



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**  
**UTLÄGGNINGSSKRIFT** 62839

C (45) Patentti myönnetty 10 03 1983  
Patent meddelat

(51) Kv.lk.<sup>3</sup>/Int.Cl.<sup>3</sup> C 07 D 495/14

**SUOMI-FINLAND**

(FI)

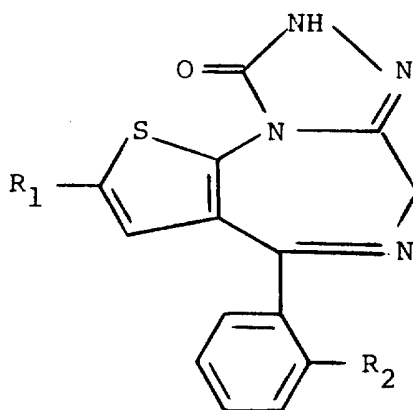
Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansöknin 780336  
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 02.02.78  
(23) Aikupäivä — Giltighetsdag 02.02.78  
(41) Tulut julkaiseksi — Blivt offentlig 26.08.78  
(44) Nähtävöskäpönan ja kuuljulkaisun pvm. —  
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 30.11.82  
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 25.02.77

Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken  
Tyskland(DE) P 2708121.6

- (71) C.H. Boehringer Sohn, D-6507 Ingelheim am Rhein, Saksan Liittotasa-  
valta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (72) Karl-Heinz Weber, Gau-Algesheim, Adolf Langbein, Ingelheim/Rhein,  
Erich Lehr, Waldalgesheim, Karin Böke, Ingelheim/Rhein, Franz Josef  
Kuhn, Bingen, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (74) Leitzinger Oy
- (54) Menetelmä valmistaa anksiolyyttistä, antikonvulsiivista ja sedatii-  
vista 8-halogeeni-6-fenyyl-4H-s-triazolo[3,4-c]tieno[2,3-e]1,4-  
-diatsepin-1-onia - Förfarande för framställning av anxiolytisk,  
antikonvulsiv och sedativ 8-halogen-6-fenyl-4H-s-triazolo[3,4-c]tieno-  
[2,3-e]1,4-diazepin-1-on

Keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa anksiolyyttistä, antikon-  
vulsiivista ja sedatoivaa 8-halogeeni-6-fenyyl-4H-s-triazolo[3,4-c]-  
tieno[2,3-e]1,4-diatsepin-1-onia, jolla on kaava J



(I)

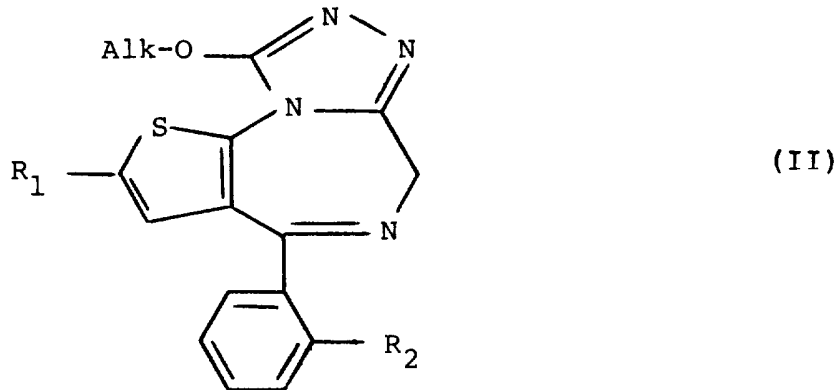
jossa

R<sub>1</sub> on kloori-, bromi- tai jodiatomi ja

R<sub>2</sub> on vety tai halogeeniatomi

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan saada

a) Hydrolysoimalla varovasti yleiskaavan II mukainen 8-halogeeni-6-fenyyli-1-alkoksi-triatsolo-tieno-diatsepiini,

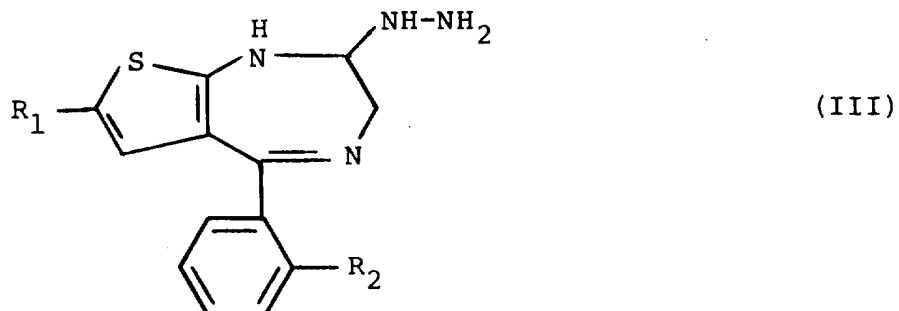


jossa

$R_1$  ja  $R_2$  tarkoittavat samaa kuin edellä ja Alk on alempi alkyyli-ryhmä.

Hydrolyysi suoritetaan happamassa väliaineessa, parhaiten käyttämällä halogeenivetyhappoa, huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen refluksointilämpötilan välisissä lämpötiloissa, parhaiten palautustilaukslämpötiloissa. Yleiskaavan II mukaiset yhdisteet voidaan tällöin liuottaa liuottimiin, kuten alempiin alkoholeihin tai muihin orgaanisiin liuottimiin, jotka eivät vaikuta reaktioon; hydrolyysi voidaan kuitenkin suorittaa myös ilman liuotinta.

b) Saattamalla yleiskaavan III mukainen 2-hydratsino-tieno-diatsepiini



jossa  $R_1$  ja  $R_2$  tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan fosgeenin kanssa.

Hydratsino-yhdiste III liuotetaan inerttiin liuottimeen, esimerkiksi tolueeniin, ksyleeniin, bentseeniin tai kloorihiilivetyyn, ja saateen reagoimaan fosgeenin liuoksen kanssa samassa liuottimessa tai myös kaasumaisen fosgeenin kanssa lämpötiloissa välillä  $0^{\circ}\text{C}$  ja reaktioseoksen kiehumispiste. Tällöin fosgeeni lisätään parhaiten huoneen lämpötilassa ja tämän jälkeen seos kuumennetaan vähitellen kiehumispisteeseen.

Kummassakin menetelmässä saadaan hyvät saannot.

Yleiskaavan II mukaiset lähtöaineet tunnetaan kirjallisuudesta; niitä voidaan valmistaa esimerkiksi DOS-julkaisussa 24 35 041 esitetyllä menetelmällä halogenoimalla 1-asemassa substituomaton tienotriatsolobentsodiatsepiini ja vaihtamalla halogeeniatomi alkoksiryhmään.

Yleiskaavan III mukaiset yhdisteet tunnetaan DAS-julkaisusta 24 10 030; ne voidaan valmistaa saattamalla vastaava 2-merkaptotieno-diatsepiini reagoimaan hydratsiinin kanssa.

Yleiskaavan I mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita terapeuttisia ominaisuuksia. Farmakologisissa testeissä ne vaikuttavat anksiolyyttisesti, antikovulsiivisesti ja sedatoivasti toksisuuden ollessa erittäin alhainen. Mainitut vaikutukset ovat parempia kuin tunnettujen triatsolo-tieno-diatsepiinien. Farmakologisissa vertailukokeissa on kaavan I mukaisia yhdisteitä sekä tunnettuja yhdisteitä verrattu keskenään. Kokeissa saatiin seuraavassa taulukossa annetut arvot:

| Yhdiste  | pentetratsolin vaikutus hiiret ED <sub>50</sub> mg/kg | Pentetratsolin vaikutus rotat ED <sub>50</sub> mg/kg | Konfliktitilanne rotat PT <sub>10</sub> mg/kg |
|--|---|--|---|
| A 8-bromi-6-(o-kloorifenyyl)-4H-s-triatsolo[3,4-c]tieno[2,3-e]-1,4-diatsepin-1-oni   | 0,37  | 1,9  | 1,25  |
| B 8-kloori-6-(o-kloorifenyyl)-4H-s-triatsolo[3,4-c]tieno[-2,3-e]-1,4-diatsepin-1-oni   | 1,5   | 2,3  | 2,6   |
| C 8-bromi-2-metyyli-6-(o-kloorifenyyl)-4H-s-triatsolo[3,4-c]tieno(2,3-e)1,4-diatsepin-1-oni                                  | 0,36  | 2,4  | 3,5   |
| D 8-etyyli-6-(o-kloorifenyyl)-4H-s-triatsolo[3,4-c]tieno[2,3-e]-1,4-diatsepin-1-oni (US-patentti 3 965 111 Esim. 1)          | 17  | 16   | > 40  |
| E 8-etyyli-2-metyyli-6-(o-kloorifenyyl)-4H-s-triatsolo[3,4-c]tieno[2,3-e]1,4-diatsepin-1-oni (US-patentti 3 965 111 Esim. 2) | 8   | 26   | > 40  |
| F 8-kloori-6-fenyyl-2,4-dihydro-s-triatsolo-[4,3-a][1,4]-bentso-ditasepin-1-oni (US-patentti 3 646 055 Esim. 11)             | 1,5   | 0,7  | 23,5  |

Testeissä käytettiin 20 - 25 g painavia albino-hiiriä (NMRI) tai 140 - 200 g painavia albino-rottia (FW49). Testiyhdisteet suspendoitiin oliiviöljyyn ja annettiin kaikissa tapauksissa mahaputken avulla mahaan.

### 1. Pentetratsolin vastavaikutus:

Annos, jossa 50 %:ssa eläimistä estyy 125 mg/kg pentyleenitetrasolin, joka annetaan 1 tunti testiyhdisteen intraperitoneaalisen antamisen jälkeen, tappava vaikutus (m.I. Gluckmann, Curr. Ther. Res. 7, 721 [1965]).

### 2. Konfliktitilanne (Inhibition of Passive avoidance):

Annos, jossa konfliktitilanteessa oleva eläin painaa rehupillerin saadakseen 10 kertaa nappia, vaikka samanaikainen signaali osoittaa, että rehupilleriä seuraa rangaistus sähköiskun muodossa (J. Geller, Arch. Int. Pharmacodyn., 149, 243 [1964]).

Annetut arvot ilmoitetaan kaikissa kokeissa graafisesti. Keksinnön mukaisten aineiden yksittäisannos on 0,1 - 50, parhaiten 0,5 - 25 mg (oraalisesti) ja 5 - 10 mg päiväannoksena.

### Esimerkki 1

8-bromi-6-(o-kloorifenyyl)-4H-s-triatsolo[3,4-c]tieno[2,3-e]1,4-diatsepin-1-oni

12,3 g = 0,03 moolia 8-bromi-6-(o-kloorifenyyl)-1-metoksi-4H-s-triatsolo[3,4-c]tieno[2,3-e]1,4-diatsepiinia keitetään 2 tuntia refluksoiden 300 ml:ssa 48 %:sta bromivetyhappoa, laimennetaan tämän jälkeen 500 ml:lla vettä ja kiteet erotetaan jäädyttämisen jälkeen imulla. Ne otetaan metyleenikloridiin; liuos pestään kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan, Jäännös kiteytetään uudelleen metanolista. Otsikkoyhdistettä saadaan 10 g = 85 % saannolla teoreettisesta, sp. 235 - 238°C.

Esimerkki 28-bromi-6-(o-kloorifenyyli)-4H-s-triatsolo[3,4-c]tieno[2,3-e]1,4-diatsepin-1-oni

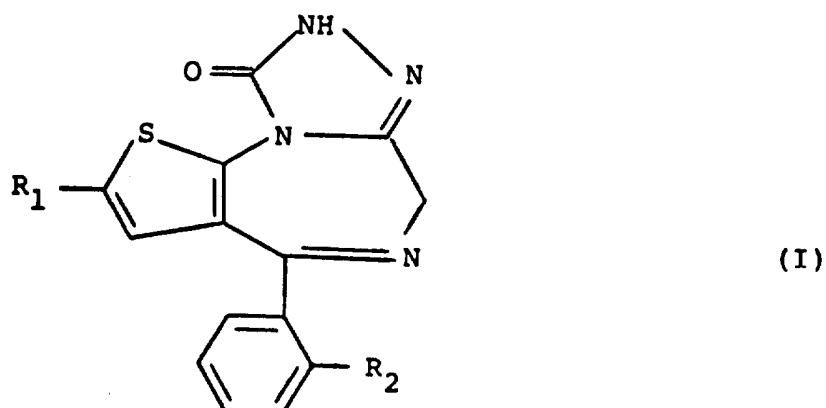
11 g = 0,03 moolia 7-bromi-5-(o-kloorifenyyli)-2-hydratsino-3H-s-[2,3-e]-tieno-1,4-diatsepiinia suspendoidaan 250 ml:aan toluenia ja sen jälkeen lisätään 100 ml fosgeenin 15 %:sta liuosta toluenissa. Sekoitetaan 1 tunti huoneen lämpötilassa ja 2 tuntia kiehumislämpötilassa, minkä jälkeen reaktioseos jäädytetään ja ravistellaan kyllästetyn natriumbikarbonaattiliuoksen kanssa. Kuivaamisen jälkeen orgaaninen faasi haihdutetaan ja metanolista uudelleenkiteyttämisen jälkeen saadaan 9,1 g = 77 % teoreettisesta otsikkoyhdistettä, sp. 233 - 235°C.

Esimerkeissä 1 ja 2 kuvatun menetelmän mukaisesti saadaan seuraavat yhdisteet:

| Esimerkki | Yhdiste   | sp. °C    |
|-----------|---|-----------|
| 3         | 8-kloori-6-(o-kloorifenyyli)-4H-s-triatsolo[3,4-c]tieno[2,3-e]1,4-diatsepin-1-oni | 219 - 222 |
| 4         | 8-bromi-6-(o-bromifenyyli)-4H-s-triatsolo[3,4-c]tieno[2,3-e]1,4-diatsepin-1-oni   | 212 - 214 |
| 5         | 8-jodi-6-(o-kloorifenyyli)-4H-s-triatsolo[3,4-c]tieno[2,3-e]1,4-diatsepin-1-oni   | 215 - 217 |
| 6         | 8-kloori-6-fenyyli-4H-s-triatsolo[3,4-c]tieno[2,3-e]1,4-diatsepin-1-oni           | 170 - 172 |

Patenttivaatimus

Menetelmä valmistaa anksiolyyttistä, antikonvulsiivista ja sedatiivista 8-halogeeni-6-fenyyli-4H-s-triatso[3,4-c]tieno[2,3-e]-1,4-diatsepin-1-onia, jolla on kaava I



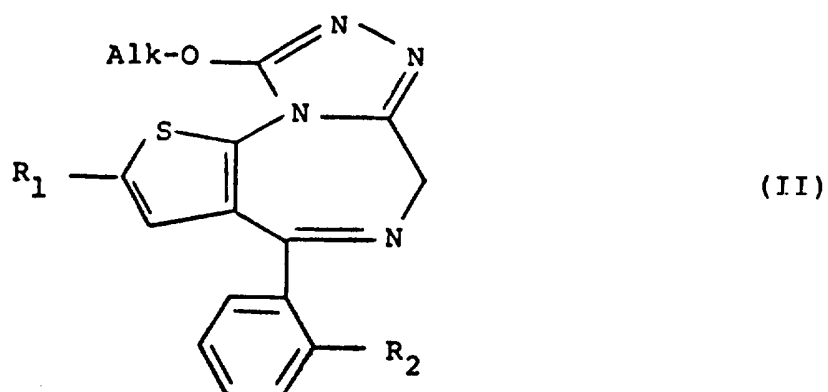
jossa

R<sub>1</sub> on kloori-, bromi- tai jodiatomi ja

R<sub>2</sub> on vety tai halogeeni-atomi

t u n n e t t u siitä, että

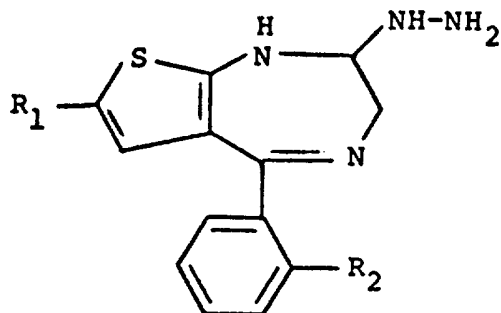
a) 8-halogeeni-6-fenyyli-1-alkoksi-triatso-tieno-diatsepiini, jonka kaava II on



jossa

R<sub>1</sub> ja R<sub>2</sub> on edellä määritelty ja Alk on alempi alkyyliryhmä, hydrolysoidaan varovasti, tai

b) 2-hydratsino-tieno-diatsepiini, jonka kaava III on



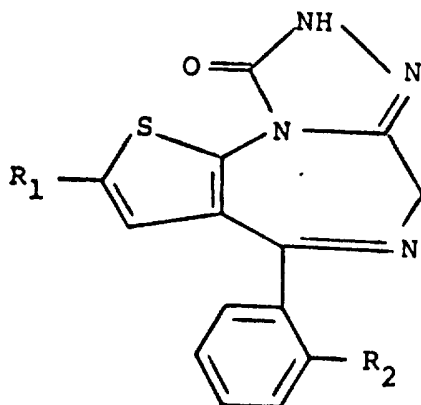
(III)

jossa

$R_1$  ja  $R_2$  on edellä määritelty, saatetaan reagoimaan fosgeenin kanssa.

#### Patentkrav

Förfarande för framställning av anxiolytisk, antikonvulsiv och sedativ 8-halogen-6-fenyl-4H-s-triazolo[3,4-c]tieno[2,3-e]1,4-diazepin-1-on med formeln I



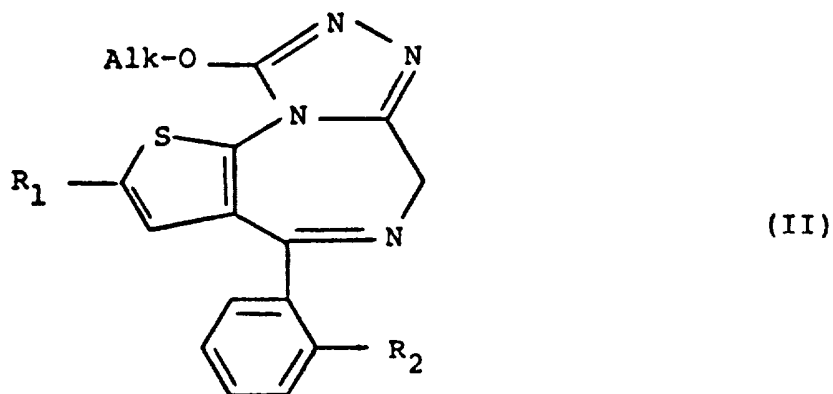
(I)

där

$R_1$  är en klor-, brom- eller jodatom och  
 $R_2$  är väte eller en halogenatom,  
 k ä n n e t e c k n a t d ä r a v , a t t



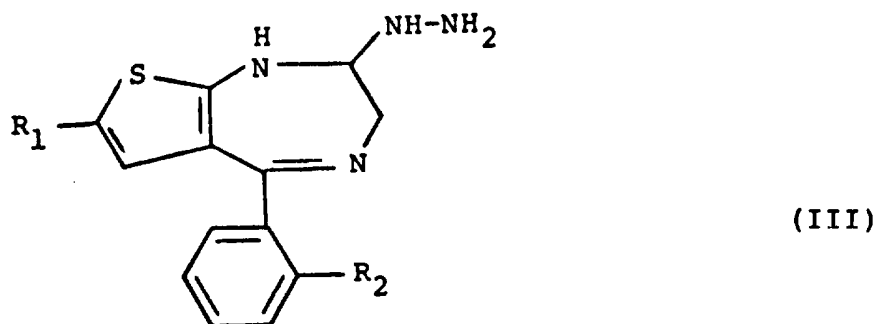
a) 8-halogen-6-fenyl-1-alkoxi-triazolo-tieno-diazepin med formeln II



där

$R_1$  och  $R_2$  är ovan definierade och Alk är en lägre alkylgrupp, hydrolyseras skonsamt, eller

b) 2-hydrazino-tieno-diazepin med formeln



där

$R_1$  och  $R_2$  är ovan definierade, omsätts med fosgen.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patentihakemuksia:-Offentliga finska patentansökningar: 763158 (C 07 D 471/14).

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan Liittotasavalta-Förbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 435 041 (C 07 D 495/14), 2 253 107 (C 07 d 99/06).

Patentijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 51 701 (C 07 D 487/04).