport, ciklopropilcsoport, 1-3 szénatomos alkoxilcsoport vagy halogénatom,
- R_2 és R_3 jelentése lehet azonos vagy különböző, és jelenthetnek hidrogénatomot vagy egyenes, vagy elágazó szénláncú, 1-4 szénatomos alkil- vagy hidroxil-alkil-csoportot, vagy R_2 és R_3 a nitrogénatommal együtt egy 5-, 6- vagy 7-tagú, adott esetben egy további nitrogénatomot vagy egy oxigénatomot is tartalmazó, a második nitrogénatomon 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített, telített gyűrűs csoportot képezhet,
- R_4 jelentése fenilcsoport, amely a 2-helyzetben halogénatom helyettesítőt tartalmazhat,
- n jelentése 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 — előállítására, *azzal jellemezve*, hogy
- a) egy (II) általános képletű 2-karbonsavat vagy 1-4 szénatomos alkilészterét — a képletben R_1 , R_4 és n jelentése a megadott — egy (III) általános képletű aminnal — a képletben R_2 és R_3 jelentése a megadott — reagáltatunk, vagy
- b) egy (II) általános képletű karbonsavat — a képletben R_1 , R_4 és n jelentése a fent megadott — savhalogeniddé vagy savanhidriddé alakítunk, és ezt a savhalogenidet vagy savanhidridet egy (III) általános képletű aminnal — a képletben R_2 és R_3 jelentése a fent megadott — reagáltatjuk, majd
- kívánt esetben egy olyan kapott (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R_1 hidrogénatom, a 9-helyzetben klórozunk, vagy brómozunk;
- kívánt esetben egy olyan kapott (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R_1 klór- vagy brómatom, R_1 helyén 1-3 szénatomos alkoxilcsoportot tartalmazó vegyületté alakítunk. (Elsőbbsége: 1986.01.24.)
2. Eljárás (I) általános képletű tieno-triazolo-1,4-diazepino-2-karbonsavamidok — a képletben
- R_1 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-4 szénatomos alkilcsoport, ciklopropilcsoport, metoxilcsoport, klór- vagy brómatom;
- R_2 és R_3 jelentése azonos vagy különböző és hidrogénatomot, egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-4 szénatomos alkil- vagy hidroxil-alkilcsoportot jelentenek vagy R_2 és R_3 a nitrogénatommal együtt 5-, 6- vagy 7-tagú, adott esetben egy további nitrogénatomot vagy egy oxigénatomot is tartalmazó, a második nitrogénatomon metilcsoporttal helyettesített, telített gyűrűs csoportot képezhet,
- R_4 jelentése adott esetben a 2-helyzetben klór- vagy brómatommal helyettesített fenilcsoport és

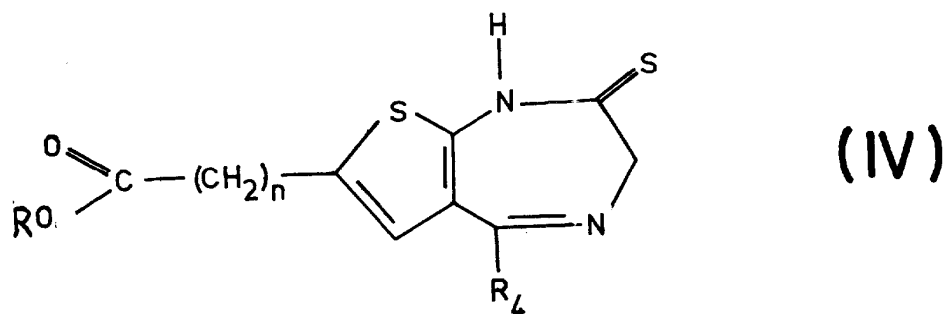
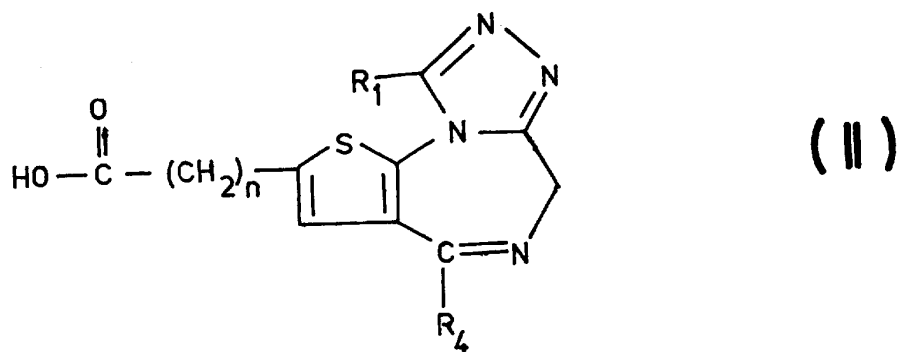
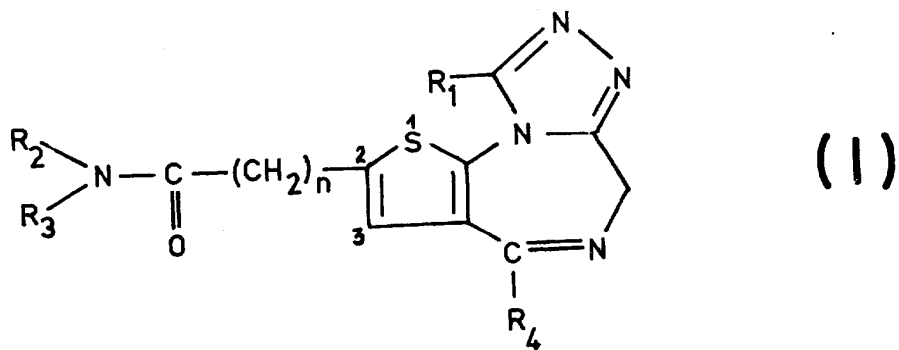
- n értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 — előállítására, *azzal jellemezve*, hogy
- a) egy (II) általános képletű 2-karbonsavat vagy 1-4 szénatomos alkilészterét — a képletben R_1 , R_4 és n jelentése a megadott — egy (III) általános képletű aminnal — a képletben R_2 és R_3 jelentése a megadott — reagáltatunk, vagy
- b) egy (II) általános képletű karbonsavat — a képletben R_1 , R_4 és n jelentése a fent megadott — savhalogeniddé vagy savanhidriddé alakítunk, és ezt a savhalogenidet vagy savanhidridet egy (III) általános képletű aminnal — a képletben R_2 és R_3 jelentése a fent megadott — reagáltatjuk. (Elsőbbsége: 1985.01.25.)
3. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás olyan (I) általános képletű tieno-triazolo-1,4-diazepino-2-karbonsavamidok előállítására, amelyek képletében R_1 , R_2 és R_3 jelentése az 1. igénypont tárgyi körében megadott, R_4 jelentése fenil-, 2-klór-fenil- vagy 2-bróm-fenil-csoport és n értéke 1, 2 vagy 3, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1986.01.24.)
4. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás olyan (I) általános képletű tieno-triazolo-1,4-diazepino-2-karbonsavamidok előállítására, amelyek képletében R_1 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-4 szénatomos alkilcsoport, ciklopropilcsoport, metoxilcsoport, klór- vagy brómatom, R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metilcsoport, etilcsoport, hidroxil-etil-csoport, vagy R_2 és R_3 jelentése együtt a nitrogénatommal morfolinocsoport, R_4 jelentése 2-klór-fenil- vagy 2-bróm-fenil-csoport és n értéke 2., *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1986.01.25.)
5. A 2. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás 3-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]propionsav-morfolid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1985.01.25.)
6. A 2. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás 3-[4-(2-klór-fenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]-propionsav-dietil-amid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1985.01.25.)
7. Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű tieno-triazolo-1,4-diazepino-2-karbonsavamidok — R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és n az 1. igénypontban meghatározott — tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerinti eljárással előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítésben szokásos segédanyagokkal együtt gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk. (Elsőbbsége: 1986.01.24.)

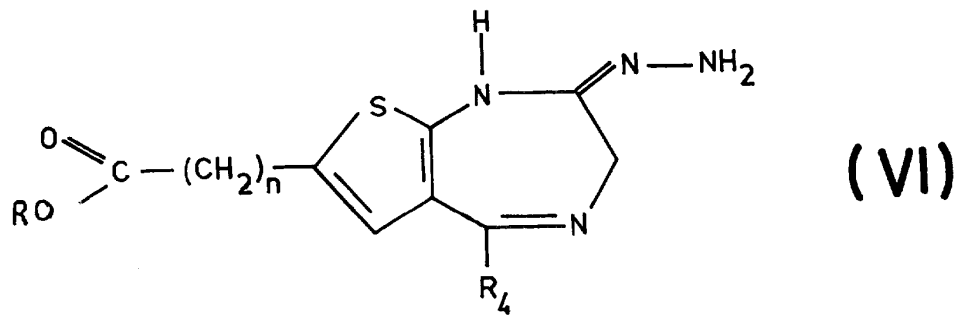
8. Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű tieno-triazolo-1,4-diazepino-2-karbonsavamidot — R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és n a 2. igénypontban meghatározott — tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jelle-*

mezve, hogy a 2. igénypont szerinti eljárással előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítésben szokásos segédanyagokkal együtt gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk. (Elsőségsége: 1985.01.25.)

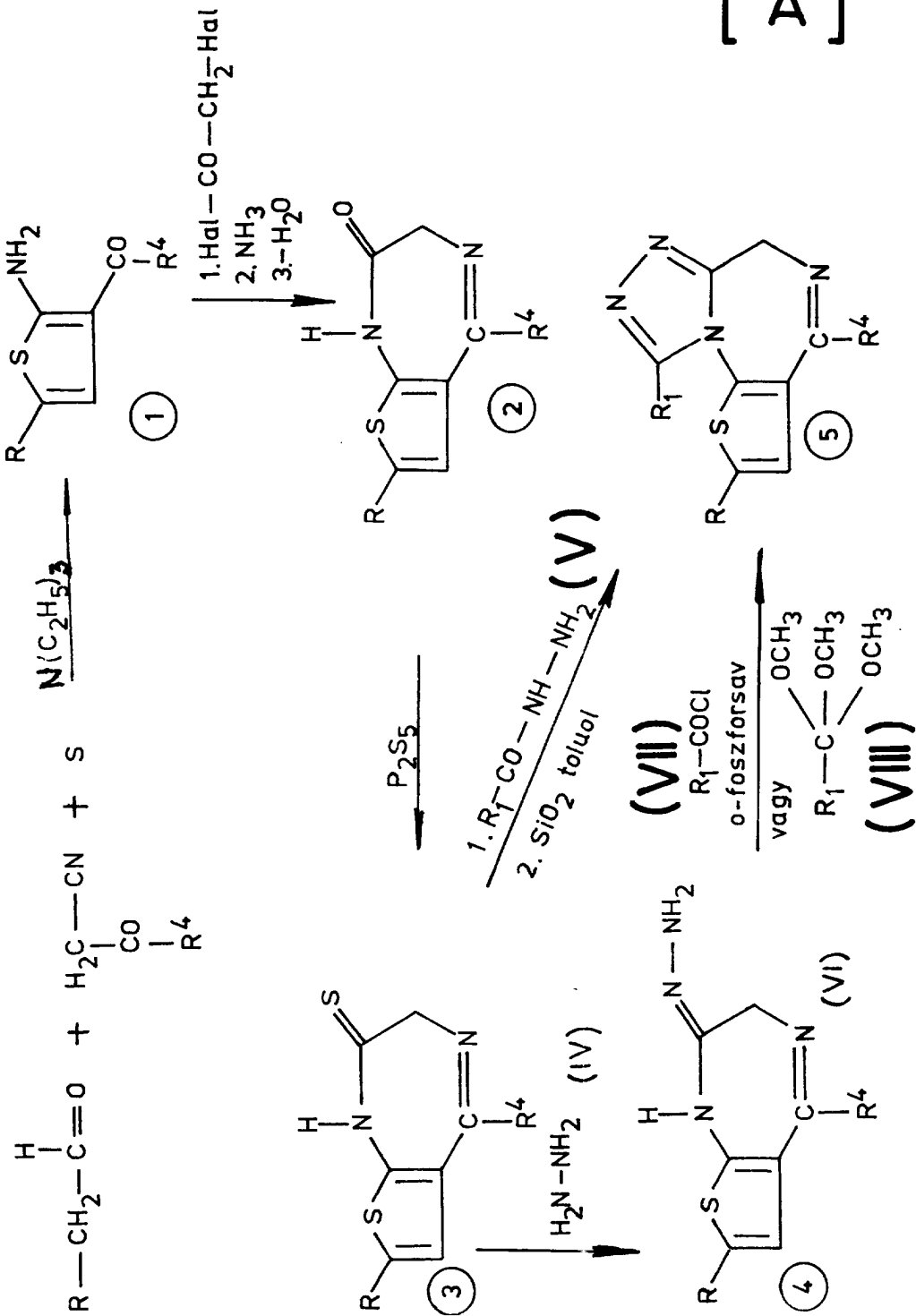
3 lap rajz képletekkel

Int.Cl. C 07 D 495/14; A 61 K 31/55



Int.Cl₄ C 07 D 495/14; A 61 K 31/55

[A]



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
 A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 3687. Nyomdaipari vállalat, Ungvár