



F10000957088

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

95708

© (45) Patenti myönnetty
Patent meddelat 11 03 1996

(51) Kv.1k.6 - Int.cl.6

C 07D 495/22

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	894867
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	13.10.89
(24) Alkuperäinen - Löpdag	13.10.89
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	01.05.90
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.11.95
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
31.10.88 JP 63-275460 P	24.11.88 JP 63-297068 P
16.12.88 JP 63-318016 P	28.12.88 JP 63-331622 P

(71) Hakija - Sökande

1. Eisai Co., Ltd., 6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Okano, Kazuo, 11-8, Kinunodai 3-chome, Yawaharamura, Tsukuba-gun, Ibaraki, Japan, (JP)
2. Miyazawa, Shuhei, B-202, 8-17, Hakusan 6-chome, Torideshi, Ibaraki, Japan, (JP)
3. Clark, Richard Stephen John, B-201, 12-2, Nonomiya 1-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki, Japan, (JP)
4. Abe, Shinya, 1083-44, Onabakemachi, Ushiku-shi, Ibaraki, Japan, (JP)
5. Kawahara, Tetsuya, 304, 23-5, Amakubo 2-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki, Japan, (JP)
6. Shimomura, Naoyuki, 207, 23-5, Amakubo 2-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki, Japan, (JP)
7. Asano, Osamu, 103, 19-13, Kasuga 4-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki, Japan, (JP)
8. Yoshimura, Hiroyuki, 301, 4-18, Ninomiya 4-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki, Japan, (JP)
9. Miyamoto, Mitsuaki, 5203, Stearms Hill Road, Waltham, MA 02154, USA, (US)
10. Sakuma, Yoshinori, 25-3, Migimomi, Tsuchiura-shi, Ibaraki, Japan, (JP)
11. Muramoto, Kenzo, 204, 19-13, Kasuga 4-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki, Japan, (JP)
12. Obaishi, Hiroshi, 307, 23-5, Amakubo 2-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki, Japan, (JP)
13. Harada, Koukichi, 3-2, 11-2, Matsushiro 2-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki, Japan, (JP)
14. Tsunoda, Hajime, 10-4, Toukoudai 1-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki, Japan, (JP)
15. Katayama, Satoshi, 16-7, Kannondai 1-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki, Japan, (JP)
16. Yamada, Kouji, 8-8, Kariyacho 5-chome, Ushiku-shi, Ibaraki, Japan, (JP)
17. Souda, Shigeru, 972-16, Ushikumachi, Ushiku-shi, Ibaraki, Japan, (JP)
18. Machida, Yoshimasa, 500-81, Shimohirooka, Tsukuba-shi, Ibaraki, Japan, (JP)
19. Katayama, Kouichi, 30-3, Umezono 2-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki, Japan, (JP)
20. Yamatsu, Isao, 3605-669, Kashiwadamachi, Ushiku-shi, Ibaraki, Japan, (JP)

(74) Asiamies - Ombud: Keijo Heinonen Oy

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

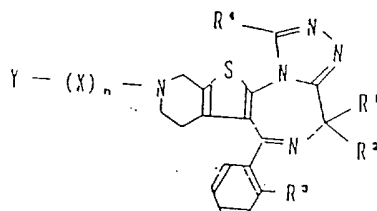
Analogiamenetelmä 1,4-diatsepiini johdannaisen ja sen farmaseuttisesti sopivan suolan valmistamiseksi
Analogiförfarande för framställning av ett 1,4-diazepinderivat och dess farmaceutiskt godtagbara salt

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 873180 (C 07D 495/14)

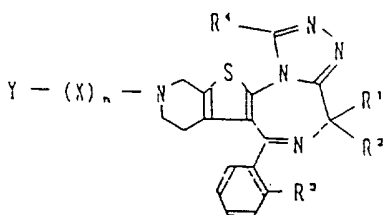
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee seuraavan kaavan mukaista triatsolo-1,4-diatsepiiniyhdistettä ja sen farmakologisesti sopivaa suolaa, joita voidaan käyttää farmaseuttisella alalla, erityisesti allergisissa sairauksissa.



Kaavassa R^1 ja R^2 ovat kumpikin vety tai alkyyl, R^3 on vety tai halogeeni, R^4 on vety tai alkyyl, X on -OCO-, -NHCO-, -CO- tai muu ja Y on sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, alkynyyli tai muu.

Uppfinningen innefattar en triazolo-1,4-diazepin-förening enligt följande formel och dess farmakologiskt acceptabla salt, vilka är farmaceutiskt användbara särskilt för allergiska sjukdomar.



I formeln är R^1 och R^2 väte eller en alkyl, R^3 är väte eller en halogen, R^4 är väte eller en alkyl, X är -OCO-, -NHCO-, -CO- eller någon annan grupp, och Y är en cycloalkyl, en cycloalkylalkyl, en alkynyl eller någon annan grupp.

ANALOGIAMENETELMÄ 1,4-DIATSEPIINIJOHDANNAISEN JA SEN FARMASEUT- TISESTI SOPIVAN SUOLAN VALMISTAMISEKSI

Keksintö koskee analogiamenetelmää 1,4-diatsepiinijohdannaisen ja sen farmakologisesti sopivan suolan valmistamiseksi. Yhdisteellä ja suolalla on erinomainen lääketieteellinen vaikutus.

Tekniikan taso

Viime vuosina on verihiutaleita aktivoiva tekijä (sitä nimitetään tässä jäljessä yksinkertaisesti PAF:ksi) herättänyt runsaasti huomiota ja sen liittyminen erilaisiin sairauksiin on nyt selvitetty. Nykyään oletetaan, että PAF ei osallistu pelkästään tulehdukseen, vaan liittyy myös sairauksiin DIC, endotoksiinishokki, astma, haavaumat aineenvaihduntakanavissa, maksatulehdus ja elinsiirtojen yhteydessä esiintyvä hylkiminen. Lisäksi siihen on kiinnitetty huomiota eräänä allergisiin reaktioihin liittyvänä välittäjänä.

Näissä olosuhteissa on tutkittu yhdisteitä, joilla on anti-PAF-aktiivisuutta. Näiden yhdisteiden joukossa 1,4-diatsepiiniyhdiste, jolla on anti-PAF-aktiivisuutta, on esitetty esimerkiksi jaonilaisessa patenttihakemusjulkaisussa nro 63-33382. Kuitenkaan tyydyttävää anti-PAF-ainetta, joka sopisi esimerkiksi allergioihin, kuten astmaan, ei vielä ole kehitetty.

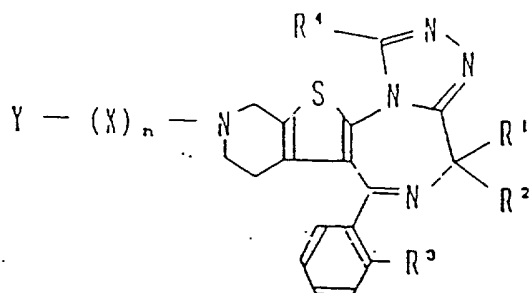
Sen mukaisesti on tutkimuksia jatkettu pitkään 1,4-diatsepiinijohdannaisten suhteen, joilla ei ole vain erinomainen PAF:ia inhiboiva vaikutus, vaan myös pitkä vaikutusaika.

Keksinnön yhteenveto

Pitkään on suoritettu intensiivisiä tutkimuksia edelläolevan tarkoituksen saavuttamiseksi, ja tuloksena tästä on havaittu, että tarkoitus voitiin saavuttaa 1,4-diatsepiinijohdannaisilla, jotka jäljessä on määritelty, tai niiden farmakologisesti sopivilla suoloilla. Tämä keksintö on tehty näiden havaintojen pohjalta.

Keksintö tarjoaa käyttöön triatsolo-1,4-diatsepiiniyhdisteen,-

jolla on alla mainittu kaava ja sen farmakologisesti sopivan suolan.



(jossa R¹ ja R² ovat samoja tai erilaisia ja esittävät vetyatomia tai alempaa alkyyliiryhmää, R³ esittää vetyatomia tai halogeeniatomia, R⁴ esittää vetyatomia tai alempaa alkyyliiryhmää, X esittää

(a) seuraavan kaavan mukaista ryhmää $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{O}-\text{C}- \end{array}$,

(b) kaavan $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{N}-\text{C}- \\ | \\ \text{R}^5 \end{array}$ mukainen ryhmä, jossa R⁵ on vetyatomi tai alempi alkyyliiryhmä,

(c) kaavan $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ mukaista ryhmää,

(d) kaavan $\begin{array}{c} \text{OR}^6 \\ | \\ -\text{O}-\text{P}- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ mukaista ryhmää, (jossa R⁶ on alempi alkyyliiryhmä),

(e) kaavan $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{S}- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ mukaista ryhmää, n on kokonaisluku 0-1, ja Y esittää

(1) sykloalkyyliiryhmää, jolla voi olla substituentti tai substituentteja, (2) sykloalkyylialkyyliä, (3) alkyyliiryhmää,

(4) kaavan $\begin{array}{c} \text{R}^7 \\ | \\ \text{CH}_3-\text{C}-(\text{CH}_2)_r \\ | \\ \text{CN} \end{array}$ mukaista ryhmää, jossa R⁷ on vety tai metyyli ja r on 0, 1 tai 2,

(5) kaavan $\text{NC}-(\text{CH}_2)_p-$ mukaista ryhmää, (jossa p on kokonaisluku 1-6),

(6) kaavan $\text{A}-(\text{CH}_2)_q-$ mukaista ryhmää, jossa A esittää ryhmää, joka on valittu pyridyyliryhmän, pyranyyli-ryhmä ja morfoli-nyryh-
män joukosta, ja q on kokonaisluku 0-6,

(7) alkynyyli-ryhmää, jossa on 1-6 hiiliatomi-
a, ja jossa fenyyli- tai sykloalkyyli-ryhmä on liittynyt mihin tahansa hiiliatomiin,

(8) kaavan $\text{NC}-\text{C}_6\text{H}_4-$ mukaista ryhmää,
 R^8

(9) kaavan $\text{R}^8 \text{N}-\text{SO}_2-\text{B}-$ mukaista ryhmää, (jossa R^8 ja R^9 ovat samoja tai erilaisia ja esittävät vetyatomi-
a, alemmaa al- kyyli-ryhmää, pyridyylimetyyli-ryhmää tai sykloalkyyli-ryhmää, tai R^8 ja R^9 voivat olla liittyneet yhteen typpi-
atomin kanssa ren- kaan muodostamiseksi, ja B esittää fenyleeni-ryhmää tai alemmaa alkyleeni-ryhmää, jossa on 1-3 hiiliatomi-
a,

(10) kaavan $\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}$ mukainen ryhmä

(11) kaavan $\text{O}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2-$ mukainen ryhmä

(12) kaavan $\text{O}-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2-$ mukainen ryhmä

(13) kaavan $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-$ mukainen ryhmä

(14) kaavan $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}=\text{C}-$ mukainen ryhmä

(15) alempi alkyyli-ryhmä tai

(16) sykloalkyyli-alkenyli-ryhmä,

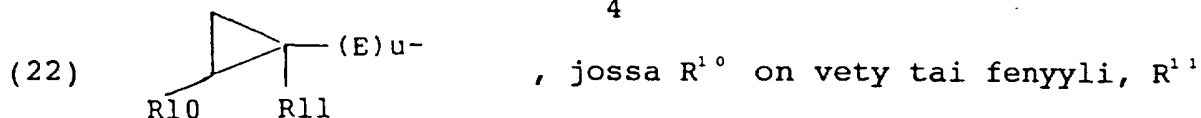
(17) $\text{O}-\text{C}_6\text{H}_{11}-\text{O}-(\text{CH}_2)_s-$, jossa s on 1 tai 2,

(18) $\text{O}-\text{C}_6\text{H}_{11}-(\text{CH}_2)_t-$, jossa t on 1 tai 2,

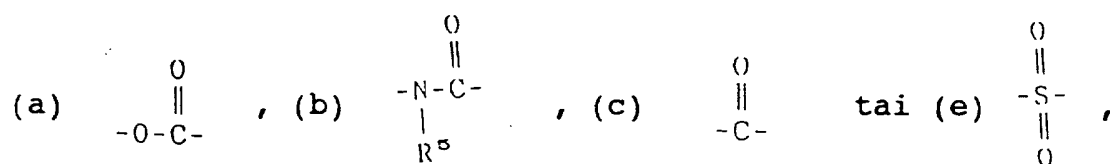
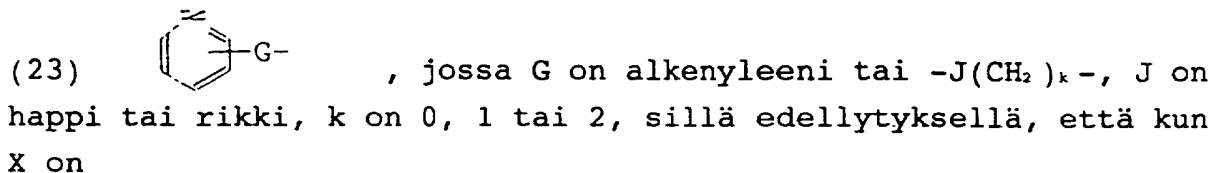
(19) $\text{O}-\text{C}_6\text{H}_{11}=\text{CH}-$,

(20) aryyli-alkyyli,

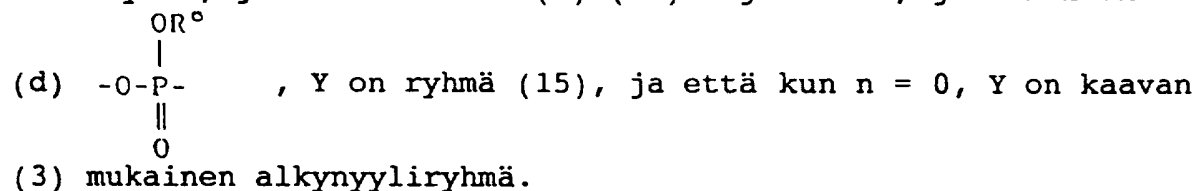
(21) aryyli-alkenyli,



on vety tai alempi alkyyli, E on alkenyleeni ja u on 0 tai 1, tai



Y on ryhmä, joka on valittu (1)-(14):n joukosta, ja kun X on

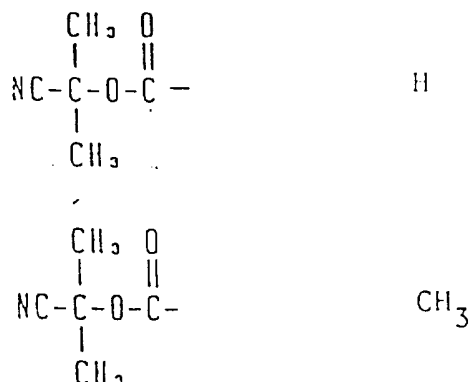


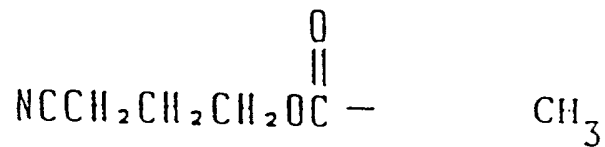
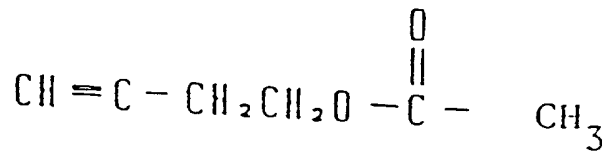
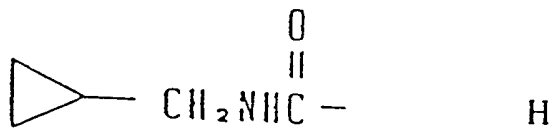
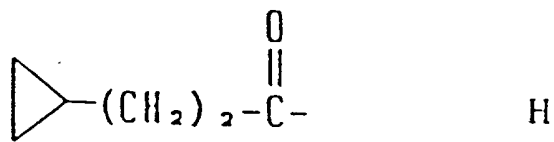
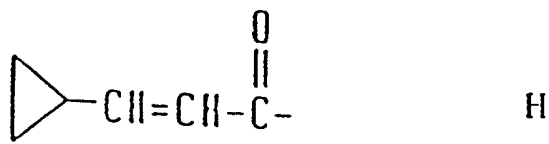
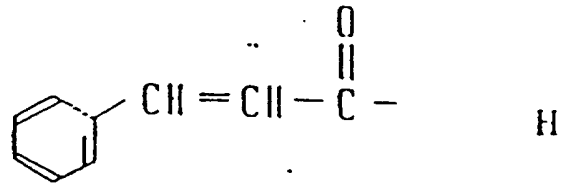
Keksinnön kaavassa on edullista, että X on (a), (b) tai (c). Edullisempaa on, että X on (c) $-CO-$.

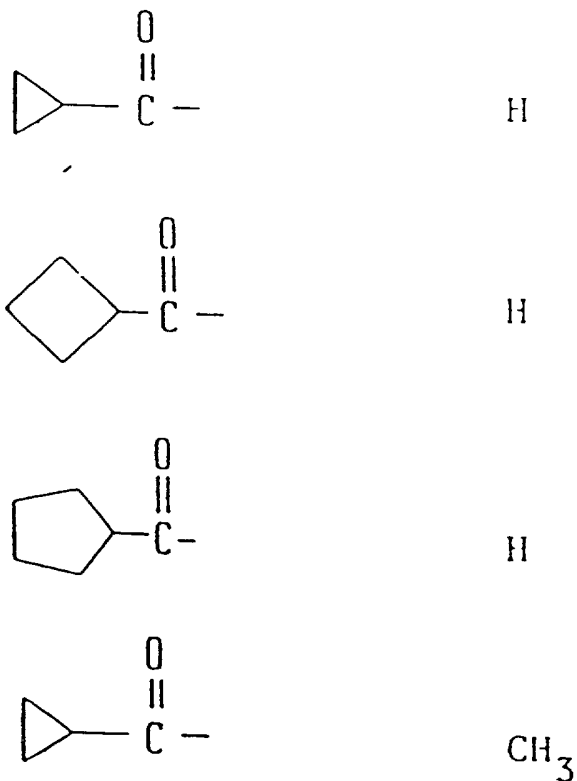
On edullista, että n on 1, kun X on (a), (b) tai (c).

On edullista, että Y on yksi ryhmä kaavoista (1)-(16), edullisemmin (4), (3), (16) ja (2). Edullisimpia esimerkkejä Y:ksi ovat sykloalkyyli, erityisesti sellainen, jossa on 3-7 hiiliatomeja, kuten syklopropyyli ja $HC=C-C(CH_3)_2-$.

On edullista, että R^1 on vety ja R^2 on metyyli. Edullisilla yhdisteillä on kaava, jossa R^3 on kloori, R^1 on vety, R^4 on metyyli, n on 1 ja Y-X- ja R^2 on määritelty yhdellä seuraavista yhdistelmistä:







Keksintö esittää edellämääritellyn yhdisteen ja sen suolan farmakologisen käytön. Keksinnössä farmaseuttinen koostumus sisältää farmakologisesti vaikuttavan määrän edellä määriteltyä yhdistettä tai sen suolaa, sekä farmakologisesti sopivan kantajan. Esitetään myös menetelmä sellaisen sairauden hoitamiseksi, johon anti-PAF-aktiivisuus vaikuttaa, jossa menetelmässä annetaan farmakologisesti vaikuttava määrä edellä määriteltyä yhdistettä tai sen suolaa. Sairaus on allerginen sairaus kuten astma.

Yleiskaavan (I) mukaisilla 1,4-diatsepiini johdannaisilla on hyvä PAF:ia inhiboiva vaikutus sekä hyvä pysyvyys ja ne ovat erittäin turvallisia.

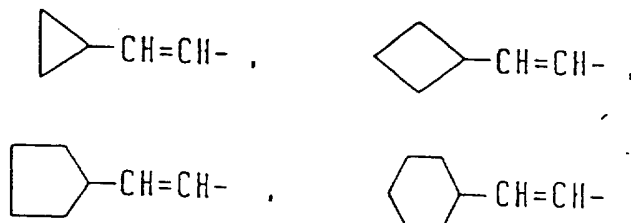
Sen mukaisesti keksinnön tarkoituksena on tarjota käyttöön uudet 1,4-diatsepiini johdannaiset tai niiden farmakologisesti sopivat suolat, joilla on hyvä anti-PAF-toiminta. Toinen keksinnön tarkoitus on tarjota käyttöön menetelmä näiden yhdisteiden valmistamiseksi. Keksinnön vielä eräs tarkoitus on tarjota käyttöön aine, joka sisältää näitä yhdisteitä.

Keksinnön yhdisteissä (I) alempi alkyyyliryhmä kaavoissa R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 ja R^{11} on lineaarinen tai haarautunut alkyyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia ja näitä ovat esimerkiksi metyyyliryhmä, etyyyliryhmä, propyyyliryhmä, isopropyyyliryhmä, butyyyliryhmä, isobutyyyliryhmä, sek.butyyyliryhmä, tert.butyyyliryhmä, pentyyyliryhmä (amyyyliryhmä), isopentyyyliryhmä, neopentyyyliryhmä, 1-metyyllibutyyyliryhmä, 2-metyyllibutyyyliryhmä, 1,2-dimetyyllipropyyyliryhmä, heksyyyliryhmä, isoheksyyyliryhmä, 1-metyyllipentyyyliryhmä, 2-metyyllipentyyyliryhmä, 3-metyyllipentyyyliryhmä, 1,1-dimetyyllibutyyyliryhmä, 1,2-dimetyyllibutyyyliryhmä, 2,2-dimetyyllibutyyyliryhmä, 1,3-dimetyyllibutyyyliryhmä, 2,3-dimetyyllibutyyyliryhmä, 3,3-dimetyyllibutyyyliryhmä, 1-etyyllibutyyyliryhmä, 2-etyyllibutyyyliryhmä, 1,1,2-trimetyyllipropyyyliryhmä, 1,2,2-trimetyyllipropyyyliryhmä, 1-etyyli-1-metyyllipropyyyliryhmä, 1-etyyli-2-metyyllipropyyyliryhmä tai vastaavat. Näistä edullisia ryhmiä ovat metyyyliryhmä, etyyyliryhmä, propyyyliryhmä ja isopropyyyliryhmä, joista metyyyliryhmä on kaikkein edullisin.

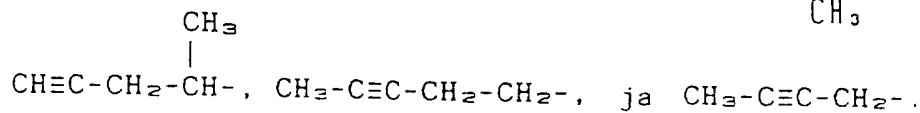
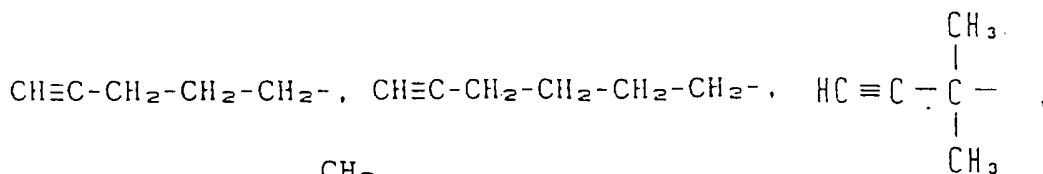
Y:n esittämä sykloalkyyyliryhmä on sykloalkyyyliryhmä, jossa on 3-7 hiiliatomia, kuten esimerkiksi syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli tai sykloheptyyli. Näistä syklopropyyli, syklobutyyli ja syklopentyyli ovat edullisimpia. Sykloalkyyylillä voi olla substituentti, kuten metyyli.

Sykloalkyylialkyyyliryhmä on ryhmä, joka on saatu edellä esitetystä sykloalkyyyliryhmästä. Tyypillisiä esimerkkejä ovat syklopentyyylimetyyli-, syklopropyyylimetyyli-, sykloheksyyylimetyyli- ja sykloheksyylietyyliryhmät.

Sykloalkyylialkenyyliryhmä on ryhmä, joka on saatu edellä esitetystä sykloalkyylialkyyyliryhmästä. Tyypillisiä ja edullisia ryhmiä ovat esimerkiksi seuraavien kaavojen mukaiset ryhmät:



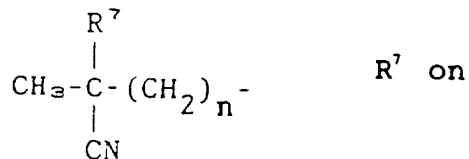
Alkynyylliryhmä on ryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomiä ja kolmoissidos missä tahansa kohdassa sitä. Tyypillisiä alkynyylliryhmiä ovat esimerkiksi



Näistä $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$, $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ja

$\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ovat edullisimpia.

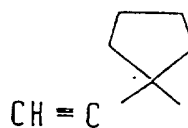
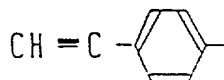
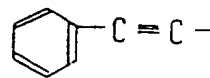
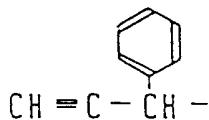
Y:hyn kuuluvien ryhmien kaavassa (4) edullisimmin metyylliryhmä.



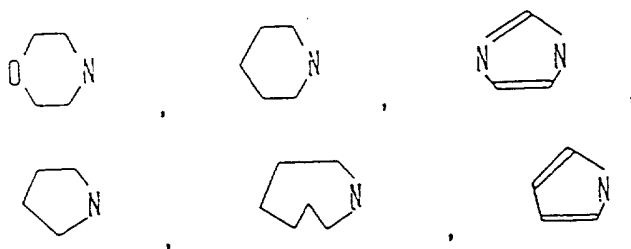
Kaavassa (5) p on 1-6, edullisesti 1-4.

Kaavassa (6) q on 0-6.

Kaavassa (7) alkynyylliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomiä, jossa fenyylliryhmä tai sykloalkyylliryhmä on liittynyt ryhmän mihin tahansa hiiliatomiin, on esimerkiksi joku seuraavien kaavojen mukaisista ryhmistä



Kaavassa (9) R⁸ ja R⁹ voivat muodostaa renkaan yhdessä typpiato-
min kanssa. Spesifisiä esimerkkejä renkaasta on annettu alla.

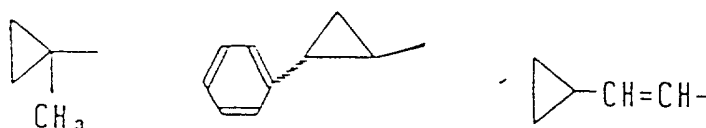


Kuten edellä on kuvattu, X:n esittäessä kaavan $\begin{array}{c} \text{OR}^c \\ | \\ -\text{O}-\text{P}- \\ || \\ \text{O} \end{array}$
mukaista ryhmää Y on alempi alkyyliryhmä, edullisesti metyyli-
tai etyyli-ryhmä.

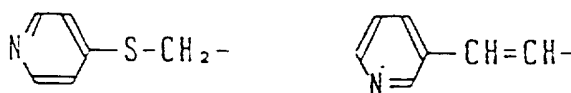
Aryylialkyyli-ryhmiä ovat edullisesti bentsyyli, fenetyyli, bent-
syyli, jossa on fenyyli- substituentti kuten alkyyli, kuten
metyyli, ja halogeeni, kuten kloori, bromi ja fluori. Aryyli-
alkenyyli-ryhmiä ovat edullisesti seuraavat kaksi:



Y:n ryhmä (22) käsittää edullisesti seuraavat kolme:



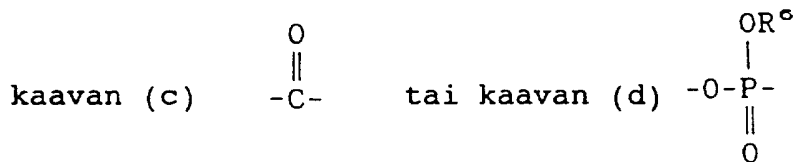
Y:n ryhmä (23) käsittää edullisesti seuraavat kaksi:



Keksinnön toteutuksessa edullisin X:n esittämä ryhmä on

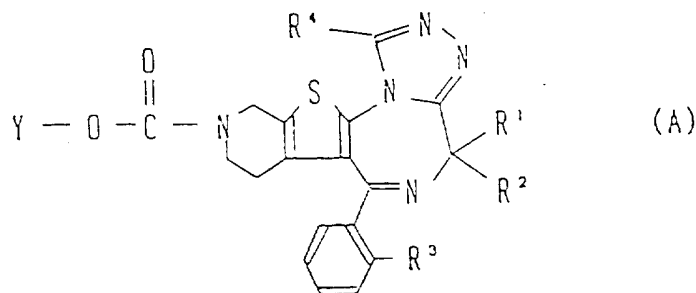
kaavan (a) mukainen ryhmä $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{O}-\text{C}- \end{array}$. Edullisempi ryhmä on kaa-

van (b) esittämä ryhmä $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{N}-\text{C}- \\ | \\ \text{R}^c \end{array}$. Edullisesti käytetään



esittämää ryhmää. Kun $n = 0$, saadaan hyviä tuloksia.

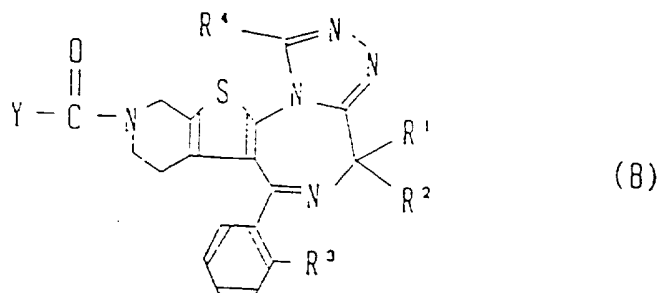
Tässä keksinnössä ensimmäisen edullisen yhdisteryhmän muodostavat seuraavan kemiallisen rakennekaavan omaavat yhdisteet:



jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ja Y merkitsevät vastaavasti samoja ryhmiä kuin edellä määriteltiin, jolloin edullisin Y:n esittämä ryhmä

on kaavan $\begin{array}{c} \text{R}^7 \\ | \\ \text{CH}_3-\text{C}-(\text{CH}_2)_r- \\ | \\ \text{CN} \end{array}$ esittämä ryhmä, jossa R^7 on vety tai

metyyli, r on 0, 1 tai 2, kaavan $\text{NC}-(\text{CH}_2)_p-$ mukainen ryhmä, jossa p on kokonaisluku 1-6, tai alkynyyliiryhmä. Edullisimmin R^3 on halogeeniatomi, kuten klooriatomi, ja R^4 on metyyliiryhmä.

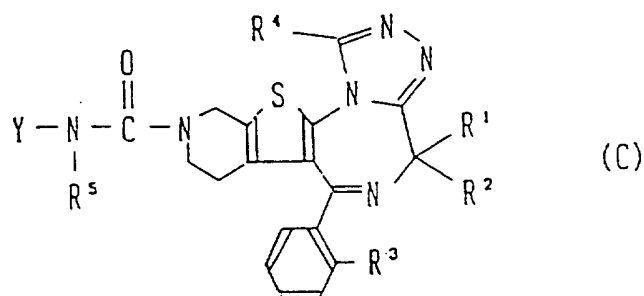


jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ja Y merkitsevät vastaavasti samoja ryhmiä kuin edellä esitettiin, jolloin edullisin ryhmä Y:ksi on sykloalkyyli, kuten syklopropyyli, alkynyyli, sykloalkyylialkyyli-ryhmä, sykloalkyylialkenyyliryhmä, kaavan $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-$

mukainen ryhmä, tai ryhmä, jota esittää kaava $\text{NC}-(\text{CH}_2)_p$, jossa p on kokonaisluku 1-6.

Yhdisteessä (B) on edullista, että Y on syklopropyyli, R^4 on metyyli, R^1 on metyyli, R^2 on vety ja R^3 on kloori.

Toisen edullisen yhdisteryhmän muodostavat kemiallisen rakenteen kaavan (C) mukainen yhdiste

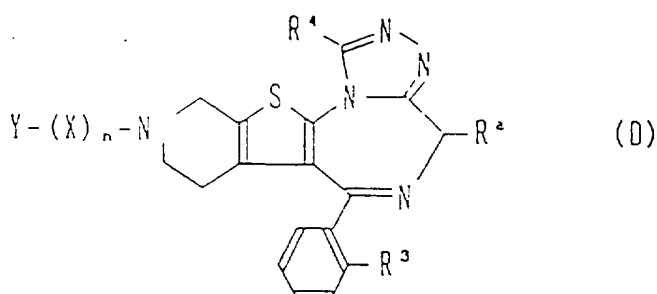


jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ja Y merkitsevät vastaavasti samaa kuin edellä on esitetty, jolloin edullisin Y :n esittämä ryhmä on kaa-

van $\begin{array}{c} R^7 \\ | \\ \text{CH}_3-\text{C}- \\ | \\ \text{CN} \end{array}$ mukainen ryhmä, jossa R^7 esittää vetyatomia

tai metyyliiryhmää, kaavan $\text{NC}-(\text{CH}_2)_p-$, jossa p on kokonaisluku 1-6, tai alkynyyliryhmä.

Kun tarkastellaan R^1 :ä ja R^2 :a keksinnön yhdisteryhmässä (I), on edullisinta, että R^1 on vetyatomi ja R^2 on alempi alkyyliryhmä, edullisesti metyyliiryhmä. Tätä esittää tarkemmin seuraava yleiskaava



jossa R^a esittää alempaa alkyyliryhmää, R³ esittää vetyatomia tai halogeeniatomia, R⁴ esittää vetyatomia tai alempaa alkyyliryhmää, X esittää

(a) kaavan $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{O}-\text{C}- \end{array}$ mukaista ryhmää,

(b) kaavan $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{N}-\text{C}- \\ | \\ \text{R}^5 \end{array}$ mukaista ryhmää, jossa R⁵ on vety-

atomi tai alempi alkyyliryhmä,

(c) kaavan $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{array}$ mukaista ryhmää, tai

(d) kaavan $\begin{array}{c} \text{OR}^6 \\ | \\ -\text{O}-\text{P}- \\ || \\ \text{O} \end{array}$ mukaista ryhmää, jossa R⁶ on alempi

alkyyliryhmä, Y on (1) sykloalkyyliryhmä, (2) sykloalkyylialkyyliryhmä, (3) alkynyyliiryhmä,

(4) kaavan $\begin{array}{c} \text{R}^7 \\ | \\ \text{CH}_2-\text{C}- \\ | \\ \text{CN} \end{array}$ mukainen ryhmä, (jossa R⁷ on vetyatomi

tai metyyliiryhmä),

(5) kaavan NC-(CH₂)_p- mukainen ryhmä, (jossa p on kokonaisluku 1-6),

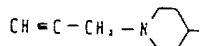
(6) kaavan A-(CH₂)_p- mukainen ryhmä, jossa A esittää ryhmää, joka on valittu pyridyyliryhmästä, pyranyyliiryhmästä ja morfolinoryhmästä, ja q on kokonaisluku 0-6),

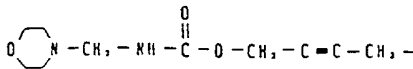
(7) alkynyyliiryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, ja jossa fenyyliryhmä tai sykloalkyyliryhmä on liittynyt mihin tahansa hiiliatomiin),

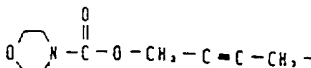
(8) kaavan $\begin{array}{c} \text{NC} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{R}^8 \end{array}$ mukainen ryhmä,

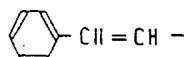
(9) kaavan $\begin{array}{c} \text{R}^8 \\ | \\ \text{R}^9 \end{array} \text{N-SO}_2\text{-B-}$ mukainen ryhmä, (jossa R⁸ ja R⁹ ovat samoja tai erilaisia ja esittävät vetyatomia, alempaa alkyyliryhmää, pyridyylimetyyliiryhmää tai sykloalkyyliryhmää, tai R⁸ ja R⁹ voivat olla liittyneitä yhteen typpiin kanssa

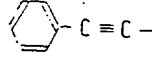
renkaan muodostamiseksi, ja B esittää fenyleeniryhmää tai alem-
paa alkyleeniryhmää, jossa on 1-3 hiiliatomia,

(10) kaavan  mukainen ryhmä,

(11) kaavan  mukainen ryhmä,

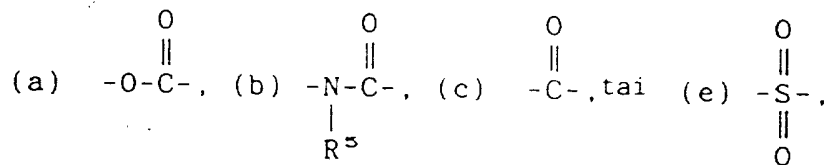
(12) kaavan  mukainen ryhmä,

(13) kaavan  mukainen ryhmä,

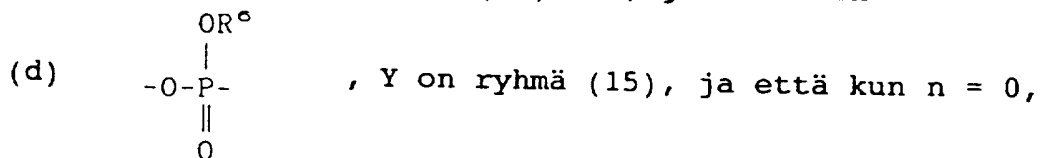
(14) kaavan  mukainen ryhmä,

(15) alempi alkyyliiryhmä, tai

(16) sykloalkyylialkenyyliryhmä, sillä edellytyksellä, että kun
X on



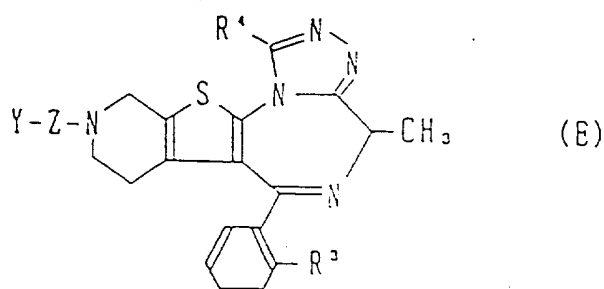
Y on ryhmä valittuna (1)-(14):stä, ja kun X on



Y on alkynyyliryhmä (3). Lisäksi Y käsittää edellä määritellyt
ryhmät (17)-(23).

Edelläolevassa yleiskaavassa (D) R^a esittää alempaa alkyyliiryh-
mää, jossa on 1-6 hiiliatomia, kuten R¹:n ja R²:n määritelmässä
on esitetty, ja on edullisimmin metyyliiryhmä.

Edullisinta yhdistettä, jossa R^a on metyyliiryhmä, voidaan esit-
tää seuraavalla yleisellä kaavalla (E)



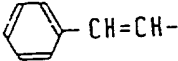
jossa Y, R³ ja R⁴ merkitsevät samaa kuin edellä on määritelty, Z

esittää kaavan $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{O}-\text{C}- \end{array}$ tai $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ mukaista ryhmää.

Edellä olevassa yleiskaavassa (E) edullisin tapaus on se, jossa R³ on halogeeniatomi. Edullisin halogeeniatomi on klooriatomi.

R⁴ on edullisesti alkyyliryhmä, ja edullisimmin metyyliiryhmä.

Y on edullisimmin kaavan $\begin{array}{c} \text{R}^7 \\ | \\ \text{CH}_3-\text{C}-(\text{CH}_2)_r- \\ | \\ \text{CN} \end{array}$ mukainen ryhmä,

jossa R⁷ on vety tai metyyli ja r on 0, 1 tai 2, kaavan NC-(CH₂)_p- mukainen ryhmä, jossa p on kokonaisluku 1-6, sykloalkyyliiryhmä, sykloalkyylialkyyliiryhmä, sykloalkyylialkenyyliryhmä, tai kaavan  mukainen ryhmä.

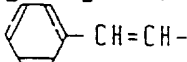
Erityisesti silloin, kun Z on kaavan $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{O}-\text{C}- \end{array}$ mukainen ryhmä, Y on edullisimmin alkynyyliryhmä, kuten esimerkiksi

CH≡C-CH₂-, CH≡C-CH₂-CH₂-, CH≡C-CH₂-CH₂-CH₂- tai

CH≡C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-.

kaavan $\begin{array}{c} \text{R}^7 \\ | \\ \text{CH}_3-\text{C}- \\ | \\ \text{CN} \end{array}$ mukainen ryhmä, jossa R⁷ merkitsee

samaa kuin edellä on määritelty, tai kaavan NC-(CH₂)_p- mukainen ryhmä, (jossa p:llä on sama merkitys kuin edellä on määritelty).

Kun Z on kaavan $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ mukainen ryhmä, Y on edullisimmin sykloalkyyliiryhmä, kuten syklopropyyli- tai syklobutyyliryhmä, sykloalkyylialkyyliiryhmä, sykloalkyylialkenyyliryhmä, alkynyyliryhmä, kaavan  mukainen ryhmä tai kaavan NC-(CH₂)_p- mukainen ryhmä, jossa p on kokonaisluku 1-6.

Näillä yhdisteillä (E) ja erityisesti niillä yhdisteillä, joissa metyyliiryhmä on liittynyt diatsepiinirenkaaseen, on odottamattomasti parempi anti-PAF-toiminta kuin tunnetulla 1,4-diatsepiiniyhdisteellä, kuten jäljessä tullaan kuvaamaan.

Tässä keksinnössä käytettyjä farmakologisesti sopivia suoloja käytetään tavallisesti vaarattomina suoloina, kuten esimerkiksi epäorgaaniset suolat, kuten hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit, fosfaatit ja vastaavat, orgaaniset suolat, kuten asetaatit, maleaatit, sukkinatit, metaanisulfonaatit ja vastaavat, ja aminohappojen, kuten algiiniinin, asparagiinihapon, glutamiinin ja vastaavien suolat.

Keksinnön yhdisteillä on asymmetrinen hiiliatomi molekyyllissään ja niillä voi olla erilaisia steerisiä isomeereja. Keksinnön toteutuksessa yksittäiset isomeerit ja niiden seokset kuuluvat kaikki keksinnön piiriin. Esimerkiksi edellä määritellyssä yhdisteessä (D) on asymmetrinen hiili liittynyt R^a:han sen ollessa metyyli ja yhdisteellä on sen vuoksi stereoisomeereja. Isomeerit voidaan saada tavallisen valmistusmenetelmän mukaan.

Lisäksi jotkut yhdisteet voivat muodostaa hydraatteja, jotka myös kuuluvat tämän keksinnön piiriin.

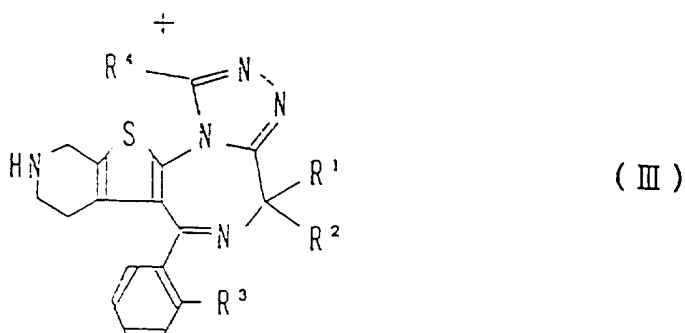
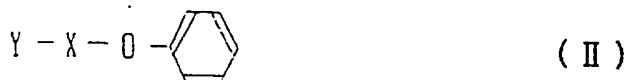
Keksinnön yhdisteet valmistetaan tavallisilla menettelytavoilla, joista tyypillisiä on kuvattu jäljessä.

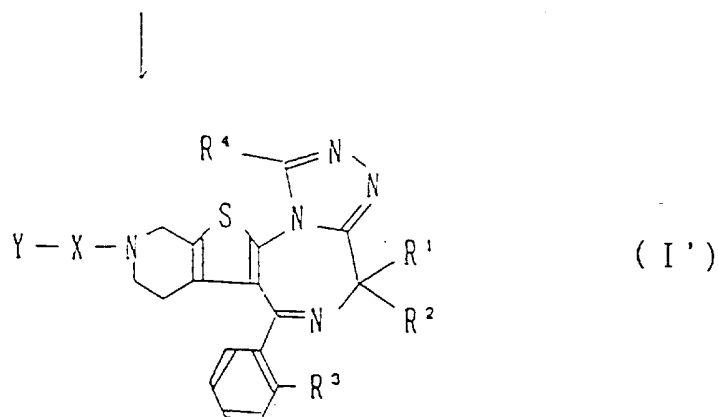
Valmistusprosessi 1

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa

X on kaavan (a) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{O}-\text{C}- \end{array}$ tai kaavan (b) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{N}-\text{C}- \\ | \\ \text{R}^e \end{array}$

mukainen ryhmä ja n = 1,





jossa X, n, Y, R¹, R², R³ ja R⁴ ovat vastaavasti merkitykseltään samoja kuin edellä on määritelty.

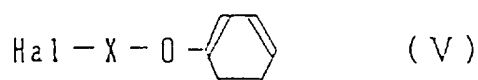
Kaavan (II) mukaiselle yhdisteelle ja kaavan (III) mukaiselle yhdisteelle suoritetaan kondensointireaktio, jolloin saadaan yleisen kaavan (I') mukainen yhdiste, joka on yksi halutuista aineista.

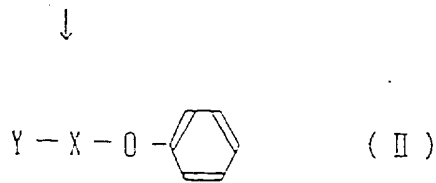
Tämä reaktio suoritetaan tavallisella tavalla joko ilman liuotinta tai liuottimessa, joka on inertti reaktiolle ja joka on valittu kloroformin, tetrahydrofuraanin, dietyylieetterin, asetonin, bentseenin, tolueenin ja dimetyyliformamidin joukosta. Reaktiolämpötila on yleensä välillä huoneenlämmöstä 150°C:een ja edullisimmin välillä 100 - 130°C.

Ylläolevassa reaktiossa yleisen kaavan (II) mukainen yhdiste, jota käytetään lähtöaineena, valmistetaan esimerkiksi seuraavan menetelmän mukaan.



+





jossa Y, X ja n merkitsevät vastaavasti samaa kuin edellä on määritelty ja Hal esittää halogeeniatomia.

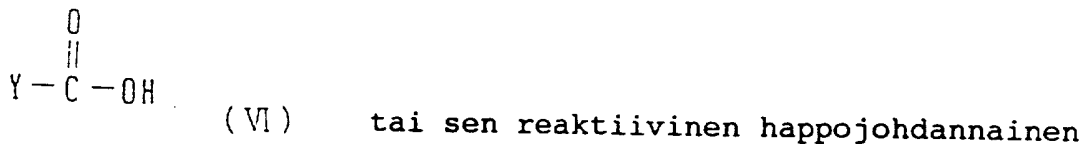
Ylläolevassa reaktiossa yleisen kaavan (IV) mukaiselle yhdisteelle suoritetaan kondensointireaktio yleisen kaavan (V) mukaisen halogenidin kanssa, jolloin saadaan yleisen kaavan (II) mukainen yhdiste.

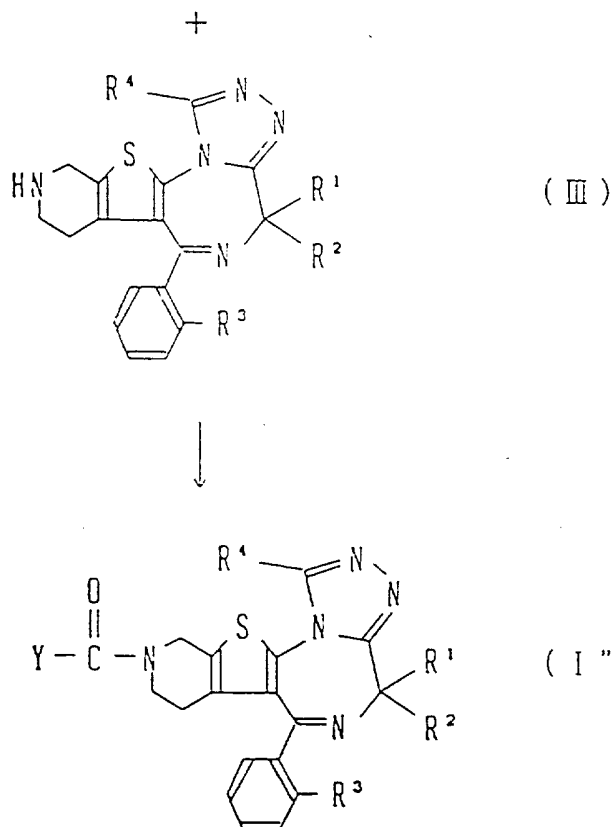
Reaktio pitäisi edullisesti suorittaa emästen läsnäollessa, joita ovat amiinit, kuten trietyyliamiini, pyridiini ja vastaavat, alkalimetallihydritit, kuten natriumhydridi, kaliumhydritit ja vastaavat, ja alkalimetallihydroksidit, kuten natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi ja vastaavat.

Tämä reaktio voidaan suorittaa ilman liuotinta tai liuottimessa. Esimerkkejä liuottimesta ovat eetterit, kuten tetrahydrofuraani, dioksaani ja vastaavat, halogeenipohjaiset yhdisteet, kuten metyleenikloridi, kloroformi ja vastaavat, bentseeniyhdisteet, kuten bentseeni, tolueeni, ksyleeni ja vastaavat, ja yhdisteet, kuten dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi ja vastaavat.

Valmistusprosessi 2

Yhdisteiden valmistamiseksi, joissa X on kaavan $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ mukainen yhdiste ja $n = 1$,





Tarkemmin, yleisen kaavan (VI) mukaiselle karboksyylihapolle tai sen reaktiiviselle johdannaiselle ja yleisen kaavan (III) mukaiselle yhdisteelle suoritetaan kondensointireaktio, jolloin saadaan yleisen kaavan (I'') mukainen yhdiste, joka on yksi halutuista aineista.

Tämä kondensointireaktio suoritetaan tavallisella tavalla. Reaktiivisia johdannaista ovat: happohalogenidit, kuten happokloridit, happobromidit tai vastaavat; happoatsidit; N-hydroksibentsotriatsoli; aktiiviset esterit, kuten N-hydroksisukkiini-imidi; symmetriset happoanhydridit; sekahappoanhydridit alkalikarbonaattien kanssa, p-tolueenisulfonihappo ja vastaavat.

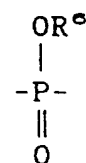
Tämä reaktio suoritetaan kuumentamalla ilman liuotinta tai liuottimessa, joka ei osallistu reaktioon, esim. bentseeni, tolueni, ksyleeni, tetrahydrofuraani, kloroformi, hiilitetrakloridi, dimetyyliformamidi tai vastaava, jolloin tapahtuu esimerkiksi dehalogenointireaktio. Parempia tuloksia saadaan, kuten reaktio suoritetaan epäorgaanisten happojen läsnäollessa, kuten natriumvetykarbonaatti, kaliumkarbonaatti, natriumkarbonaatti,

kaustinen sooda ja vastaavat, tai orgaanisten emästen läsnäollessa, kuten trietyyliamiini, pyridiini, pyrimidiini, dietyylianiiliini ja vastaavat.

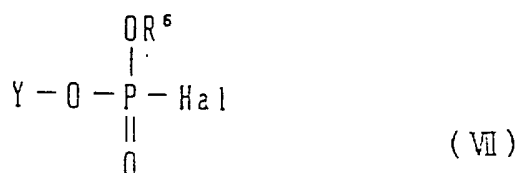
Kun käytetään vapaita karboksyylihappoja, saadaan reaktiolle parempia tuloksia kondensoivan aineen, kuten disykloheksyylikarbodiimidin, 1,1'-karbonyylidiimidatsolin tai vastaavan läsnäollessa.

Valmistusprosessi 3

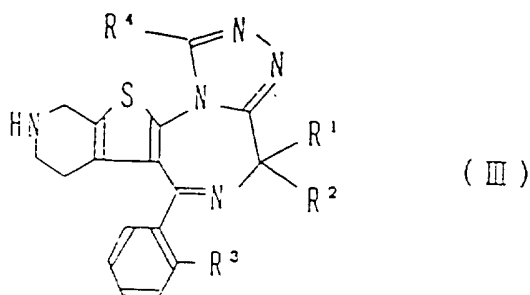
Yhdisteiden valmistamiseksi, joissa X on kaavan



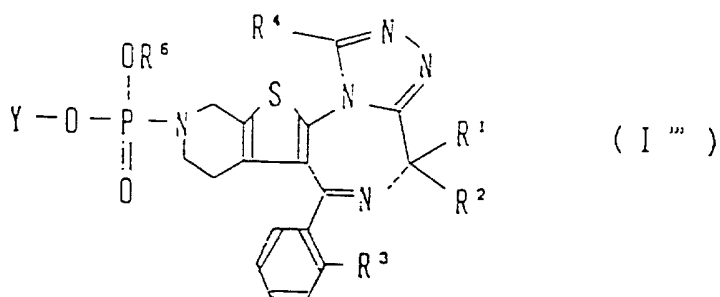
mukainen yhdiste ja $n = 1$,

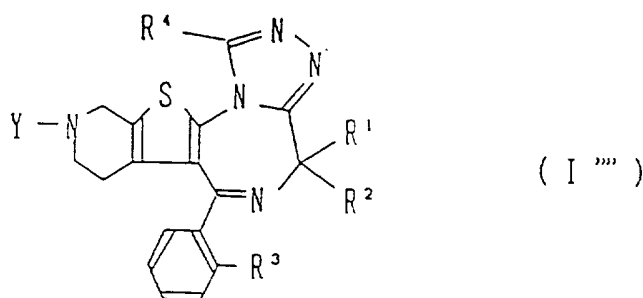


+



↓



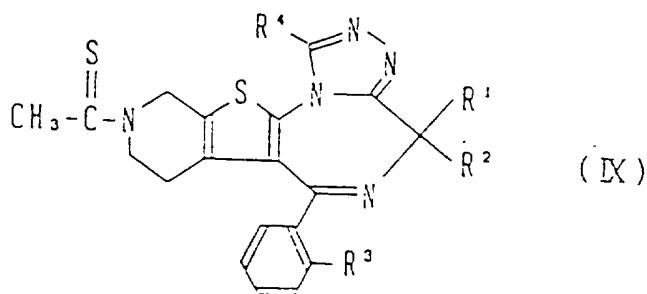


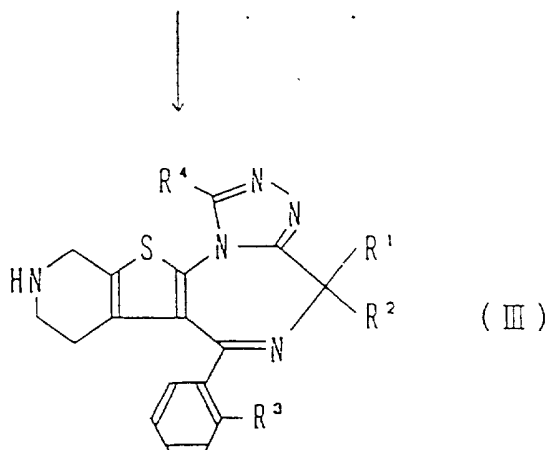
joissa Y, R¹, R², R³ ja R⁴ merkitsevät vastaavasti samaa kuin edellä on määritelty, ja Hal esittää halogeeniatomia.

Yleisen kaavan (VIII) mukaisen halogenidiyhdisteen ja yleisen kaavan (III) mukaisen yhdisteen annetaan reagoida, jolloin saadaan yhdiste (I'''''), joka on haluttu aine.

Reaktio on dehydrohalogenointireaktio, joka saadaan aikaan tavallisella tavalla kuumentamalla ilman liuotinta tai liuottimesa, joka ei osallistu reaktioon, ja joka on valittu esimerkiksi bentseenin, tolueenin, ksyleenin, tetrahydrofuraanin, kloroformin, hiilitetrakloridin ja dimetyyliformamidin joukosta. Parempia tuloksia saadaan, kun reaktio suoritetaan epäorgaanisten suolojen läsnäollessa, kuten natriumvetykarbonaatti, kaliumkarbonaatti, natriumkarbonaatti ja kaustinen sooda, tai orgaanisten emästen läsnäollessa, kuten trietyyliamiini, pyridiini, pyrimidiini, dietyylianiiliini ja vastaavat.

Edelläolevissa valmistusprosesseissa 1-4 käytetty lähtöyhdiste (III) voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavan menetelmän mukaan.



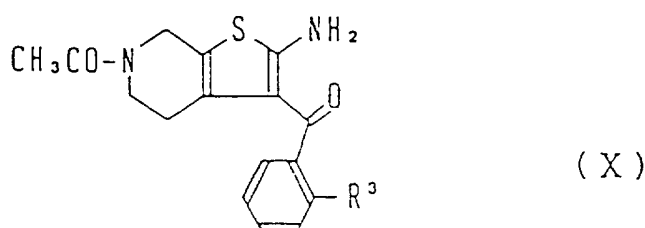


jossa R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 merkitsevät vastaavasti samaa kuin edellä on määritelty.

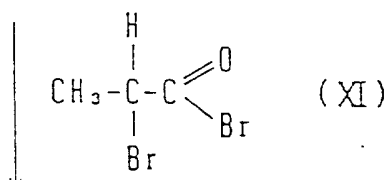
Ylläolevassa reaktiossa yleisen kaavan (IX) mukaiselle tioamidiyhdisteelle suoritetaan hydrolyysireaktio yleisen kaavan (III) mukaisen yhdisteen saamiseksi.

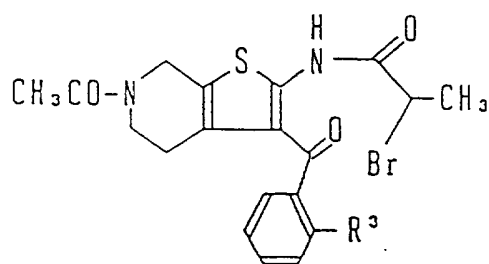
Tämä reaktio suoritetaan tavallisella tavalla, jolloin yleisen kaavan (III) mukainen yhdiste voidaan saada kuumentamalla esimerkiksi natriumhydroksidin, kaliumhydroksidin, natriumetoksidin, natriummetoksidin, kaliumetoksidin, kaliummetoksidin tai vastaavan yhdisteen läsnäollessa. Reaktioon voidaan käyttää liuotinta, kuten esimerkiksi alkoholiliuotinta, kuten metyylialkoholi, etyylialkoholi tai vastaava, tetrahydrofuraani, dimetoksietaani tai vesipitoinen liuotin.

Ylläolevalle lähtöyhdisteelle (III), jossa R^1 on vetyatomi, R^2 on metyyliiryhmä ja R^4 on metyyliiryhmä, voidaan valmistusprosessia tarkemmin kuvata seuraavalla tavalla.



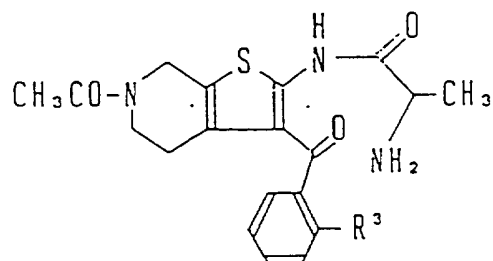
(ensimmäinen vaihe)





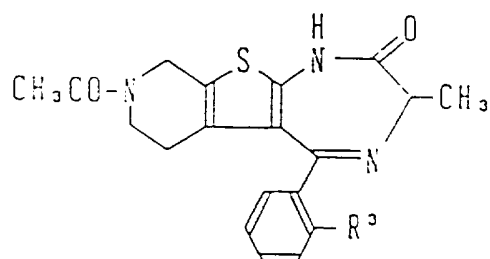
(XII)

(toinen vaihe)



(XIII)

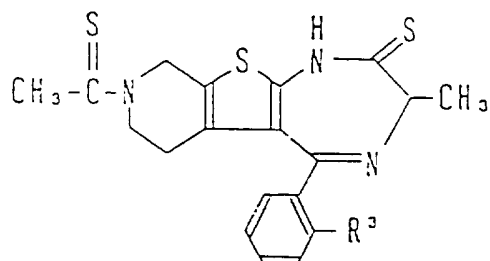
(kolmas vaihe)



(XIV)

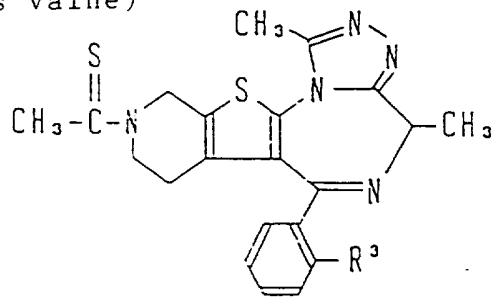
 P_2S_5

(neljäs vaihe)



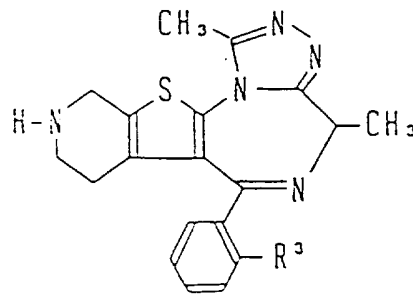
(XV)

(viides vaihe)

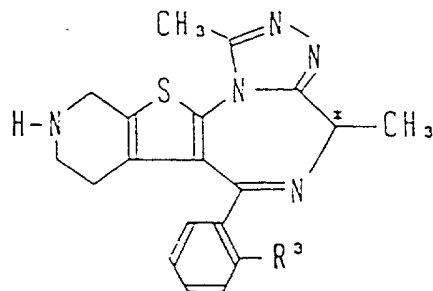


(XVI)

(kuudes vaihe)



(XVII)



(XVIII)

jossa merkki "*" esittää asymmetristä hiiliatomia ja (XVIII) esittää vastaavaa enantiomeeriä.

Edellä esitettyjä vaiheita voidaan lyhyesti kuvata seuraavalla tavalla.

(Ensimmäinen vaihe)

Kaavan (XI) mukaiselle 2-bromipropionylibromidille suoritetaan kondensointireaktio yleisen kaavan (X) mukaisen yhdisteen kanssa tavallisella tavalla, jolloin saadaan yleisen kaavan (XII) mukainen yhdiste.

Tämä reaktio suoritetaan orgaanisen liuottimen, kuten esimerkiksi tolueenin, bentseenin, ksyleenin tai vastaavan kaksifaasisessa järjestelmässä (Schotten-Bauimann-olosuhteet) joko alkalihydroksidin, kuten natriumhydroksidin, kaliumhydroksidin tai vastaavan, tai emäksen, kuten natriumvetykarbonaatin, kaliumvetykarbonaatin tai vastaavan läsnäollessa.

Vaihtoehtoisesti reaktio voidaan suorittaa emäksen läsnäollessa, joita ovat amiini, kuten trietyyliamiini, pyridiini tai vastaavat, alkalihydroksidi, kuten natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi tai vastaava, tai alkalihydridi, kuten natriumhydridi, kaliumhydridi tai vastaava, liuottimessa, joka ei osallistu reaktioon, kuten esimerkiksi dikloorimetaani, dikloorietaani, tetrahydrofuuraani, tolueeni, bentseeni, ksyleeni, dimetyyliformamidi tai vastaava.

(Toinen vaihe)

Tässä vaiheessa ammoniakkikaasua johdetaan yleisen kaavan (XII) mukaiseen yhdisteeseen tavallisella tavalla, jolloin saadaan yhdiste (XIII).

Tämä reaktio tulisi edullisesti suorittaa alhaisissa lämpötiloissa, kuten esimerkiksi 30°C - 100°C.

Reaktio suoritetaan ilman liuotinta tai käyttämällä sopivaa liuotinta, joka ei osallistu reaktioon ja joka on valittu eetterei-

den, kuten tetrahydrofuraanin, dioksaanin ja vastaavien, etyyliasetaatin, kloroformin, metanolin, etanolin, pyridiinin ja dikloorietaanin joukosta.

(Kolmas vaihe)

Tässä vaiheessa yleisen kaavan (XII) yhdisteelle suoritetaan dehydraatioreaktio tavallisella tavalla, jolloin tapahtuu syklistoituminen ja saadaan yleisen kaavan (XIV) mukainen yhdiste.

Kuvataan erityisesti eräs menetelmätapa. Yhdiste liuotetaan sopivaan liuottimeen, joka ei osallistu reaktioon, kuten esimerkiksi bentseeni, tolueeni, ksyleeni, pyridiini tai vastaava, johon lisätään yksi ekvivalentti happokatalyyttiä, kuten etikkahappoa, silikageeliä tai vastaavaa. Samalla kun reaktion tapahtuessa syntyvää vettä poistetaan käyttämällä vedenpoistajaa tai Dean-Stark-laitteella, reaktiojärjestelmää kuumennetaan.

(Neljäs vaihe)

Tämä vaihe on sellainen, jossa yleisen kaavan (XIV) mukaiseen yhdisteeseen lisätään fosforipentasulfidia, jotta tapahtuu reaktio ja syntyy yleisen kaavan (XV) mukainen yhdiste.

Tämä reaktio suoritetaan liuottimessa, kuten pyridiini, dimetoksietaani, diglymit, tetrahydrofuraani, tolueeni, bentseeni, ksyleeni tai vastaava. Reagenssi voi olla paitsi fosforipentasulfidi, myös Lausonin reagenssi, (2,4-bis(4-metoksifenyyli-1,3-ditia-2,4-difosfetaani-2,4-disulfidi). Joissakin tapauksissa reaktio suoritetaan emäksen, kuten natriumvetykarbonaatin läsnäollessa.

(Viides vaihe)

Tämä vaihe käsittää reaktion, jossa asetohydratsidin annetaan reagoida yleisen kaavan (XV) mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin tapahtuu syklistoitumisreaktio, ja saadaan yleisen kaavan (XVI) mukainen yhdiste.

Tämä reaktio suoritetaan kuumentamalla asetohydratsidia liuotti-

messa, joka ei osallistu reaktioon, kuten esimerkiksi dioksaani, dimetoksietaani, diglymit tai vastaavat, tai ilman liuotinta. Vaihtoehtoisesti hydratsidihydraatin annetaan reagoida liuottimessa, kuten metanoli tai etanoli, ja syntyneen hydratsidin annetaan reagoida etyyliortoasetatin kanssa, jolloin saadaan haluttu tuote. Toisena vaihtoehtona hydratsidin annetaan reagoida asetyylikloridin tai etikkahappoanhydridin kanssa, ja saatu tuote dehydrataan halutuksi yhdisteeksi (XVI).

(Kuudes vaihe)

Tämä vaihe on sellainen, jossa yleisen kaavan (XVI) mukainen yhdiste hydrolysoidaan tavallisella tavalla, jolloin saadaan yleisen kaavan (XVII) mukainen yhdiste.

Tämä reaktio tapahtuu tunnettujen menetelmätapojen mukaisesti. Esimerkiksi kuumentamalla kaliumhydroksidin, natriumhydroksidin, natriumetoksidin, natriummetoksidin, kaliumetoksidin, kaliummetoksidin tai vastaavan läsnäollessa saadaan yleisen kaavan (XVII) mukainen yhdiste.

Reaktioon voidaan käyttää liuottimia, kuten alkoholiliuottimet, kuten metyylialkoholi tai etyylialkoholi, tetrahydrofuraani, dimetoksietaani, tai vesipitoiset liuottimet.

Erityinen esimerkki yleisen kaavan (XVII) mukaisen yhdisteen saamiseksi yllä kuvatulla reaktiosarjalla esitetään Valmistus-esimerkissä, joka on tässä jäljessä ja jossa R^3 on klooriatomi.

Yleisen kaavan (XVII) mukainen yhdiste on uusi yhdiste ja on tärkeä välituote lopullisten yhdisteiden saamiseksi, joilla on hyvä anti-PAF-aktiivisuus. Tarkemmin, lopullisella yhdisteellä, joka on valmistettu välituotteen avulla (t.s. yleisen kaavan (I) yhdisteet, joissa R^1 on vetyatomi ja R^2 on metyyliiryhmä), on odottamattoman paljon korkeampi anti-PAF-aktiivisuus kuin tunnetulla 1,4-diatsepiiniyhdisteellä. Tässä mielessä yleisen kaavan (III) mukaisen yhdisteet, ja niistä ne, joissa R^1 on vetyatomi ja R^2 on alempi alkyyliryhmä, erityisesti metyyliiryhmä, ovat erityisen arvokkaita välituotteina.

Välituotteissa on asymmetrinen hiiliatomi ja siksi optisia isomeerejä on olemassa. Keksinnön toteutuksessa dl-tuotteet voidaan hajottaa optisesti aktiivisiksi tuotteiksi, jos halutaan.

Resoluutio voidaan suorittaa yleisen kaavan (XIII) mukaisen yhdisteen vaiheessa, jossa resoluutioon voidaan käyttää optisesti hajottavaa ainetta, kuten (+) tai (-)-viinihappo, (+) tai (-)-kamferihappo, (+) tai (-)-dibentsoyyliviinihappo, (+) tai (-)-10-kamferisulfonihappo, (+) tai (-)-mantelihappo tai vastaava. Vaihtoehtoisesti yleisen kaavan (III) tai (IV) mukaisen yhdisteen vaiheessa resoluutio voi olla mahdollinen käyttäen optisesti hajottavaa ainetta, kuten dibentsoyyl-D-viinihappo tai dibentsoyyl-L-viinihappo. Vielä vaihtoehtona, kun käytetään koltonia optisten isomeerien resoluutioon, kuten esimerkiksi kiraalista polyamidisilikageeli-HPLC:tä (eluaatti: tetrahydrofuraani-heksaani), on resoluutio mahdollinen yleisen kaavan (XII-I), (XVII) tai (III) mukaisen yhdisteen vaiheessa.

Muut yhdisteet, kuin jotka on kuvattu menetelmissä niiden valmistamiseksi, voidaan saada samalla tavalla, vain vaihtamalla lähtöaineet.

Keksinnön vaikutuksia kuvataan tarkemmin kokeellisen esimerkin avulla.

Kokeellinen esimerkki

PAF:n reseptorisitoutumiskoe ihmisen verihitaleisiin

(Menetelmä)

Verihitaleet saadaan terveiltä miehiltä tavallisella tavalla ja suspendoidaan konsentraatioon 10^8 verihitaletta/460 μ l sitoutumispuskuriin (10 mM fosfaattipuskurisuolaliuosta (pH 7,0), sekä 0,1% (w/v) BSA ja 0,9 mM CaCl_2). Verihitaleet (10^8) 460 μ l:ssa puskuria lisättiin polypropyleeniputkiin ja esi-inkuboitiin koe-yhdisteiden (20 μ l) kanssa vorteksoinnin jälkeen 6 minuuttia 37°C :ssa. Sen jälkeen lisättiin 20 μ l ^3H -PAF:n sitoutumispuskuriliuosta (lopullinen ^3H -PAF-konsentraatio 0,6-1 nM) putkiin, joita sitten inkuboitiin 6 minuuttia. Sitoutumisreaktio pysäytettiin lisäämällä 3 ml jääkylmää pesuliuosta (suolaliuos, joka

sisältää 0,1% (w/v) BSA). Verihiutaleet eristettiin vakuumisuo-
datuksella lasisuotimille (Whatman GF/C). Lasisuodattimen kui-
vauksen jälkeen sillä oleva radioaktiivisuus mitattiin tuikelas-
kurissa nestetuikelaskimen avulla.

Inhiboitumis-% lasketaan seuraavan yhtälön mukaan ja IC-arvo
määritetään interpoloimalla kuvasta.

Inhiboitumis-% =

$$\frac{(\text{kokonaissitoutuminen}) - (\text{kokonaissitoutuminen yhdisteen kanssa})}{(\text{kokonaissitoutuminen}) - (\text{ei-spesifinen sitoutuminen})}$$

kokonaissitoutuminen : sitoutumisen radioaktiivisuus ilman kyl-
mää PAF:ia tai koeyhdisteitä

ei-spesifinen sitoutuminen : sitoutumisen radioaktiivisuus, kun
läsnä on 10^{-5} M PAF:ia

Nämä tulokset on esitetty taulukossa I.

ei-speisifinen sitoutuminen : radioaktiivisuus (dpm) kun on in-
kuboitu 10^{-5} M:n kanssa kylmää PAF:ia.

Tulokset on esitetty taulukossa 1.

Merkki "*" osoittaa asymmetrisen hiiliatomin ja merkit "(+)" ja
"(-)" osoittavat spesifisen rotaation.

Kuten taulukossa 1 on esitetty, on ilmeistä, että näillä keksin-
nön yhdisteillä on anti-PAF-aktiivisuutta. Lisäksi on todettu,
että yhdisteillä on suurempi ja pitempikestoinen anti-PAF-aktii-
visuus, ja ne ovat turvallisempia kuin tunnetut yhdisteet. Niin-
pä tällä keksinnöllä on suuret meriitit.

Sen mukaisesti yhdisteet ovat tehokkaita hoidettaessa ja ennal-
taehkäistäessä kaikkia PAF:sta johtuvia sairauksia.

Tyypillisiä sairauksia, joihin yhdisteitä voidaan käyttää tera-
peuttisena ja ennaltaehkäisevänä aineena, ovat allergiset sai-
raudet, astma, verisuonitukos, aivohalvaus (aivoverenvuoto, ai-

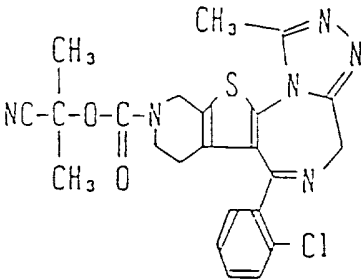
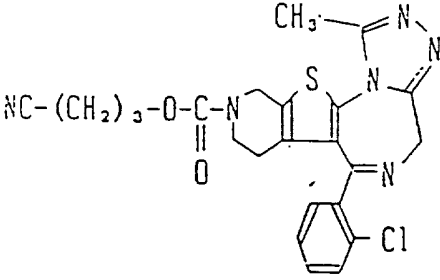
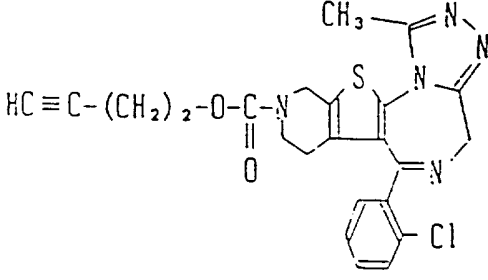
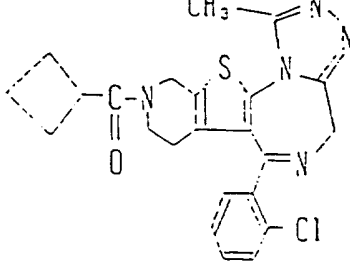
voverisuonitukos), sydänlihaskinfarkti, (angina pectoris), ihmisen hajapesäkkeinen suonensisäinen koaguloitumissyndrooma (DIC), laskimon tukkotulehdus, munuaiskeräshepatiitti, anafylaktinen shokki, verenvuotoshokki ja vastaavat. Keksinnön yhdisteet ovat erityyhisen käyttökelpoisia allergianvastaisina aineina ja anti-astmaattisina aineina.

Kun näitä yhdisteitä annetaan anti-PAF-aineena, niitä saattaa olla hyvä annostella tablettien, jauheen, rakeiden, kapselien, siirapin tai vastaavan muodossa. Vaihtoehtoisesti ne voidaan parenteraalisesti annostella peräpuikkoina, injektioilla, ulkoinena lääkkeenä tai tippana. Keksinnön tapauksessa yhdisteitä tulisi edullisesti käyttää oraalisena aineena.

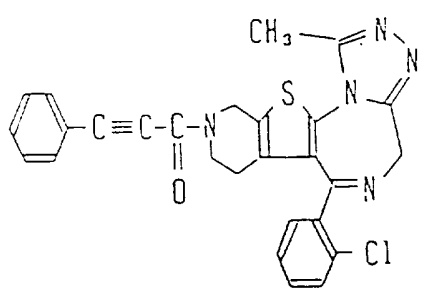
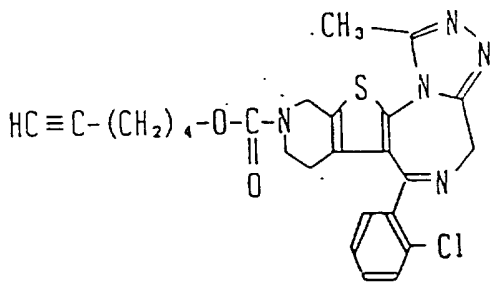
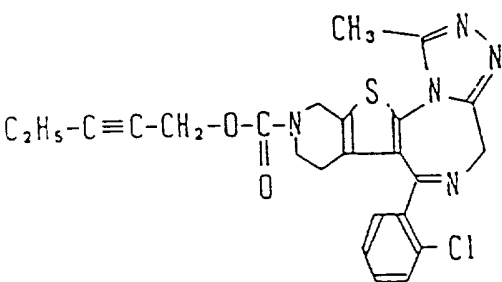
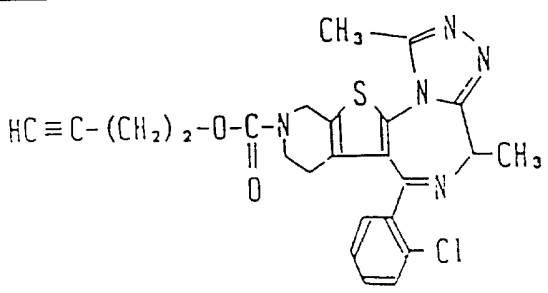
Annostus voi riippua sairauden tyypistä, oireiden asteesta ja iästä. Kun näitä yhdisteitä annetaan oraalisesti, annokset 0,001 - 10 mg/kg, edullisesti 0,01 - 5 mg/kg, ovat suotavia.

Kun yhdisteet valmistetaan käytettäväksi oraalisesti ja parenteraalisesti, ne valmistetaan käyttäen tavallisia, farmaseuttisesti sopivia lisäaineita. Injektioita ja tippoja valmistettaessa lisätään perusaineosaan pH:n säätäjiä, puskuriliuoksia, stabilointiaineita ja liuotusaineita tarpeen vaatiessa. Seos voidaan tarpeen vaatiessa pakastekuivata annettavaksi injektioina ihon alle, lihakseen tai suoneen tai tippana.

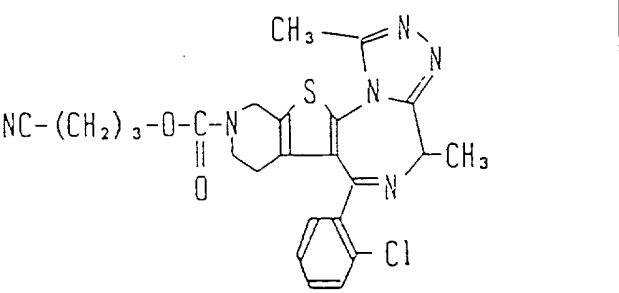
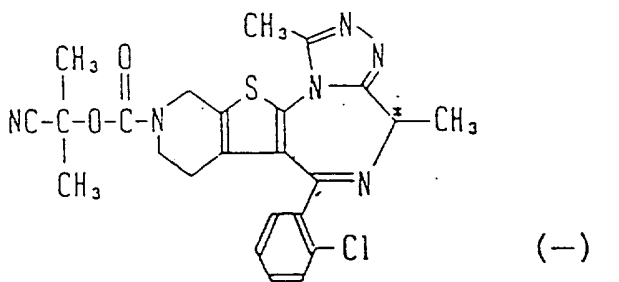
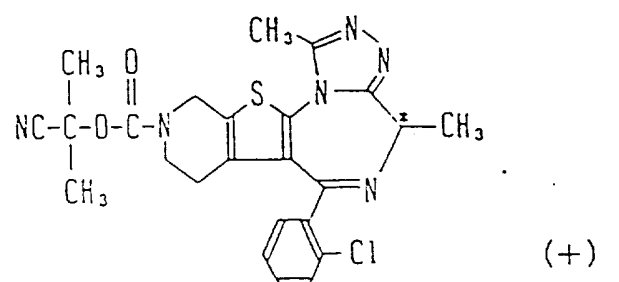
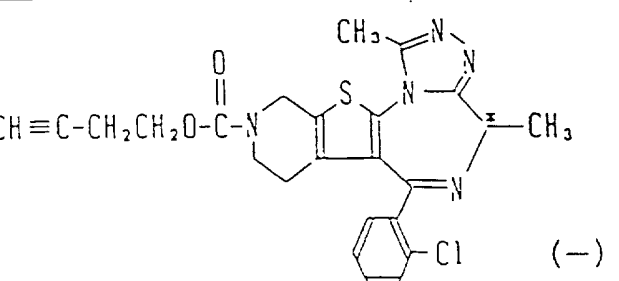
Taulukko 1

Koeyhdiste	PAF:n reseptorisitoutumiskoe IC ₅₀ (μM)
 <p>Chemical structure of a PAF receptor antagonist derivative. It features a central bicyclic core consisting of a 5-membered ring with a sulfur atom and a 6-membered ring with two nitrogen atoms. A methyl group is attached to one of the nitrogens. A chlorine atom is attached to a phenyl ring at the 2-position. The core is substituted with a dimethylamino group (-N(CH₃)₂) via a carbonyl linkage.</p>	0.0033
 <p>Chemical structure of a PAF receptor antagonist derivative. It features a central bicyclic core consisting of a 5-membered ring with a sulfur atom and a 6-membered ring with two nitrogen atoms. A methyl group is attached to one of the nitrogens. A chlorine atom is attached to a phenyl ring at the 2-position. The core is substituted with a propylamino group (-NH(CH₂)₃) via a carbonyl linkage.</p>	0.0027
 <p>Chemical structure of a PAF receptor antagonist derivative. It features a central bicyclic core consisting of a 5-membered ring with a sulfur atom and a 6-membered ring with two nitrogen atoms. A methyl group is attached to one of the nitrogens. A chlorine atom is attached to a phenyl ring at the 2-position. The core is substituted with a propargylamino group (-NH(CH₂)₂C≡CH) via a carbonyl linkage.</p>	0.0035
 <p>Chemical structure of a PAF receptor antagonist derivative. It features a central bicyclic core consisting of a 5-membered ring with a sulfur atom and a 6-membered ring with two nitrogen atoms. A methyl group is attached to one of the nitrogens. A chlorine atom is attached to a phenyl ring at the 2-position. The core is substituted with a cyclopropylamino group (-NH(cyclopropyl)) via a carbonyl linkage.</p>	0.0018

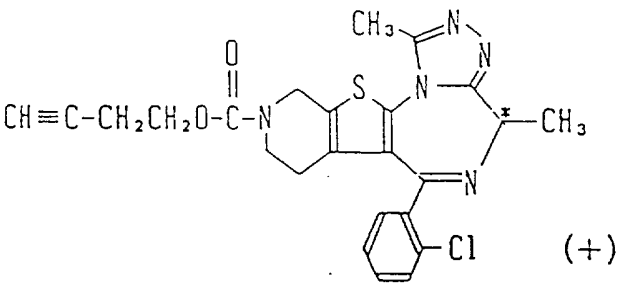
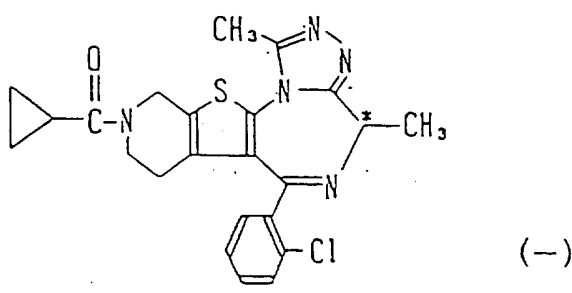
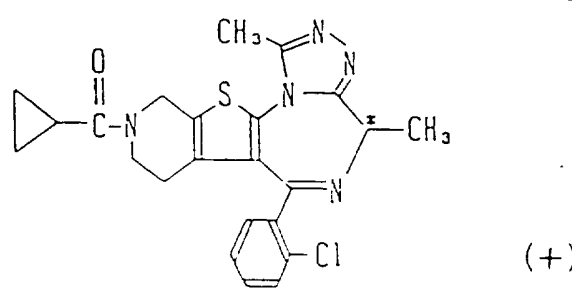
Taulukko 1 jatkuu

 <p>Chemical structure: A thiazolidine ring system with a methyl group (CH₃) at the 2-position, a benzoyl group (C₆H₅-C≡C-C(=O)-) at the 4-position, and a chlorophenyl group (C₆H₄-Cl) at the 5-position.</p>	0.00056
 <p>Chemical structure: A thiazolidine ring system with a methyl group (CH₃) at the 2-position, a hexynyl group (HC≡C-(CH₂)₄-O-C(=O)-) at the 4-position, and a chlorophenyl group (C₆H₄-Cl) at the 5-position.</p>	0.00022
 <p>Chemical structure: A thiazolidine ring system with a methyl group (CH₃) at the 2-position, an ethynyl group (C₂H₅-C≡C-CH₂-O-C(=O)-) at the 4-position, and a chlorophenyl group (C₆H₄-Cl) at the 5-position.</p>	0.00074
 <p>Chemical structure: A thiazolidine ring system with a methyl group (CH₃) at the 2-position, a propargyl group (HC≡C-(CH₂)₂-O-C(=O)-) at the 4-position, a methyl group (CH₃) at the 6-position, and a chlorophenyl group (C₆H₄-Cl) at the 5-position.</p>	0.0015

Taulukko 1 jatkuu

	0.0044
	0.5 (-)
	0.0031 (+)
	0.082 (-)

Taulukko 1 jatkuu

 <p>$\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}$ (piperidine ring) (thiophene ring) (pyrazole ring) (chlorophenyl group) (methyl group with asterisk) (+)</p>	0.00034
 <p>(cyclopropyl ester group) (piperidine ring) (thiophene ring) (pyrazole ring) (chlorophenyl group) (methyl group with asterisk) (-)</p>	0.42
 <p>(cyclopropyl ester group) (piperidine ring) (thiophene ring) (pyrazole ring) (chlorophenyl group) (methyl group with asterisk) (+)</p>	0.0028

Esimerkit

Seuraavassa kuvataan keksinnölle tyypillisiä esimerkkejä, joita ei kuitenkaa tulisi pitää tätä keksintöä rajoittavina.

Jäljessä tullaan esittämään

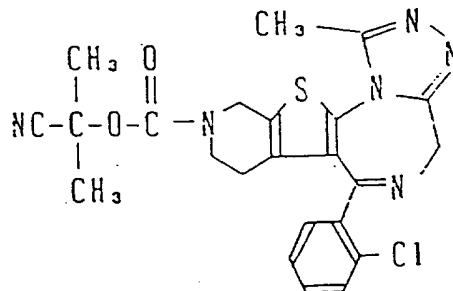
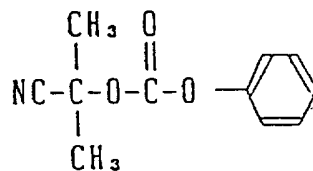
(A) esimerkit 1-77 ja valmistusesimerkit 1-29,

(B) esimerkit 78-104 ja valmistusesimerkit 30-34.

On huomattava, että lähtöyhdisteiden tai -aineiden valmistus kuvataan Valmistavina esimerkkeinä.

Esimerkki 1

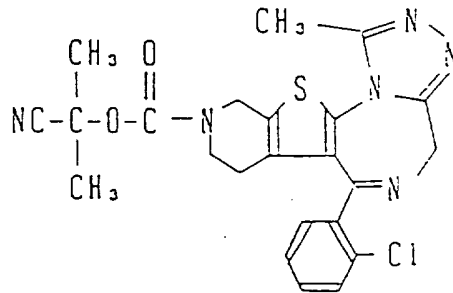
6-(2-Kloorifenylyli)-3-(1-syano-1-metyylietoksykarbonyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-[1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini

(1) 1-Syano-1-metyylietyylifenylikarbonaatin synteesi

1,40 g (9 mmol) fenyylikloroformaattia tiputettiin pyridiiniliuokseen (20 ml), jossa oli 0,85 g (10 mmol) asetonisyanohydriiniä, jäällä jäädyttäen, ja sen jälkeen sekoitettiin 30 minuuttia. Kun reaktio oli tapahtunut, liuotin tislattiin pois ja sen

jälkeen jäännös liuotettiin kloriformiin, pestiin N vetykloridihapolla ja kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Saatu tuote puhdistettiin silikageelipylväskromatografiolla (eluointiliuotin : etyyliasetati:n-heksaani = 1:49), jolloin saatiin kvantitatiivisesti haluttu tuote värittömän kiinteän aineen muodossa.

(2) 6-(2-Kloorifenyyl)-3-(1-syano-1-metyylietoksikarbonyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diatsepiinin synteesi



0,15 g 1-syano-1-metyylietyylifenyylkarbonaattia ja 0,15 g 6-(2-kloorifenyyl)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diatsepiinia liuotettiin kloroformiin ja annettiin liueta täysin, jonka jälkeen liuotin tislattiin pois. Saatua seosta sekoitettiin 120°C:ssa höyryn lämpötilassa 1 tunti. Jäähdytyksen jälkeen voitiin puhdistamalla silikageelipylväskromatografiolla (eluointiliuotin : kloroformi:metanoli = 99:1) saada 0,18 g haluttua tuotetta amorfisena.

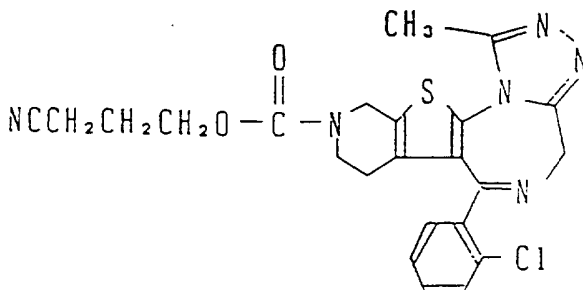
• ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ

1.77(6H,s), 1.80 - 2.20(2H,m), 2.68(3H,s), 3.10 - 3.60(2H,m), 4.22(1H,m), 4.50 - 4.88(2H,m), 5.60(1H,m), 7.35(4H,m)

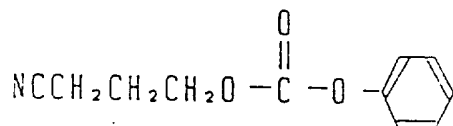
• FABMS (M+H⁺) m/z:481

Esimerkki 2

6-(2-Kloorifenylyli)-3-(3-syanopropoksykarbonyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini

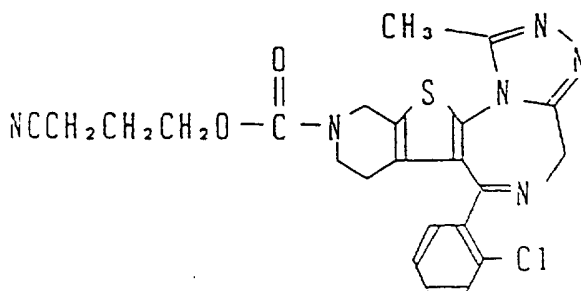


(1) 3-Syanopropyylifenylylikarbonaatin synteesi



1,50 g fenyylikloroformaattia tiputettiin kloroformiliuokseen (20 ml), jossa oli 0,85 g 4-hydroksibutyronitriiliä ja 1,50 g pyridiiniä, jäissä jäädyttäen, jonka jälkeen sekoitettiin 30 minuuttia. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos pestiin kylästetyllä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla, jonka jälkeen liuotin tislattiin pois, ja sen jälkeen puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (eluointiliuotin : etyyliasetaatti:n-heksaani = 3:17), jolloin saatiin 1,20 g haluttua tuotetta.

(2) 6-(2-Kloorifenylyli)-3-(3-syanopropoksykarbonyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatso[4,3-a][1,4]diatsepiinin synteesi



0,11 g 1-syanopropyylifenyylikarbonaattia ja 0,13 g 6-(2-kloorifenyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]-tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiinia liuotettiin kloroformiin ja annettiin täysin liueta, jonka jälkeen liuotin tislattiin pois. Saatua seosta sekoitettiin höyryn lämpötilassa 110°C:ssa 1 tunti. Jäähdytyksen jälkeen puhdistamalla silikageelipylväskromatografialla (eluintiliuotin: kloroformi:metanoli = 49:1) voitiin saada 0,10 g haluttua tuotetta.

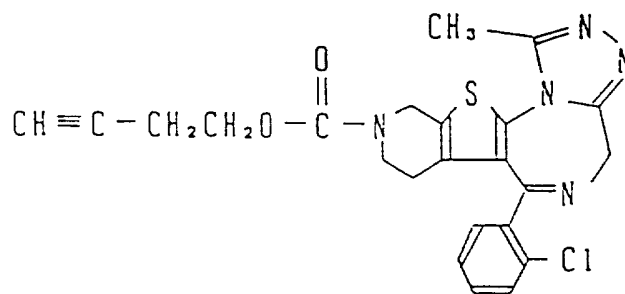
· ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ

1.41 - 1.80(m, 2H), 1.80 - 2.17(m, 2H), 2.22 - 2.52(m, 2H),
2.60(s, 3H), 2.80 - 5.76(m, 6H), 4.20(t, J=7Hz, 2H), 7.30(m, 4H)

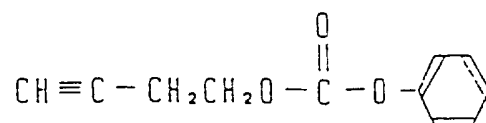
· FABMS (M+H⁺) m/z:481

Esimerkki 3

3-(3-Butynyylioksikarbonyyli)-6-(2-kloorifenyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



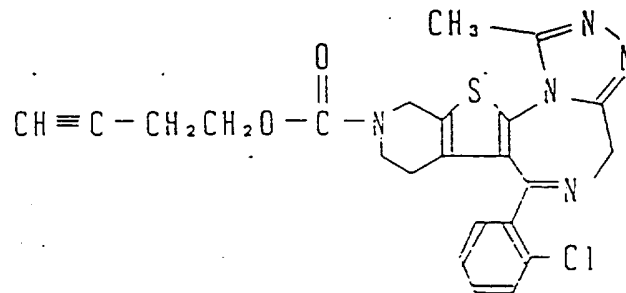
(1) 3-Butynyylifenylikarbonaatin synteesi



1,70 g fenyylikloroformaattia tiputettiin dikloorimetaaniliuokseen (20 ml), jossa oli 0,70 g 3-butyn-1-olia ja 1,50 g pyridii-

niä, jäillä jäädyttäen ja sen jälkeen sekoitettiin 30 minuuttia. Kun reaktio oli kokonaan tapahtunut, reaktioseos pestiin kyllästetyllä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja kuivatettiin magnesiumsulfaatilla, jonka jälkeen liuotin tislattiin pois, ja puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (eluoointiliuotin: etyyliasetaatti:n-hekseeni = 1:49), jolloin saatiin haluttu tuote värittömänä öljynä kvantitatiivisella saannolla.

(2) 3-(3-Butynylylioksikarbonyyli)-6-(2-kloorifenyyli)propoksykarbonyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]-tieno[3,2-f][1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diazepiinin synteesi



0,10 g 3-butynylylifenylylikarbonaattia ja 0,18 g 6-(2-kloorifenyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]-tieno[3,2-f][1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diazepiinia liuotettiin kloroformiin ja annettiin täysin liueta, jonka jälkeen liuotin tislattiin pois. Saatua seosta sekoitettiin 110°C:n lämpötilassa 1 tunti. Jäähdytyksen jälkeen voitiin silikageelipylväskromatografialla (eluoointiliuotin: kloroformi:metanoli = 99:1) puhdistamalla saada 0,17 g haluttua tuotetta.

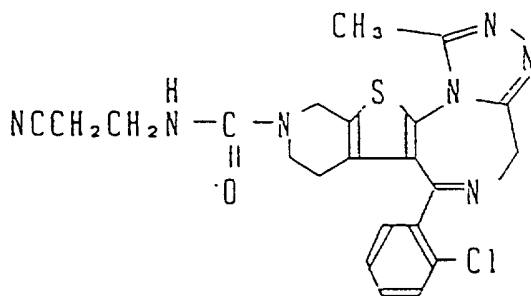
• ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ

1.60 - 2.16(m, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.50(dt, J=2Hz, 7Hz, 2H), 2.66(s, 3H), 2.86 - 5.74(m, 6H), 4.17(t, J=7Hz, 2H), 7.29(m, 4H)

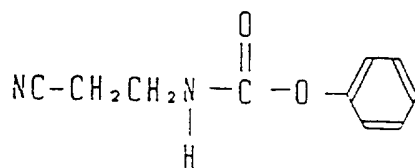
• MS m/z(Pos. Gab): 466(M+H)⁺

Esimerkki 4

6-(2-Kloorifenylyli)-3-(2-syanoetyyliaminokarbonyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



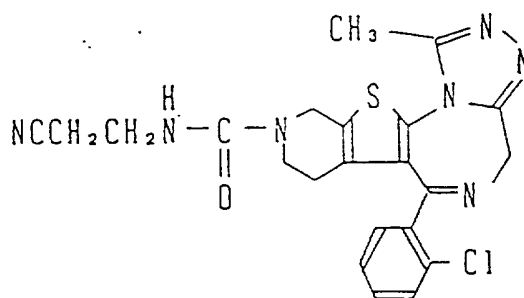
(1) N-(2-syanoetyyli)karbamaatin synteesi



1,40 g fenylikloroformaattia tiputettiin dikloorietaaniliuokseen (20 ml), jossa oli 0,70 g 3-aminopropionitriiliä ja 1,20 g trietyyliamiinia, jäällä jäähdyttäen, jonka jälkeen sekoitettiin 30 minuuttia.

Kun reaktio oli täysin tapahtunut, reaktioseos pestiin kyllästetyllä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla, jonka jälkeen liuotin tislattiin pois ja puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (eluintiliuotin: etyyliasetaatti:n-heksaani = 1:9), jolloin saatiin 1,30 g haluttua tuotetta.

(2) 5-(2-Kloorifenylyli)-3-(2-syanoetyyliaminokarbonyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiinin synteesi



0,09 g N-(2-syanoetyyli)karbamaattia ja 0,18 g 6-(2-kloorifenyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiinia liuotettiin kloroformiin ja annettiin liukenemisen tapahtua täysin, jonka jälkeen liuotin tislattiin pois. Saatua seosta sekoitettiin 140°C:ssa 1 tunti. Jäähdytyksen jälkeen voitiin puhdistamalla silikageelipylväskromatografiolla (eluintiliuotin: kloroformi:metanoli = 19:1) saada 0,12 g haluttua tuotetta.

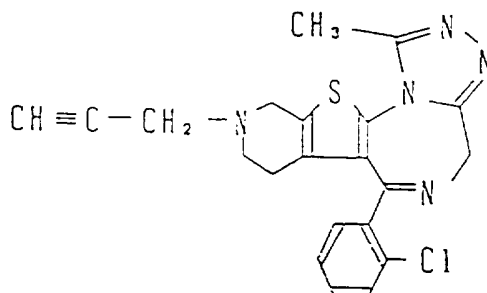
• ¹H-NMR (90MHz, CDCl₂) δ :

1.45 - 2.23(m, 2H), 2.60(t, J=7Hz, 2H), 2.64(s, 3H), 2.80 - 5.69(m, 9H), 7.29(m, 4H)

• MS m/z(Pos, Fab):466 (M+H)⁺

Esimerkki 5

6-(2-Kloorifenyyli)-11-metyyli-3-(2-propynylyli)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



30 mg natriumhydridiä lisättiin dimetyyliformamidiliuokseen (20 ml), jossa oli 0,12 g 6-(2-kloorifenylyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiinia, huoneenlämmössä, jonka jälkeen sekoitettiin 60°C:ssa 1 tunti. Taas lisättiin 60 mg 3-bromipropyyniä huoneenlämmössä ja sekoitettiin 60°C:ssa 1 tunti. Jäähdytyksen jälkeen reaktioseokseen lisättiin vettä, seos uutettiin etyyliasetaatilla ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla, jonka jälkeen poistamalla liuotin ja puhdistamalla silikageelipylväskromatografialla (eluoointiliuotin: kloroformi:metanoli = 98,5:1,5) saatiin 20 mg haluttua tuotetta.

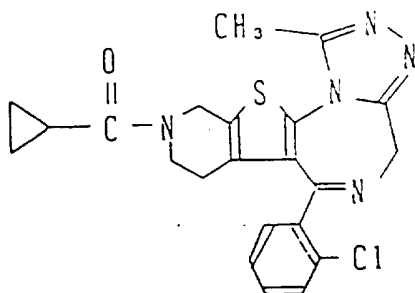
· ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ

1.52 - 2.12(m, 2H), 2.25(t, J=2Hz, 1H), 2.16 - 2.84(m, 2H), 2.66(s, 3H), 3.45(d, J=2Hz, 2H), 3.74(m, 2H), 3.90 - 4.40, 5.20 - 5.76(2m, 2H), 7.27(m, 2H)

· MS m/z:407

Esimerkki 6

6-(2-Kloorifenylyli)-11-metyyli-3-syklopropanikarbonyyli-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



90 mg syklopropanikarbonyylikloridia liuotettiin 4 ml:aan N-dimetyyliformamidia, ja tähän tiputettiin N,N-dimetyyliformamidiliuos (6 ml), jossa oli 150 mg 6-(2-kloorifenylyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiinia ja 210 mg trietyyliamiinia, -60°C:ssa ja sekoitettiin sellaisenaan 30 minuuttia. Kun liuotin

oli poistettu tislaamalla, lisättiin kyllästetty natriumvetykarbonaatin vesiliuos, jonka jälkeen uutettiin kloroformilla ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Tämä suodatettiin pois sen jälkeen, kun liuotin oli poistettu tislaamalla, ja saadulle jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia (kehitysluotin: MeOH:CH₂Cl₂ = 1:99), jolloin saatiin 140 mg otsikon yhdistettä (saanto 79%).

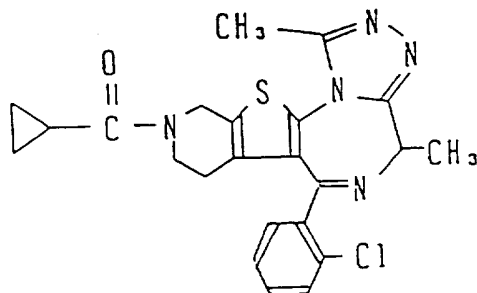
· ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ :

0.4 - 1.3 (m, 4H), 1.4 - 2.7 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.8 - 5.8 (m, 6H), 7.1 - 7.6 (m, 4H),

· MS m/z (Pos, Fab): 438 (M+H)⁺

Esimerkki 7

6-(2-Kloorifenylyli)-3-syklopropanikarbonyyli-8,11-dimetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



100 mg 6-(2-kloorifenylyli)-3-syklopropanikarbonyyli-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatso[4,3-a][1,4]diatsepiinia liuotettiin 4 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, johon lisättiin 54 mg natriumhydriidiä (55%) ja 0,5 ml metyylibromidia, ja tämän jälkeen sekoitettiin 1 tunti huoneenlämmössä. Reaktio pysäytettiin lisäämällä vetä ja liuos neutraloitiin etikkahapolla. Sen jälkeen liuotin tislattiin pois alipaineessa ja saatu jäännös uutettiin 20 ml:lla dikloorimetania. Liuos kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, jonka jälkeen liuotin poistettiin ja sen jälkeen puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (400 mesh, 10 g), jolloin saatiin

otsikon yhdiste.

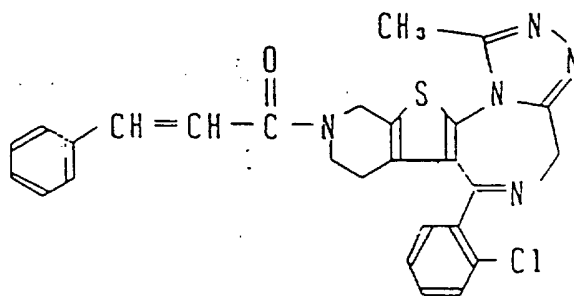
· $^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ :

0.55 - 1.15 (m, 4H), 1.45 - 2.5(m, 3H), 2.10(d, $J=6.8$
Hz, 3H), 2.66(s, 3H), 2.8 - 4.8(m, 3H), 4.26(q, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.8 -
5.2(m, 1H), 7.05 - 7.65(m, 4H)

· MS m/z (Pos. Fab): 452(M+H) $^+$

Esimerkki 8

6-(2-Kloorifenylyli)-3-sinnamoyyli-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsole[4,3-a][1,4]-diatsepiini

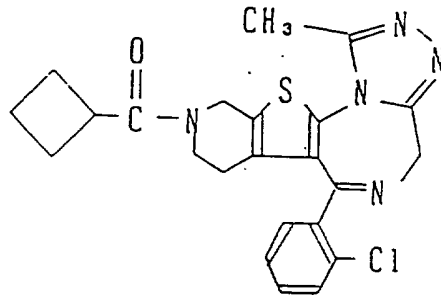


80 mg sinnamoylikloridia liuotettiin 8 ml:aan N,N -dimetyyli-formamidia, ja tähän tiputettiin 4 ml N,N -dimetyyliformamidiliuosta, jossa oli 120 mg 6-(2-kloorifenylyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-[1,2,4]triatsole[4,3-a][1,4]diatsepiinia ja 160 mg trietyyliamiinia, jonka jälkeen sekoitettiin sellaisenaan. Kun liuotin oli poistettu tislamalla, lisättiin kyllästetty natriumvetykarbonaatin vesiliuos, jonka jälkeen uutettiin kloroformilla ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin suodatettiin ja kun liuotin oli poistettu tislamalla, saadulle jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia (kehitysliuotin: $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:99$), jolloin saatiin 11 mg otsikon yhdistettä (saanto 68%).

MS m/z (Pos. Fab): 500(M+H) $^+$

Esimerkki 9

6-(2-Kloorifenylyli)-3-syklobutaanikarbonyyli-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]-diatsepiini



50 mg syklobutaanikarboksyylihappoa, 70 mg 1-hydroksibentso-triatsolimono-hydraattia ja 150 mg 6-(2-kloorifenylyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiinia liuotettiin 8 ml:aan N,N-dime-tyyliformamidia, johon lisättiin 100 mg N,N'-disykloheksyylikar-bodi-imidiä jäällä jäähdyttäen, ja tämän jälkeen sekoitettiin noin 10 minuuttia ja sekoitettiin 4°C:ssa yön yli. Sen jälkeen, kun vielä oli sekoitettu noin 1 tunti huoneenlämmössä, poistet-tiin liukenematon aine suodattamalla ja liuotin tislattiin pois. Lisättiin kyllästetty natriumvetykarbonaatin vesiliuos, jonka jälkeen uutettiin kloroformilla ja kuivattiin vedettömällä mag-nesiumsulfaatilla. Saatu liuos suodatettiin ja liuotin tislattiin pois, ja jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskroma-tografia (kehitysliuotin: MeOH:CH₂Cl₂ = 1:99), jolloin saatiin 180 mg haluttua yhdistettä (saanto 98%).

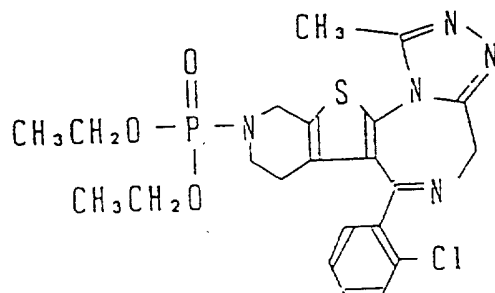
• ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ :

1.4 - 2.5(m, 9H), 2.67(s, 3H), 2.8 - 5.9(m, 6H), 7.1 - 7.6(m, 4H)

• MS m/z(Pos. Fab): 452(M+H)⁺

Esimerkki 10

6-(2-Kloorifenylyli)-3-dietyylifosforo-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



100 mg 6-(2-kloorifenylyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]-diatsepiinia liuotettiin 5 ml:aan tetrahydrofuraania ja 1 ml:aan trietyyliamiinia, lisättiin 100 mg dietyylikloorifosfaattia, jonka jälkeen sekoitettiin huoneenlämmössä 1 tunti. Reaktioliuos lisättiin kyllästettyyn natriumbikarbonaatin vesiliuokseen, ja sen jälkeen uutettiin etyyliasetaatilla ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin konsentroimalla alipaineessa ja saatu jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (kehitysliuotin: CH₃OH:CH₂Cl₂ = 5:95), jolloin saatiin 100 mg haluttua yhdistettä (saanto 72%).

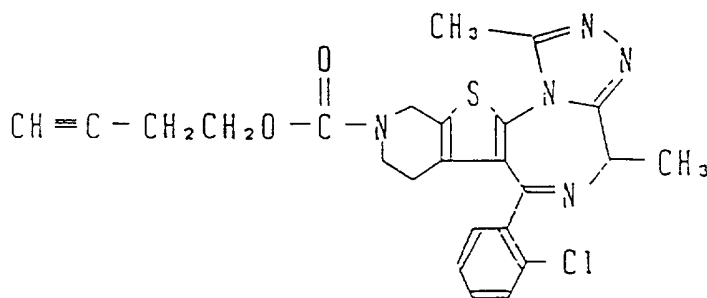
• MS(FAB)(M+H)⁺ = 506

• NMR (90MHz):

1.28(t, 6H, J=8.0), 1.44 - 2.20(m, 2H), 2.69(s, 3H), 3.70 - 4.60(m, 9H), 5.33 - 5.72(m, 1H), 7.12 - 7.48(m, 5H)

Esimerkki 11

3-(3-Butynylioksidikarbonyyli)-6-(2-kloorifenylyli)-8,11-dimetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



Liuokseen, jossa oli 57 mg 3-(3-butynylioksikarbonyyli)-6-(2-kloorifenyyli-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido-[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiinia liuotettuna dimetyyliformamidiin (2 ml), lisättiin 28 mg natriumhydriä (55%) ja 0,2 ml metyylibromidia, jonka jälkeen sekoitettiin huoneenlämmössä 1 tunti.

Vettä lisättiin liuokseen reaktion pysäyttämiseksi ja liuos neutraloitiin etikkahapolla. Liuotin tislattiin pois alipaineessa ja saatu jäännös uutettiin 10 ml:lla dikloorimetyyleeniä ja sitten 20 ml:lla dikloorimetyyleeniä. Liuos kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistettiin, jonka jälkeen puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (400 mesh, 10 g, eluointiliuotin: metanoli:dikloorimetaani = 1:99), jolloin saatiin 24 mg haluttua yhdistettä.

· NMR (90MHz, CDCl_3):

7.4(5H,Ar), 4.9(1H,d,J=18Hz, N- CH_2 [C-2]),

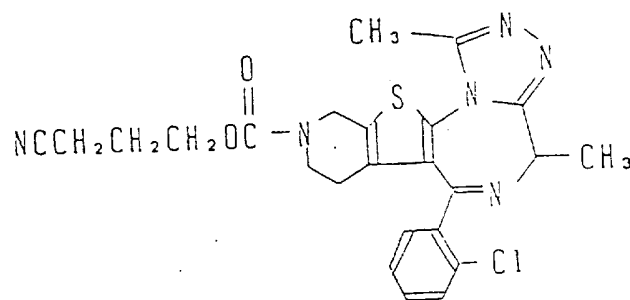
4.5(1H,d,J=18Hz,N- CH_2 [C-2]), 4.2(1H,m, C_8 -H),

4.1(2H,t,J=8Hz,O- CH_2), 2.7(3H,s), 2.5(2H,dt,J=1,7Hz \equiv - CH_2),

2.1(3H,d,J=7Hz CHCH_3), 3.0 - 2.0(5H,m)

Esimerkki 12

6-(2-Kloorifenyyli)-8,11-dimetyyli-3-(3-syanopropoksykarbonyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



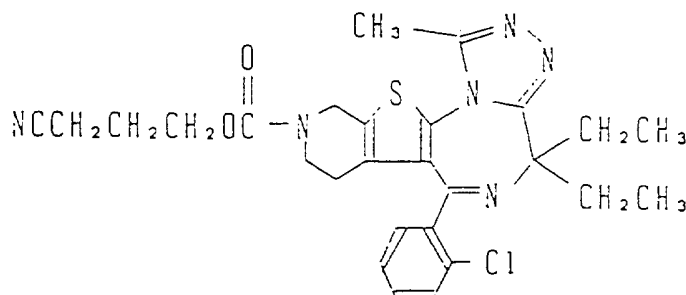
Liuokseen, jossa oli 62 mg 6-(2-kloorifenyyl)-3-(3-syanopropok-sikarbonyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido-[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiinia liuotettuna 2 ml:aan dimetyyliformamidia huoneenlämmössä, lisät-tiin 34 mg natriumhydriä (55%) ja 0,2 ml metyylibromidia, jon-ka jälkeen sekoitettiin huoneenlämmössä 1 tunti. Vettä lisättiin liuokseen reaktion pysäyttämiseksi ja liuos neutraloitiin etik-kahapolla. Liuotin tislattiin pois alipaineessa ja saatu jäännös uutettiin 10 ml:lla dikloorimetyyleeniä ja sitten 20 ml:lla di-kloorimetyyleeniä. Liuos kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja liuo-tin poistettiin, jonka jälkeen puhdistettiin silikageelipylväs-kromatografialla (400 mesh, 10 g, eluointiliuotin: metanoli: dikloorimetaani = 1:99), jolloin saatiin 21 mg haluttua tuotet-ta.

• NMR (90MHz, CDCl_3):

7.4(5H, Ar), 4.9(1H, d, $J=18\text{Hz}$, N- CH_2 [C-2]),
 4.5(1H, d, $J=18\text{Hz}$, N- CH_2 [C-2]), 4.2(1H, m, C_α -H),
 4.1(2H, t, $J=8\text{Hz}$, O- CH_2), 2.7(3H, s), 2.4(3H, d, $J=7\text{Hz}$),
 2.1(3H, d, $J=7\text{Hz}$ CH CH_3), 3.0 - 2.0(6H, m)

Esimerkki 13

6-(2-Kloorifenyyl)-8,8-dietyyli-3-(3-syanopropoksikarbonyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-[1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



Liuokseen, jossa oli 69 mg 6-(2-kloorifenyyli)-3-(3-syanopropok-sikarbonyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido-[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiinia liuotettuna 2 ml:aan dimetyyliformamia huoneenlämmössä, lisät-tiin 10 mg natriumhydriä (55%) ja 0,03 ml metyylibromidia, jonka jälkeen sekoitettiin huoneenlämmössä 2 tuntia.

Ohutkerroskromatografia ilmaisi, että läsnä oli lähtöyhdistettä ja kahta uutta tuotetta, jotka olivat monoetyylituote ja dietyy-lituote. Sen mukaisesti lisättiin vielä 10 mg natriumhydriä ja 0,03 ml etyylibromidia ja sekoitettiin 2 tuntia, jonka jälkeen liuokseen lisättiin vettä reaktion pysäyttämiseksi ja liuos neutraloitiin etikkahapolla. Liuotin tislattiin pois alipainees-sa ja saatu jäännös uutettiin 10 ml:lla dikloorimetyyleeniä ja sitten 20 ml:lla dikloorimetyyleeniä. Liuos kuivattiin magnesium-sulfaatilla ja liuotin poistettiin, jonka jälkeen puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (400 mesh, 13 g, eluointiliuo-tin: metanoli:dikloorimetaani = 1:99), jolloin saatiin 41 mg haluttua yhdistettä.

· NMR (90MHz, CDCl₃):

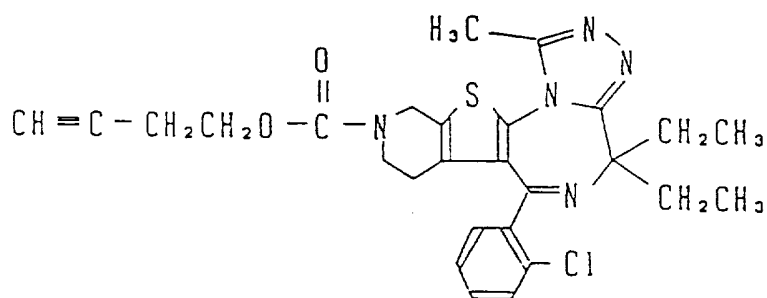
7.4(5H, Ar), 4.9(1H, d, J=18Hz, N-CH₂{C-2}),

4.5(1H, d, J=18Hz, N-CH₂{C-2}), 4.1(2H, t, J=8Hz, O-CH₂),

2.7(3H, s, CH₃), 2.0 - 2.7(10H, n), 1.3(6H, t, J=7Hz, CH₂CH₂)

Esimerkki 14

3-(3-Butynylioksikarbonyyli)-6-(2-kloorifenyyli)-8,8-dietyyli-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-[1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]-diatsepiini



Esimerkin 12 yleinen menettelytapa toistettiin käyttäen 65 mg 3-(3-butynylioksikarbonyyli)-6-(2-kloorifenyyl)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-[1,2,4]-triatsole[4,3-a][1,4]diatsepiinia, jolloin saatiin 23 mg haluttua tuotetta.

· NMR (90MHz, CDCl_3):

7.4(5H, Ar), 4.9(1H, d, $J=18\text{Hz}$, $\text{N-CH}_2[\text{C-2}]$),

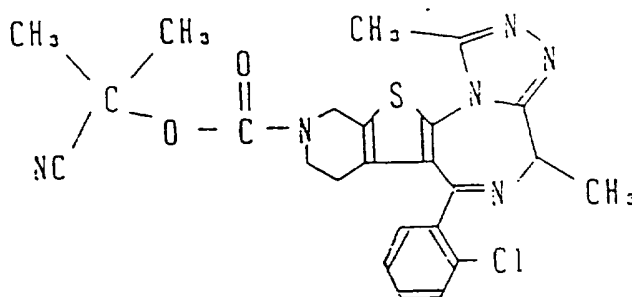
4.5(1H, d, $J=18\text{Hz}$, $\text{N-CH}_2[\text{C-2}]$), 4.1(2H, t, $J=8\text{Hz}$, O-CH_2),

2.7(3H, s, CH_3), 2.0 - 2.7(8H, n, CH_2CH_3 and CH_2CH_2),

1.3(6H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_2CH_3)

Esimerkki 15

6-(2-Kloorifenyyl)-3-(1-syano-1-metyylietoksikarbonyyli)-7,11-dimetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-[1,2,4]triatsole[4,3-a][1,4]diatsepiini



0,24 g natriumhydriä (60%) lisättiin liuokseen, jossa oli 1,12 g esimerkissä 1 saatua yhdistettä N,N-dimetyyliformamidissa (3 ml) jäällä jäähdyttäen, jonka jälkeen sekoitettiin 30 minuuttia. Sen jälkeen liuokseen lisättiin 0,37 ml metyylibromidia ja se-

koitettiin jäällä jäähdyttäen 30 minuuttia ja sitten huoneenlämmössä 1 tunti. Kun reaktio oli täysin tapahtunut, lisättiin vettä ja sen jälkeen uutettiin kloroformilla ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Suodatuksen ja konsentroinnin jälkeen saatu jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (eluointiliuotin: kloroformi:metanoli = 99:1), jolloin saatiin 0,19 g haluttua tuotetta.

· $^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ :

1.76(s,6H), 1.80 - 2.20(m,2H), 2.10(d,3H), 2.66(s,3H), 3.0 - 3.9(m,2H), 4.24(q,1H), 4.3 - 4.9(m,2H), 7.35(m,4H),

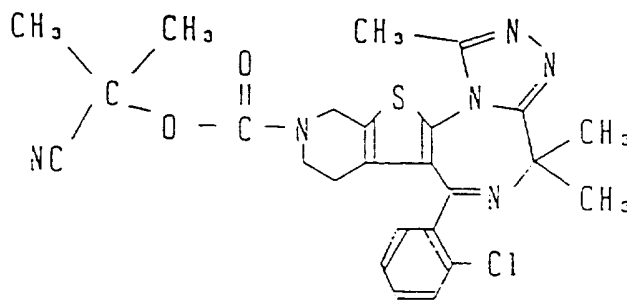
· FABMS[M+H⁺] m/z: 495

Esimerkit 16-71

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla kuin edellä olevassa esimerkissä.

Esimerkki 16

6-(2-Kloorifenyyli)-3-(1-syano-1-metyylietoksikarbonyyli)-8,8,11-trimetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]-tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diazepiini



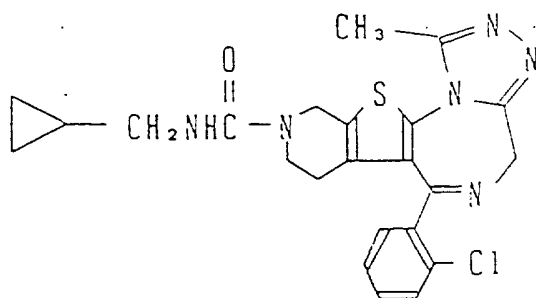
· $^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ :

1.8(s,6H), 2.8(s,3H), 3.1(s,3H), 3.0 - 3.9(m,4H),

3.8(s,3H), 4.4 - 4.9(m,2H), 7.4(m,4H)

Esimerkki 17

6-(2-Kloorifenyyli)-3-syklopropyylimetyyliaminokarbonyyli-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-[1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



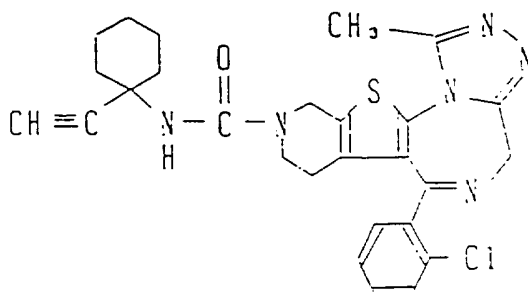
• $^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ :

0.04 - 0.32(m,2H), 0.36 - 0.60(m,2H), 0.70 - 1.16(m,1H),
1.52 - 2.17(m,2H), 2.66(s,3H), 2.84 - 5.85(m,7H),
3.04(dd, J=6Hz,7Hz,2H), 7.32(m,4H)

• FABMS($\text{M}+\text{H}^+$) m/z:467

Esimerkki 18

6-(2-Kloorifenyyli)-3-(1-etynyylisykloheksyyliaminokarbonyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-[1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



• $^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ :

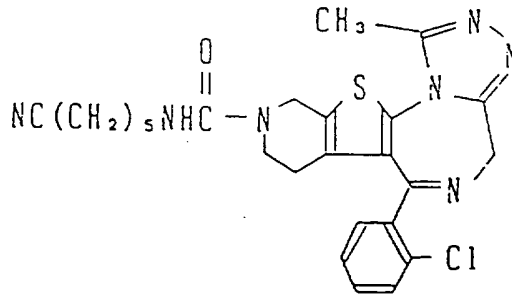
1.12 - 2.24(m,12H), 2.37(s,1H), 2.80 - 5.76(m,7H),

7.29(m,4H)

· FABMS(M+H⁺) m/z:519

Esimerkki 19

6-(2-Kloorifenylyli)-3-(5-syanopentyyliaminokarbonyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



· ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ :

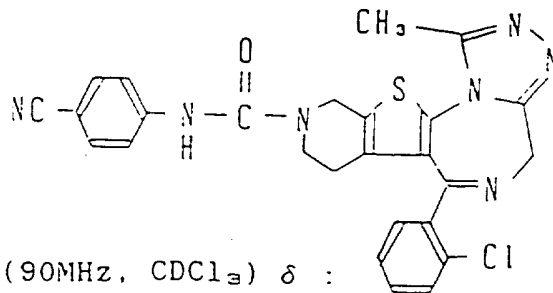
1.28 - 2.16(m,8H), 2.32(t, J=7Hz, 2H), 2.81 - 5.68(m, 9H),

7.29(m, 4H)

· FABMS(M+H⁺) m/z: 508

Esimerkki 20

6-(2-Kloorifenylyli)-3-(4-syanofenyliaminokarbonyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



· ¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ :

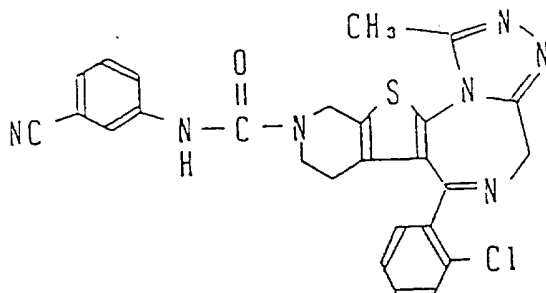
1.55 - 2.18(m, 2H), 2.67(s, 3H), 3.80 - 5.70(m, 6H),

7.32(m, 4H), 7.47(m, 4H), 8.40(br, s, 1H)

· FABMS(M+H⁺) m/z: 514

Esimerkki 21

6-(2-Kloorifenylyli)-3-(3-syanopentyyliaminokarbonyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



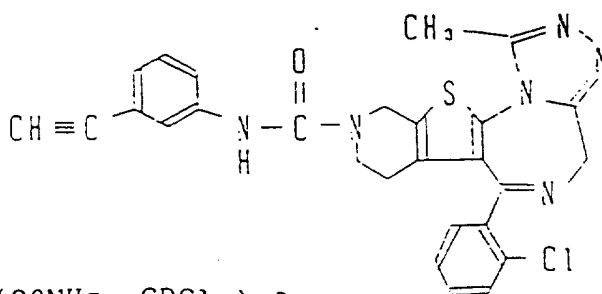
• $^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ :

1.43 - 2.17(m,2H), 2.63(s,3H), 3.04 - 5.68(m,6H), 7.05 - 7.72(m,8H)

• FABMS($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 514

Esimerkki 22

6-(2-Kloorifenylyli)-3-(3-etyynyylifenylyliaminokarbonyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



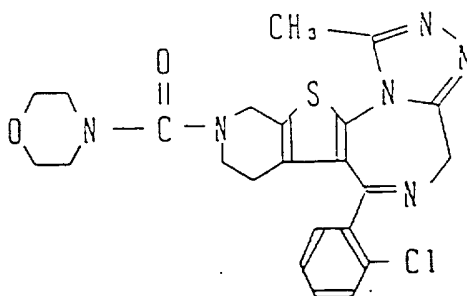
• $^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ :

1.40 - 2.40(m,2H), 2.66(s,3H), 3.01(s,1H), 3.05 - 5.08(m,6H), 6.64(br.s,1H), 6.88 - 7.48(m,8H)

• FABMS($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 513

Esimerkki 23

6-(2-Kloorifenylyli)-11-metyyli-3-(morfolin-4-yyli)karbonyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



• $^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ :

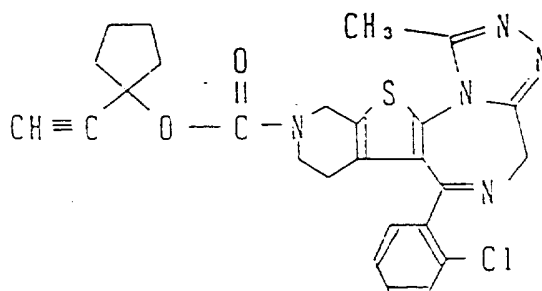
1.32 - 2.44(m,2H), 2.66(s,3H), 2.92 - 5.80(m,6H),

3.21(t, J=6Hz,4H), 3.63(t, J=6Hz,4H), 7.29(m,4H)

• FABMS($\text{M}+\text{H}^+$) m/z: 483

Esimerkki 24

6-(2-Kloorifenylyli)-3-(1-etynyylisyklopentyliaminokarbonyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-[1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



• $^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ :

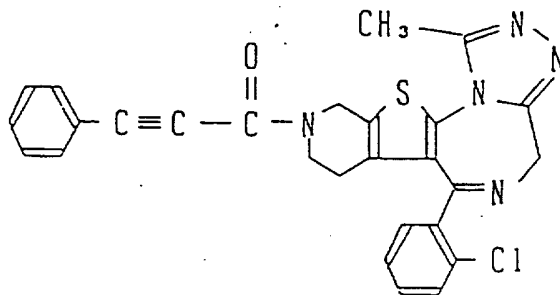
1.40 - 2.44(m,10H), 2.56(s,1H), 2.67(s,3H), 2.90 -

5.80(m,6H), 7.29(m,4H)

• FABMS($\text{M}+\text{H}^+$) m/z: 506

Esimerkki 25

6-(2-Kloorifenylyli)-11-metyyli-3-(fenyylietyylikarboonyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatsole[4,3-a][1,4]diatsepiini



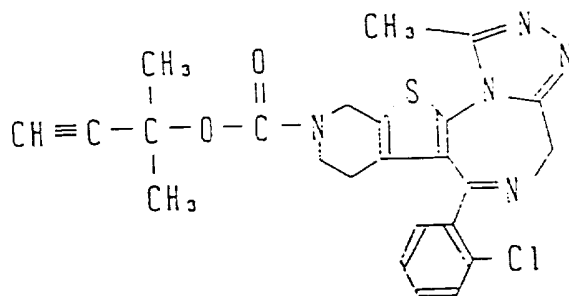
• $^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ :

1.67 - 2.40(m,2H), 2.68(s,3H), 3.04 - 5.80(m,6H), 7.12 - 7.60(m,9H)

• FABMS($\text{M}+\text{H}^+$) m/z: 498

Esimerkki 26

6-(2-Kloorifenylyli)-3-(1,1-dimetyyli-2-propynylioksykarboonyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsole[4,3-a][1,4]diatsepiini



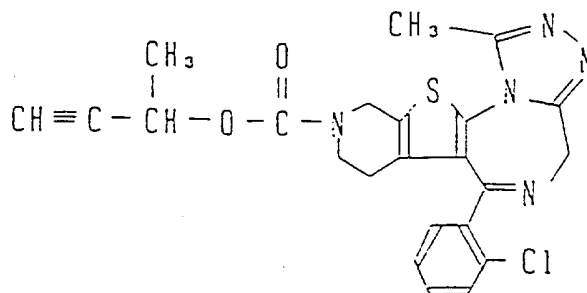
• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.40 - 2.18(m,2H), 1.68(s,6H), 2.53(s,1H), 2.67(s,3H),
2.90 - 5.76(m,6H), 7.30(m,4H)

• FABMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z:480

Esimerkki 27

6-(2-Kloorifenyyli)-11-metyyli-3-(1-metyyli-2-propynylioksidikar-
bonyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-
[1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



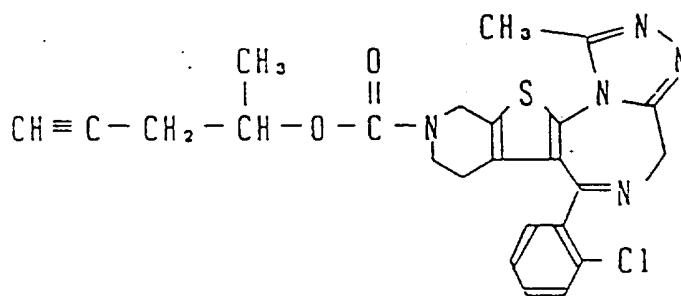
• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.38 - 2.32 (m, 2H), 1.50 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 2.45 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H),
 2.66 (s, 3H), 2.88 - 5.70 (m, 6H), 5.34 (dq, $J=2\text{Hz}$, 7Hz , 1H),
 7.29 (m, 4H)

• FABMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 466

Esimerkki 28

6-(2-Kloorifenyyli)-11-metyyli-3-(1-metyyli-3-butynylioksidikar-
bonyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-
[1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



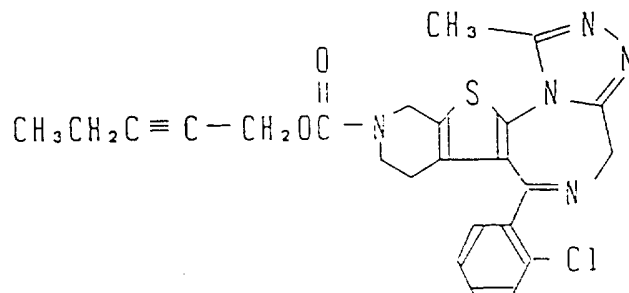
• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.30 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.50 - 2.60 (m, 5H), 2.66 (s, 3H), 2.88 -
 5.72 (m, 7H), 7.29 (m, 4H)

• FABMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 480

Esimerkki 29

6-(2-Kloorifenylyli)-11-metyyli-3-(2-pentyylioksidikarboonyyli)-
2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-
triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



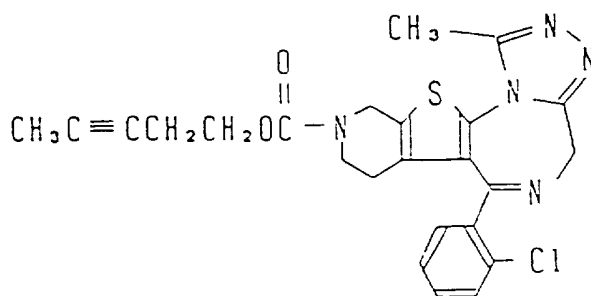
• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.13(d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.54 - 2.36(m, 2H), 2.25(tq, $J=2\text{Hz}$, 7Hz, 2H), 2.67(s, 3H), 2.84 - 5.76 (m, 6H), 4.66(t, $J=2\text{Hz}$, 2H), 7.30(m, 4H)

• FABMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 480

Esimerkki 30

6-(2-Kloorifenylyli)-11-metyyli-3-(3-pentynyylioksidikarboonyyli)-
2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-
triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



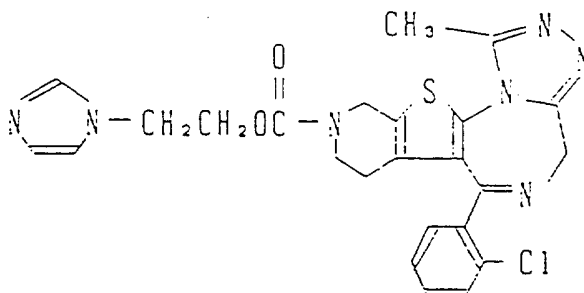
• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.50 - 2.20(m, 2H), 1.74(t, $J=2\text{Hz}$, 3H), 2.42(m, 2H), 2.66(s, 3H), 2.90 - 5.70(m, 6H), 4.11(t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7.30(m, 4H)

• FABMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 480

Esimerkki 31

6-(2-Kloorifenylyli)-3-[2-(imidatsol-1-yyli)etoksykarbonyyli]-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-[1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



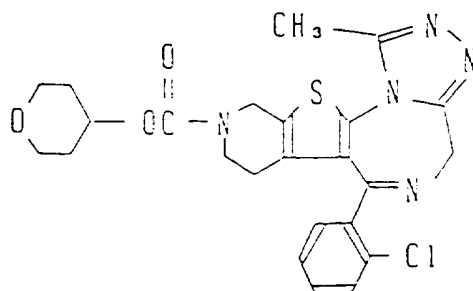
• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.50 - 2.19(m,2H), 2.66(s,3H), 2.80 - 5.80(m,10H), 6.70 - 6.92(m,1H), 6.92 - 7.06(m,1H), 7.12 - 7.54(m, 1H),
7.30(m,4H)

• FABMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z :508

Esimerkki 32

6-(2-Kloorifenylyli)-11-metyyli-3-(2,3,5,6-tetrahydropyran-4-yyli)oksykarbonyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



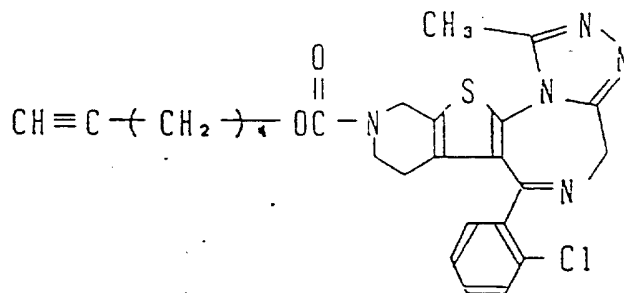
• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.40 - 2.12(m,6H), 2.67(s,3H), 2.84 - 5.68(m,11H),
7.29(m,4H)

• FABMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z :498

Esimerkki 33

6-(2-Kloorifenylyli)-3-(5-heksynylylioksikarbonyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatsole[4,3-a][1,4]diatsepiini



• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.20 - 2.32(m, 6H), 1.94(t, $J=2\text{Hz}$, 1H),

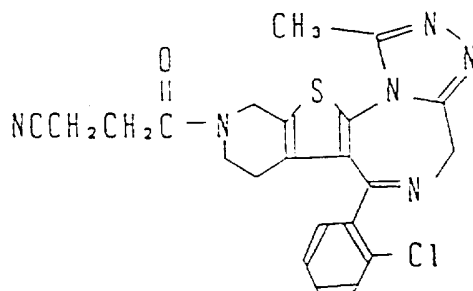
2.21(dt, $J=2\text{Hz}$, 7Hz, 2H), 2.66(s, 3H), 2.84 - 5.76(m, 6H),

7.28(m, 4H)

• FABMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 494

Esimerkki 34

6-(2-Kloorifenylyli)-3-(3-syano-1-oksopropyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatsole[4,3-a][1,4]diatsepiini



• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

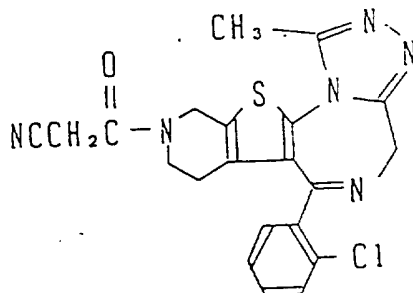
1.16 - 2.38(m, 2H), 2.42 - 2.79(m, 4H), 2.67(s, 3H), 3.20 -

5.72(m, 6H), 7.31(m, 4H)

• FABMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 451

Esimerkki 35

6-(2-Kloorifenylyli)-3-(2-syano-1-oksoetyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

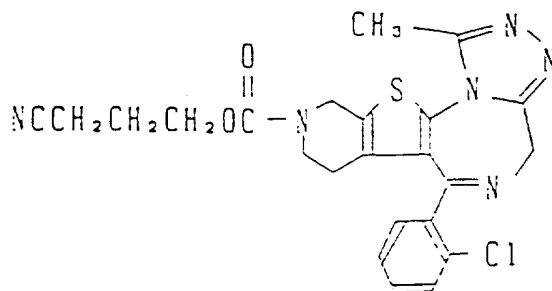
1.60 - 2.35(m, 2H), 2.66(s, 3H), 3.20 - 5.76(m, 8H),

7.30(m, 4H)

• FABMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 437

Esimerkki 36

6-(2-Kloorifenylyli)-3-(3-syanopropoksikarboonyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

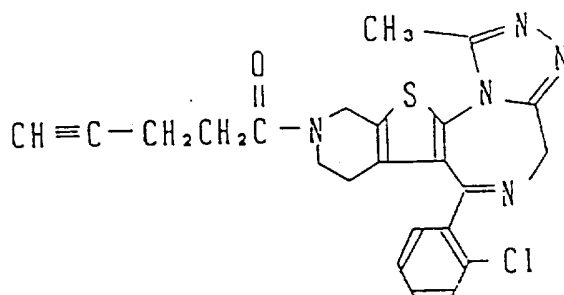
1.41 - 1.80(m, 2H), 1.80 - 2.17(m, 2H), 2.22 - 2.52(m, 2H),

2.66(s, 3H), 2.86 - 5.76(m, 6H), 4.20(t, $t=7\text{Hz}$, 2H), 7.30(m, 4H)

• FABMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 481

Esimerkki 37

6-(2-Kloorifenylyli)-11-metyyli-3-(1-okso-4-pentyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

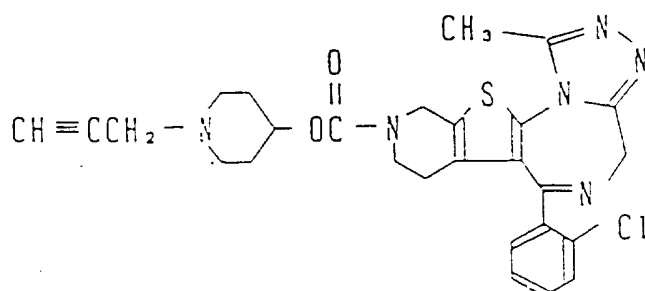
1.54 - 2.18(m, 2H), 1.96(m, 1H), 2.44 - 2.65(m, 4H),

2.71(s, 3H), 2.88 - 5.76(m, 6H), 7.42(m, 4H)

• FABMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 450

Esimerkki 38

6-(2-Kloorifenylyli)-11-metyyli-3-(1-propargyylipiperidin-4-yyli)oksikarbonyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]-tieno[3,2-f][1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

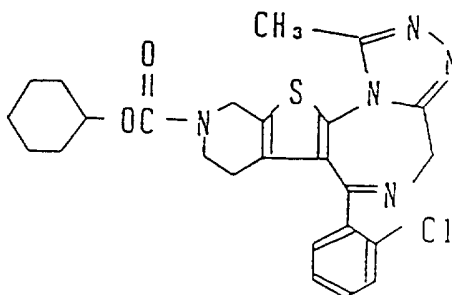
1.4 - 2.9(m, 11H), 2.25(t, 1H), 2.7(s, 3H), 3.3(d, 2H), 3.0 -

3.9(m, 2H), 4.0 - 4.9(m, 1+2H), 5.4 - 5.8(m, 1H), 7.4(m, 4H)

• MS m/z (Pos. FD): 535

Esimerkki 39

6-(2-Kloorifenylyli)-3-sykloheksyylioksidikarbonyyli-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatsole[4,3-a][1,4]diatsepiini



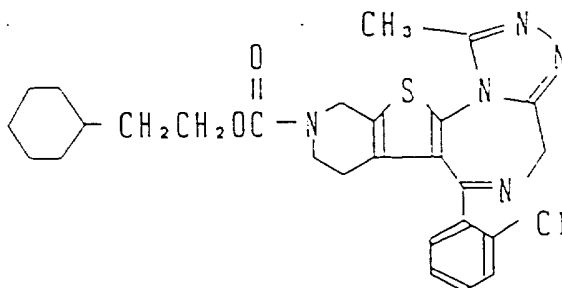
· $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.2 - 2.3 (m, 12H), 2.7 (s, 3H), 3.0 - 4.0 (m, 2H), 4.0 - 4.8 (m, 1+1+2H), 5.4 - 5.8 (m, 1H), 7.4 (m, 4H)

· MS m/z (Pos. FAB): 496

Esimerkki 40

6-(2-Kloorifenylyli)-3-sykloheksyylietoksidikarbonyyli-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatsole[4,3-a][1,4]diatsepiini



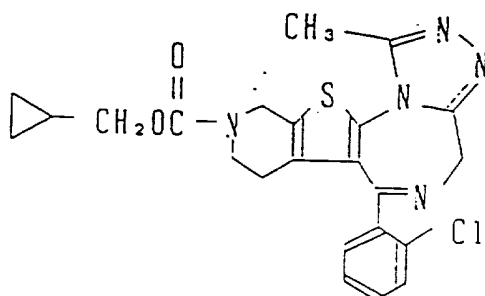
· $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

0.6 - 2.7 (m, 17H), 2.7 (s, 3H), 3.0 - 4.0 (m, 2H), 4.0 - 4.4 (m, 1+2H), 4.4 - 4.8 (m, 2H), 5.4 - 5.8 (m, 1H), 7.4 (m, 4H)

· MS m/z (Pos. FAB): 538

Esimerkki 41

6-(2-Kloorifenylyli)-3-syklopropyyli-3-syklopropyyli-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatsole[4,3-a][1,4]diatsepiini



• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

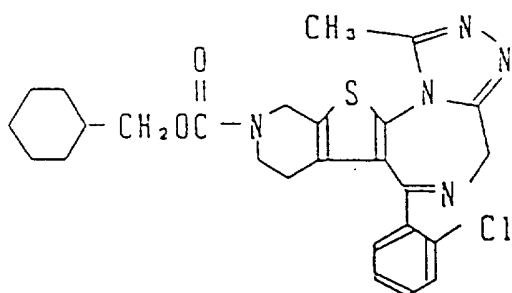
0.2 - 2.0 (m, 7H), 2.7 (s, 3H), 3.0 - 4.0 (m, 2H), 3.8 -

4.0 (d, 2H), 4.4 - 4.8 (m, 1+2H), 5.4 - 5.8 (m, 1H), 7.4 (m, 4H)

• MS m/z (Pos. FAB): 468

Esimerkki 42

6-(2-Kloorifenylyli)-3-sykloheksyyli-3-sykloheksyyli-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatsole[4,3-a][1,4]diatsepiini



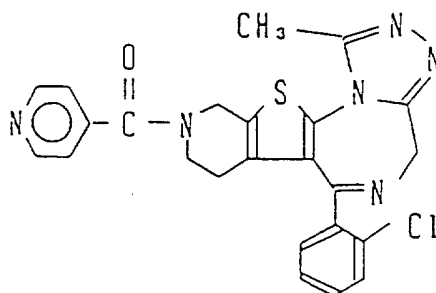
• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

0.8 - 2.2 (m, 13H), 2.7 (s, 3H), 3.0 - 4.0 (m, 2H), 3.7 -
4.0 (d, 2H), 4.1 - 4.8 (m, 1+2H), 5.4 - 5.8 (m, 1H), 7.4 (m, 4H)

• MS m/z (Pos. FAB): 510

Esimerkki 43

6-(2-Kloorifenylyli)-11-metyyli-3-(4-pyridylikarboonyyli)-
2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-
triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



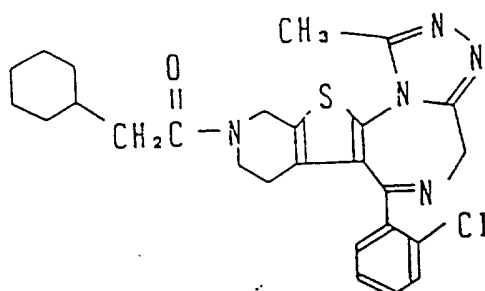
• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.4 - 2.5 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 3.1 - 3.75 (m, 2H), 3.9 -
 5.8 (m, 4H), 7.0 - 7.7 (m, 6H), 8.4 - 8.8 (m, 2H)

• MS m/z (Pos. FAB): 475

Esimerkki 44

6-(2-Kloorifenylyli)-3-sykloheksyylimetyylikarboonyyli-11-metyyli-
2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-
triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



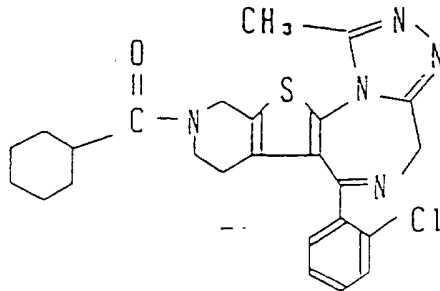
• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

0.6 - 2.4 (m, 13H), 2.16 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.8 -
 5.9 (m, 6H), 7.1 - 7.6 (m, 4H)

• MS m/z (Pos. Fab): 494 (M+H)⁺

Esimerkki 45

6-(2-Kloorifenylyli)-3-sykloheksaanikarbonyyli-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



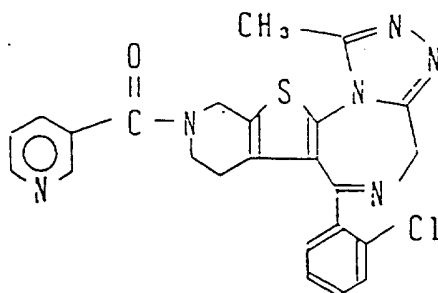
• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

0.7 - 2.7 (m, 13H), 2.67 (s, 3H), 2.8 - 5.8 (m, 6H), 7.1 - 7.6 (m, 4H)

• MS m/z (Pos. FAB): 480 (M+H) $^+$

Esimerkki 46

6-(2-Kloorifenylyli)-11-metyyli-3-(3-pyridyylikarbonyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



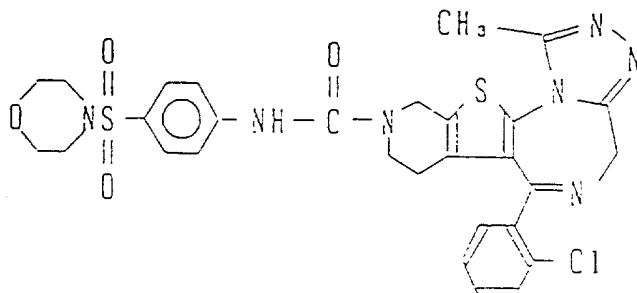
• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.4 - 2.6 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.8 - 6.0 (m, 6H), 7.1 - 8.0 (m, 6H), 8.4 - 8.8 (m, 2H)

• MS m/z (Pos. FAB): 475 (M+H) $^+$

Esimerkki 47

3-[4'-(morfolin-4-yyli-sulfonyyli)fenyyliaminokarbonyyli]-6-(2-kloorifenyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsole[4,3-a][1,4]diatsepiini



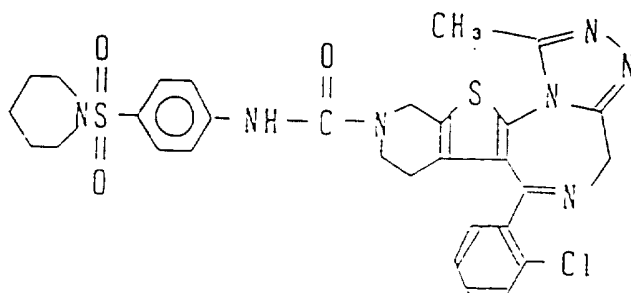
• ¹H-NMR(90 MHz, CDCl₃) δ :

1.80 - 2.20(m,4H), 2.63(s,3H), 2.80 - 3.08(m,4H), 3.24 - 3.90(m,9H), 4.60 - 4.90(m,2H), 7.20 - 7.42(m,4H), 7.45 - 7.68(m,4H), 7.75(brs.1H)

• MS:m/z 638

Esimerkki 48

3-[4'-(N-piperidinosulfonyyli)fenyyliaminokarbonyyli]-6-(2-kloorifenyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsole[4,3-a][1,4]diatsepiini



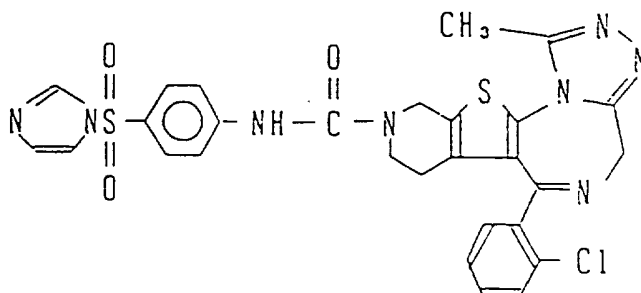
• ¹H-NMR(90 MHz, CDCl₃) δ :

1.10 - 2.30(m,10H), 2.64(s,3H), 2.75 - 3.10(m,4H), 3.30 - 4.30(m,2H), 4.60 - 4.92(m,2H), 7.15 - 7.40(m,4H), 7.42 - 7.60(m,4H), 7.72(brs.1H)

• MS:m/z 636

Esimerkki 49

3-[4'-(N-imidatsoyylisulfonyyli)fenyyliaminokarbonyyli]-6-(2-kloorifenyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



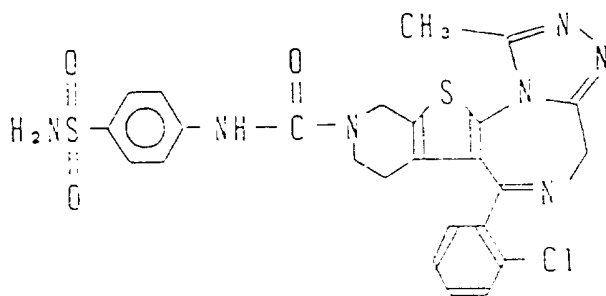
· $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.60 - 2.40(m, 4H), 2.70(s, 3H), 3.75 - 4.30(m, 2H), 4.40 - 5.00(m, 2H), 7.00 - 7.50(m, 12H)

· MS:m/z 619

Esimerkki 50

3-[4'-(sulfamoyyli)fenyyliaminokarbonyyli]-6-(2-kloorifenyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



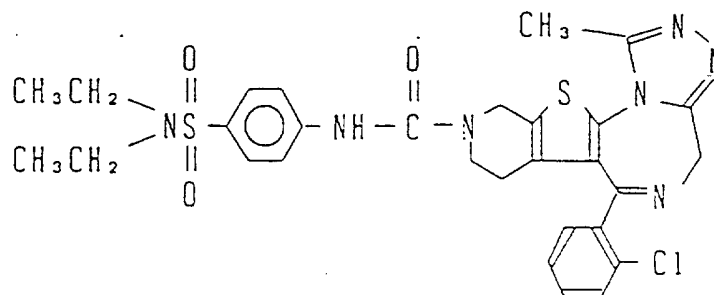
· $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.40 - 2.20(m, 4H), 2.62(s, 3H), 3.60 - 4.40(m, 2H), 5.10 - 5.50(m, 2H), 7.10(s, 2H), 7.30 - 7.60(m, 4H), 7.62(ABq, 4H, J=9.0Hz), 8.95(s, 1H)

· MS:m/z 568

Esimerkki 51

3-[4'-(N,N'-dietyyliaminosulfonyyli)fenyyliaminokarbonyyli]-6-(2-kloorifenyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido-[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsoolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



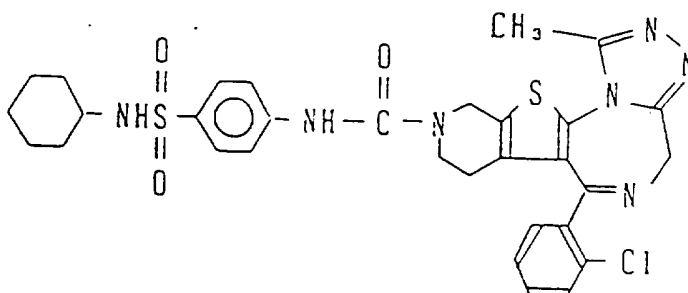
• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.10 (t, 6H, $J=7.2\text{H}$), 1.70 - 2.30 (m, 4H), 2.62 (s, 3H),
3.16 (q, 4H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.40 - 4.20 (m, 2H), 3.55 - 3.60 (m, 2H),
7.18 - 7.40 (m, 4H), 7.54 (ABq, 4H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.70 (s, 1H)

• MS: m/z 624

Esimerkki 52

3-[4'-(N-sykloheksyyliaminosulfonyyli)fenyyliaminokarbonyyli]-6-(2-kloorifenyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido-[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsoolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



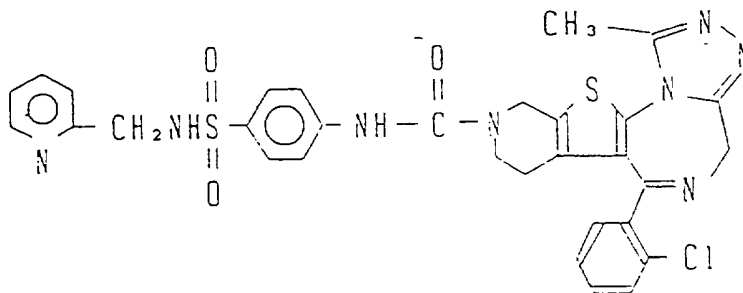
• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

0.80 - 2.20 (m, 14H), 2.64 (s, 3H), 2.80 - 4.30 (m, 3H), 4.60 -
4.30 (m, 3H), 4.60 - 4.90 (m, 2H), 5.05 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.20 -
7.40 (m, 4H), 7.56 (ABq, 4H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.76 (s, 1H)

• MS: m/z 650

Esimerkki 53

3-[4'-(2"-pyridyylimetyyliamino)sulfonyyli]fenyyliaminokarbonyyli]-6-(2-kloorifenyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



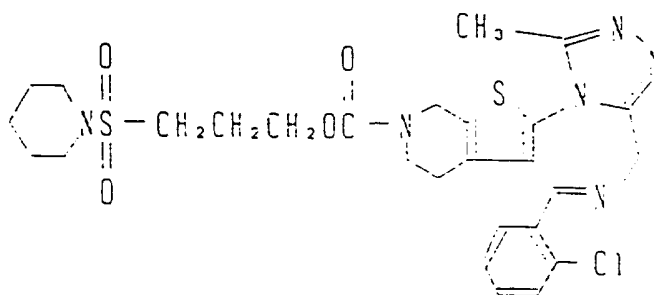
• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.60 - 2.20(m, 4H), 2.72(s, 3H), 3.60 - 4.50(m, 6H), 6.50 - 6.72(m, 2H), 7.00 - 7.70(m, 11H), 8.11 - 8.28(m, 1H)

• MS m/z: 659

Esimerkki 54

3-[3-(N-piperidinosulfonyyli)propyylioksidikarbonyyli]-6-(2-kloorifenyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]-tieno[3,2-f][1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



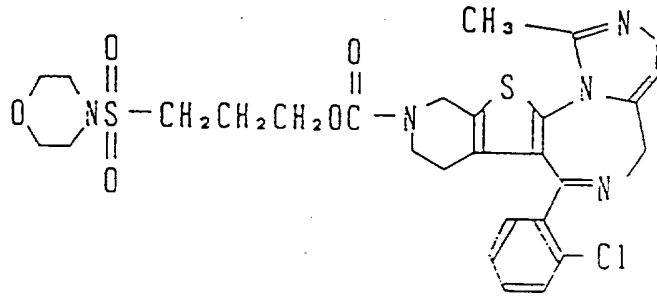
• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.40 - 2.30(m, 12H), 2.70(s, 3H), 2.95(t, 2H, J=7.2Hz),
3.10 - 3.40(m, 4H), 3.50 - 4.20(m, 2H), 4.22(t, 2H, J=7.2Hz),
4.42 - 4.82(m, 2H), 7.20 - 7.50(m, 4H)

• MS: m/z 603

Esimerkki 55

3-[3-(N-morfolinosulfonyyli)-propyylioksykarbonyyli]-6-(2-kloorifenyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]-tieno[3,2-f][1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



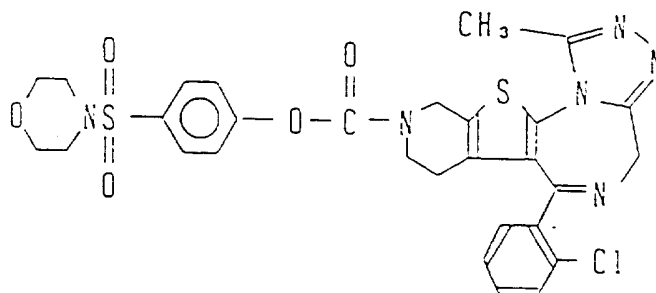
· $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.60 - 2.40(m, 6H), 2.70(s, 3H), 2.98(t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.60 - 3.90(m, 4H), 2.80 - 4.40(m, 2H), 4.22(t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 4.40 - 4.84(m, 2H), 7.20 - 7.50(m, 4H)

· MS:m/z 605

Esimerkki 56

3-[4'-(N-morfolinosulfonyyli)fenyylioksykarbonyyli]-6-(2-kloorifenyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]-tieno[3,2-f][1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



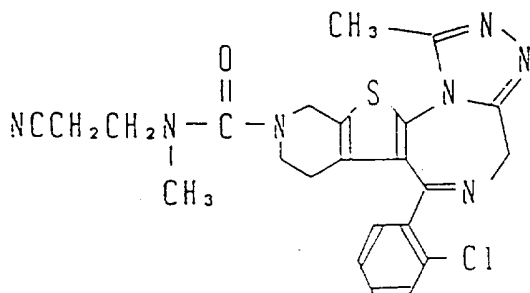
· $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.60 - 2.40(m, 4H), 2.74(s, 3H), 2.80 - 3.10(m, 4H), 3.60 - 3.80(m, 4H), 3.10 - 5.10(m, 4H), 4.90 - 7.60(m, 8H)

· MS:m/z 639

Esimerkki 57

6-(2-Kloorifenylyli)-3-(2-syanoetyylimetyyliamino)karbonyyli-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-[1,2,4]triatsole[4,3-a][1,4]diatsepiini



· $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

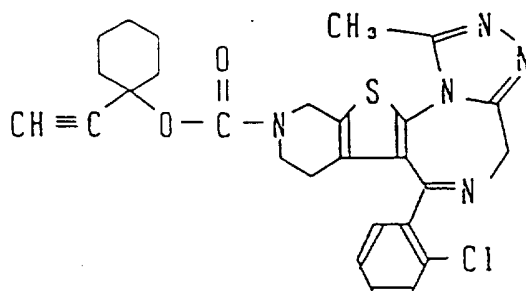
1.57 - 2.22 (m, 2H), 2.61 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.67 (s, 3H),

2.94 (s, 3H), 3.00 - 5.80 (m, 6H), 3.43 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7.31 (m, 4H)

· FABMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 480

Esimerkki 58

6-(2-Kloorifenylyli)-3-(1-etyynyli-1-sykloheksyylioksi-1-karbonyyli-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsole[4,3-a][1,4]diatsepiini



· $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

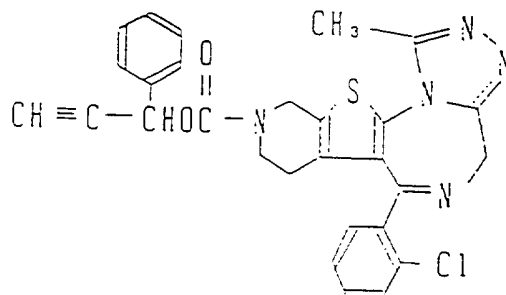
1.04 - 2.35 (m, 12H), 2.59 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.78 -

5.78 (m, 6H), 7.30 (m, 4H)

· FABMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 520

Esimerkki 59

6-(2-Kloorifenylyli)-11-metyyli-3-(1-fenylyli-2-propynylylioksidikarbonyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-[1,2,4]triatsole[4,3-a][1,4]diatsepiini



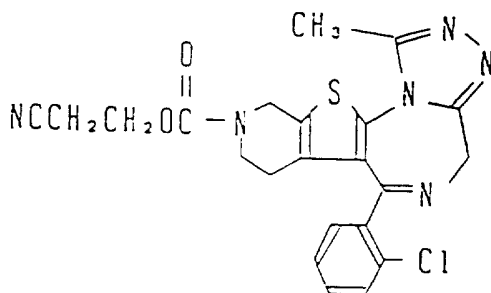
• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.63 - 2.30 (m, 2H), 2.57 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.97 - 5.71 (m, 6H), 6.35 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 7.11 - 7.64 (m, 9H)

• FABMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 528

Esimerkki 60

6-(2-Kloorifenylyli)-3-(2-syanoetoksi)karbonyyli-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsole[4,3-a][1,4]diatsepiini



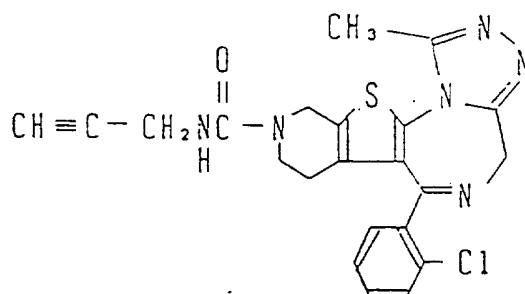
• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.40 - 2.34 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.70 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.79 - 5.76 (m, 6H), 4.28 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7.30 (m, 4H)

• FABMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 467

Esimerkki 61

6-(2-Kloorifenylyli)-11-metyyli-3-(2-propynylyli)-aminokarbonyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatsole[4,3-a][1,4]diatsepiini



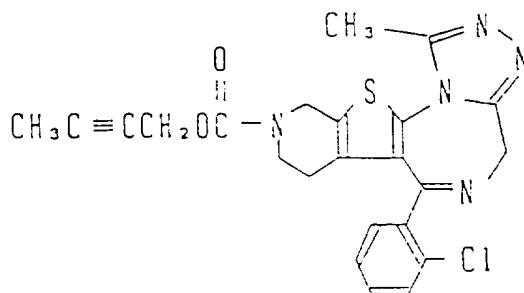
• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.56 - 2.08 (m, 2H), 2.19 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.96 - 5.70 (dd, $J=2\text{Hz}$, 7Hz, 6H), 3.98 (dd, $J=2\text{Hz}$, 7Hz, 2H), 4.83 (t, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.28 (m, 4H)

• FABMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 451

Esimerkki 62

3-(2-Butynylylioksikarbonyyli)-6-(2-kloorifenylyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatsole[4,3-a][1,4]diatsepiini



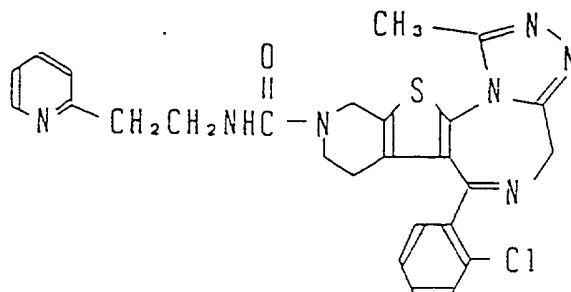
• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.43 - 2.15 (m, 2H), 1.84 (t, $J=2\text{Hz}$, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.80 - 5.74 (m, 6H), 4.64 (q, $J=2\text{Hz}$, 2H), 7.30 (m, 4H)

• FABMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 466

Esimerkki 63

6-(2-Kloorifenylyli)-11-metyyli-3-[2-(2-pyridyyli)etyyliaminokarbonyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-[1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.46 - 2.25 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.76 - 5.76 (m, 6H),

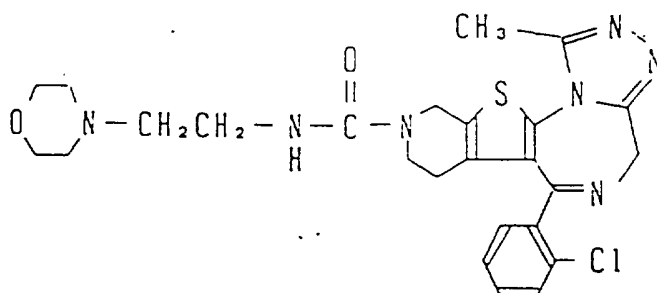
2.92 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.42 - 3.68 (m, 2H), 5.95 - 6.24 (m, 1H), 6.93 -

7.39 (m, 6H), 7.40 - 7.66 (m, 1H), 8.25 - 8.40 (m, 1H)

• MS m/z : 517

Esimerkki 64

6-(2-Kloorifenylyli)-3-[2-(morfolin-4-yyli)etyyliaminokarbonyyli]-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]-tieno[3,2-f][1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.54 - 2.20 (m, 2H), 2.30 - 2.58 (m, 6H), 2.67 (s, 3H), 2.88

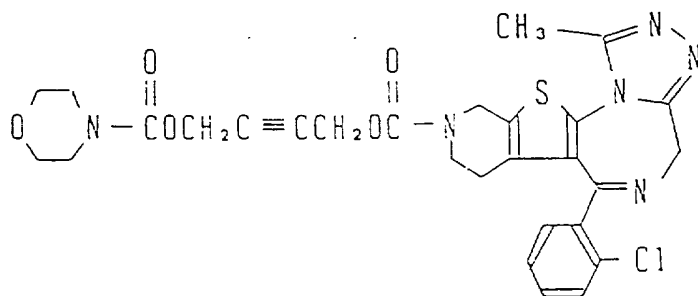
5.80 (m, 6H), 3.17 - 3.42 (m, 2H), 3.55 - 3.74 (m, 4H), 5.03 -

5.19 (m, 1H), 7.30 (m, 4H)

• MS m/z : 525

Esimerkki 65

6-(2-Kloorifenylyli)-3-[4-(morfolin-4-yylikarboonylioksi)-2-butynyliokskarboonyyli]-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



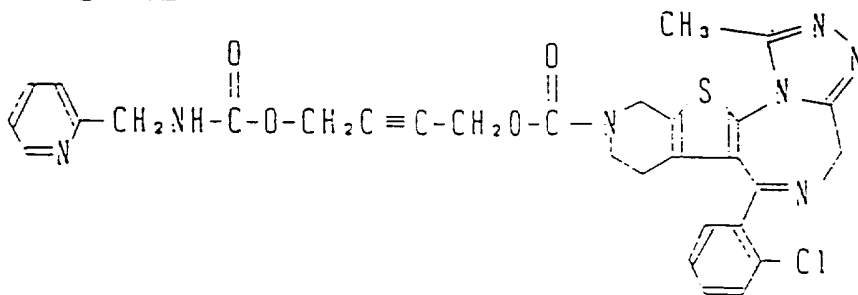
• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.55 - 2.28 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.87 - 5.75 (m, 6H), 3.34 - 3.54 (m, 4H), 3.54 - 3.72 (m, 4H), 4.75 (s, 4H), 7.30 (s, 4H)

• MS m/z: 594

Esimerkki 66

6-(2-Kloorifenylyli)-11-metyyli-3-[4-(pyridin-2-yylimetyyliaminokarboonylioksi)-2-butynyliokskarboonyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



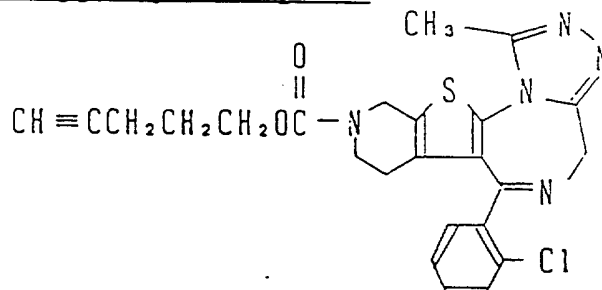
• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.6 - 2.2 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 3.00 - 5.75 (m, 6H), 4.46 (d, J=5Hz, 2H), 4.72 (s, 4H), 5.90 - 6.20 (m, 1H), 7.1 - 7.6 (m, 6H), 7.5 - 7.9 (m, 1H), 8.40 - 8.70 (m, 1H)

• MS m/z: 615

Esimerkki 67

6-(2-Kloorifenylyli)-11-metyyli-3-(4-pentynylylioksykarbonyyli)-
2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-
triatsole[4,3-a][1,4]diatsepiini



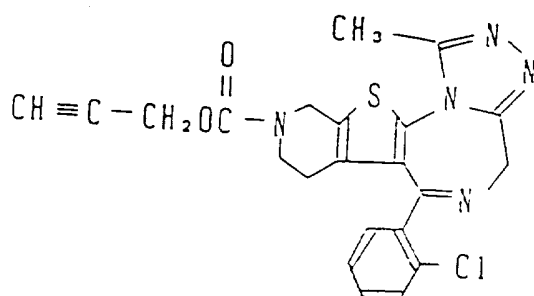
• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.52 - 2.08 (m, 4H), 1.92 (t, $J=2\text{Hz}$, 1H), 2.08 - 2.40 (m, 2H),
 2.66 (s, 3H), 2.84 - 5.72 (m, 6H), 4.17 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7.29 (m, 4H)

• MS m/z : 479

Esimerkki 68

6-(2-Kloorifenylyli)-11-metyyli-3-(2-propynylylioksykarbonyyli)-
2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-
triatsole[4,3-a][1,4]diatsepiini



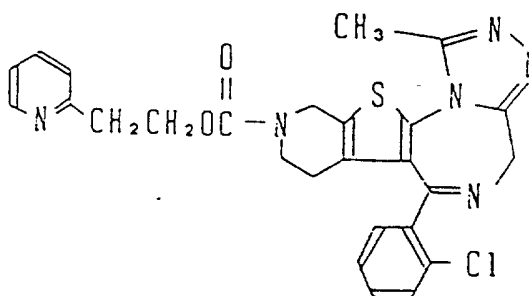
• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.68 - 2.15 (m, 2H), 2.50 (t, $J=3\text{Hz}$, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.85 -
 5.79 (m, 6H), 4.65 (d, $J=3\text{Hz}$, 2H), 7.40 (m, 4H)

• MS m/z : 451

Esimerkki 69

6-(2-Kloorifenylyli)-11-metyyli-3-[2-(pyridin-2-yyli)-etoksikarbonyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



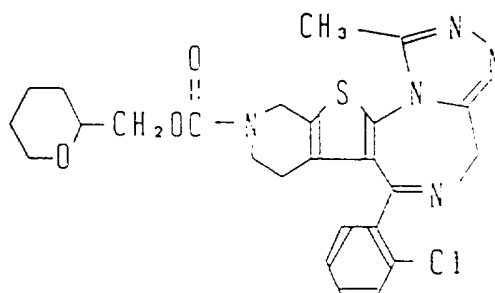
· $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.64 - 2.25(m, 2H), 2.50 - 5.74(m, 6H), 2.71(s, 3H),
2.90(t, J=7Hz, 2H), 3.91(t, J=7Hz, 2H), 6.86 - 7.80(m, 7H), 8.36 -
8.76(m, 1H)

· MS m/z: 518

Esimerkki 70

6-(2-Kloorifenylyli)-11-metyyli-3-(tetrahydropyran-2-yyli)-metoksikarbonyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



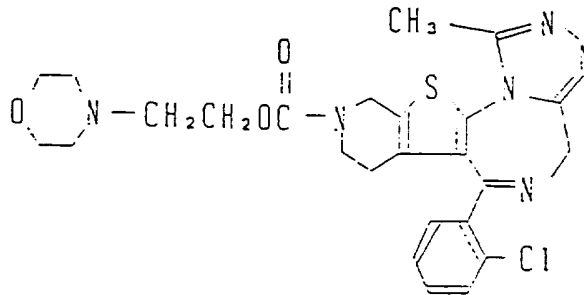
· $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.12 - 2.32(m, 8H), 2.66(s, 3H), 2.92 - 5.72(m, 11H).
7.30(m, 4H)

· MS m/z: 499

Esimerkki 71

6-(2-Kloorifenylyli)-11-metyyli-3-[2-(morfolin-2-yyli)-etoksikarbonyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-[1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



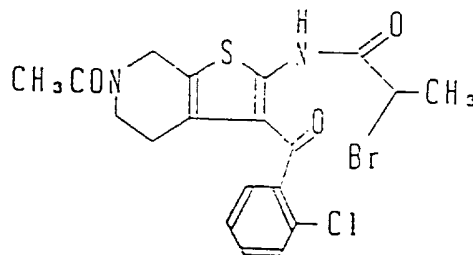
• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.54 - 2.24(m, 2H), 2.36 - 2.64(m, 6H), 2.68(s, 3H), 3.04 - 5.84(m, 6H), 3.52 - 3.80(m, 4H), 4.24(t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7.39(m, 4H)

• MS m/z : 526

Valmistava esimerkki 1

6-Asetyyli-2-(2-bromipropionyyliamino)-3-(2-klooribentsoylyli)-4,5,6,7-tetrahydro-tieno[2,3-C]pyridiini



13,3, g tolueenia ja 3,66 litraa vettä lisättiin 600 g:aan 2-amino-3-(2-klooribentsoylyli)-6-asetyyli-4,5,6,7-tetrahydro-tieno[2,3-C]pyridiiniä, ja lisättiin vielä 301 g natriumvetykarbonaattia. Samalla kun liuos kuumennettiin 60°C :een, siihen tiputettiin 301 ml 2-bromipropionyylibromidia. Lisättiin vielä 170 g natriumvetykarbonaattia ja 170 ml 2-bromipropionyylibromidia,

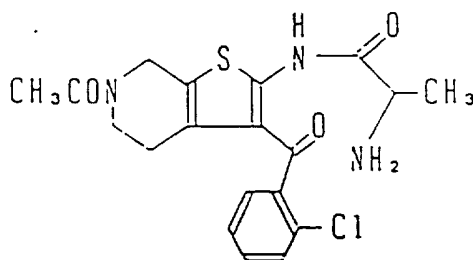
joiden tarkoitus oli täydentää reaktion tapahtuminen. Kun seos oli jäädytetty huoneenlämpötilaan, lisättiin 500 g natriumvetykarbonaattia, jonka jälkeen orgaaninen faasi erotettiin. Vesifaasi uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla, jonka jälkeen yhdistettiin orgaanisen faasin kanssa, pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois alipaineessa ja saatu kiinteä aine pestiin eetterillä, jolloin saatiin 800 g haluttua tuotetta.

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.7 - 2.4 (m, 2H), 1.99 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.06 ja 2.12 (kukin s, yht. 3H), 3.25 - 3.7 (m, 2H), 4.41 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.4 - 4.8 (m, 2H), 7.0 - 7.5 (m, 4H)

Valmistava esimerkki 2

6-Asetyyli-2-(2-aminopropionyyliamino)-3-(2-klooribentsoyyli)-4,5,6,7-tetrahydro-tieno[2,3-C]pyridiini



(prosessi A)

841 g 6-asetyyli-2-(2-bromipropionyyliamino)-3-(2-klooribentsoyyli)-4,5,6,7-tetrahydro-tieno[2,3-C]pyridiiniä liuotettiin 0,72 litraan dikloorietaania ja 1,08 litraan etyyliasetaatia, ja tähän johdettiin ammoniakkikaasua -10°C :ssa. Seoksen annettiin reagoida autoklaavissa 100°C :ssa 1 tunti. Kun reaktio oli tapahtunut, ylimääräinen ammoniakkikaasu poistettiin ja reaktioliuos kaadettiin 3N HCl-liuokseen jäällä jäädyttäen. Kun seos oli uutettu etyyliasetaatilla, vesifaasi neutraloitiin kyllästetyllä natriumkarbonaatin vesiliuoksella, ja uuttaminen toistettiin

kloroformilla. Saatu orgaaninen faasi pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella, jonka jälkeen se kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistettiin tislaamalla alipaineessa, jolloin saatiin 636,8 g haluttua yhdistettä.

· $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.48(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.6 - 2.3(m,4H), 2.07 ja

2.12(kukin S, yht. 3H), 3.25 - 4.0(m,3H), 4.35 - 4.75(m,2H),

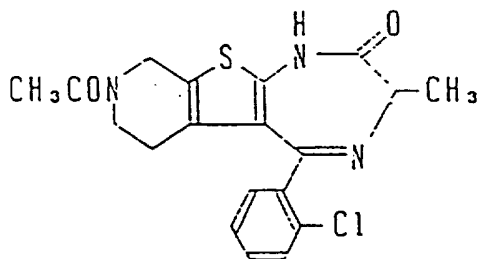
7.0 - 7.6(m,4H)

(prosessi B)

10 g 2-amino-3-(2-klooribentsoyyli)-6-asetyyli-4,5,6,7-tetrahydro-tieno(2,3-C)pyridiiniä liuotettiin 150 ml:aan kloroformia huoneenlämmössä. 17 g alanyylikloridihydrokloridia lisättiin vähän kerrassaan liuokseen 1 tunnin kuluessa huoneenlämmössä samalla sekoittaen. Kun reaktio oli tapahtunut, lisättiin seokseen 150 ml vettä. Sekoitusta suoritettiin 30 minuuttia. Vesifaasi otettiin pois. Kloroformissa oleva faasi käsiteltiin 150 ml:lla vettä uuttamista varten. Kaksi vesifaasia kerättiin yhteen ja pestiin kloroformilla. Vesifaasi neutraloitiin natriumbikarbonaatilla ja uutettiin kloroformilla. Saatu seos tislattiin alipaineessa liuottimen poistamiseksi, ja saatiin 10,1 g haluttua yhdistettä keltaisen jauheen muodossa.

Valmistava esimerkki 3

8-Asetyyli-5-(2-kloorifenylyli)-3-metyyli-6,7,8,9-tetrahydro-1H,3H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,4]diazepin-2-oni



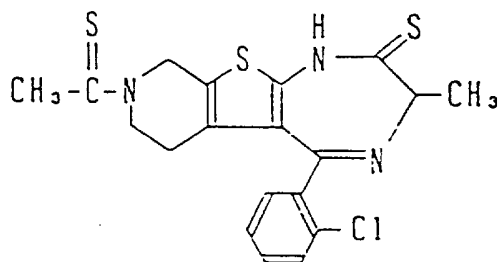
636,8 g 6-asetyyli-2-(2-aminopropionyyliamino)-3-(2-klooribentsoyyli)-4,5,6,7-tetrahydro-tieno[2,3-C]pyridiiniä liuotettiin 2,3 litraan toluenia, 637 ml:aan pyridiiniä ja 94,3 ml:aan etikkahappoa, ja palautusjäähdytettiin päivä ja yö poistaen samalla vettä reaktiojärjestelmästä. Kun reaktiolius oli poistettu tislamalla, lisättiin bentseeniä, jonka jälkeen jäähdytettiin ja saadut kiteet suodatettiin, jolloin saatiin 300 g haluttua tuotetta.

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.3 - 2.6(m,2H), 1.76(d,J=6.8Hz,3H), 2.06 ja 2.12(kukin S, yht. 3H), 2.8 - 4.1(m,2H), 3.87(q,J=6.8Hz,1H), 4.1 - 5.1(m,2H), 7.1 - 7.5(m,4H), 9.0 - 9.5(bs,1H)

Valmistava esimerkki 4

3-Metyyli-5-(2-kloorifenylyli)-8-tioasetyyli-6,7,8,9-tetrahydro-1H,3H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,4]diatsepin-2-tioni

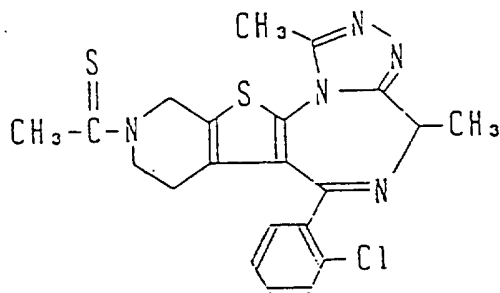


288 g 3-metyyli-5-(2-kloorifenylyli)-8-asetyyli-6,7,8,9-tetrahydro-1H,3H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,4]atsepin-2-onia liuotettiin 3 litraan dimetoksietaania, johon lisättiin 186 g natriumvetykarbonaattia ja 364 g fosforipentasulfidia, jonka jälkeen kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 3 tuntia. Reaktiolius suodatettiin Celiten läpi, jonka jälkeen liuotin tislattiin kerran alipaineessa. Metanolia ja dikloorimetaania lisättiin saatuun jäännökseen pieninä erinä adsorboimista varten silikageeliin, jonka jälkeen kuivattiin ja puhdistettiin kuivalla pylväskromatografialla (eluointiliuotin: dikloorimetaani:metanoli =

98:2), jolloin saatiin 300 g haluttua tuotetta.

Valmistava esimerkki 5

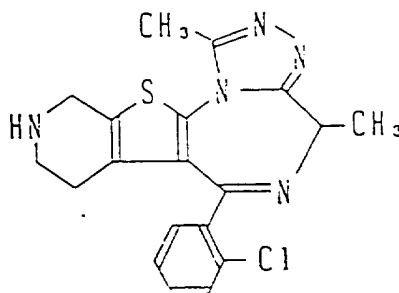
6-(2-Kloorifenylyli)-3-tioasetyyli-8,11-dimetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



4,81 g 3-metyyli-5-(2-kloorifenylyli-8-tioasetyyli-6,7,8,9-tetrahydro-1H,3H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,4]diatsepin-2-tionia liuotettiin 70 ml:aan dioksaania, tähän lisättiin 660 mg aseto-hydratsidia, jonka jälkeen kuumennettiin 100°C:ssa. Jäähdytyksen jälkeen seos konsentroititiin alipaineessa ja saatu jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla (eluointiliuotin: dikloorime-taani:metanoli = 98:2), jolloin saatiin 750 g haluttua tuotetta.

Valmistava esimerkki 6

6-(2-Kloorifenylyli)-8,11-dimetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido-[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



281 g 6-(2-kloorifenylyli)-8,11-dimetyyli-3-tioasetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiinia liuotettiin 1 litraan metanolia, tähän li-
sättiin 0,81 litraa 4N natriumhydroksidia, jonka jälkeen kuumen-
nettiin palautusjäähdytyksessä. Jäähdytyksen jälkeen reaktioliu-
oksesta poistettiin suola ja uutettiin kloroformilla, jonka jäl-
keen liuotin poistettiin tislaamalla alipaineessa. Saatu jäännös
puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (eluointiliuo-
tin: dikloorimetaani:metanoli = 95:5), jolloin saatiin 142 g
haluttua yhdistettä.

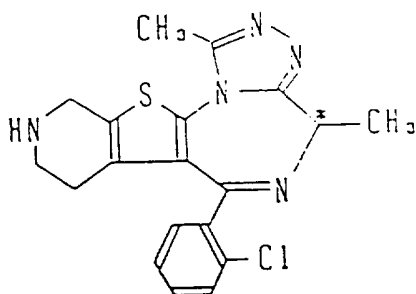
· $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.1 - 2.3(m,3H), 2.10(d, J=6.8Hz,3H), 2.45 - 3.3(m,2H).
2.66(s,3H), 3.85 - 4.1(m,2H), 4.26(q, J=6.8Hz,1H), 7.1 -
7.6(m,4H)

· MS m/z (Pos. Fab): 384(M+H) $^+$

Valmistava esimerkki 7

(-)-6-(2-Kloorifenylyli)-8,11-dimetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-
pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatse-
piini



86 g (\pm)-6-(2-kloorifenylyli)-8,11-dimetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-
8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]-
diatsepiinia ja 45,86 g dibentsoyyli-D-tartraattia liuotettiin
lämmittämällä 980 ml:aan etanolia ja 365 ml:aan vettä, ja annet-
tiin seistä huoneenlämmössä. Saadut kiteet kerättiin suodatta-
malla ja pestiin eetterillä, jonka jälkeen ne vapautettiin käyt-
tämällä laimeata natriumvetykarbonaatin vesiliuosta ja uuttamal-

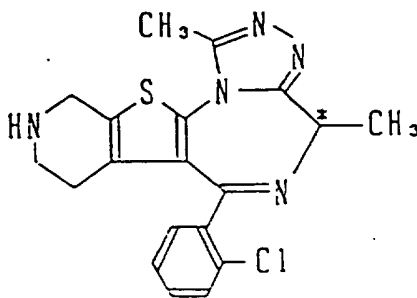
la kahdesti dikloorimetaanilla. Saatu orgaaninen faasi pestiin kyllästetyllä suolaliuksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, jonka jälkeen liuotin poistettiin tislaamalla alipaineessa, jolloin saatiin 11,0 g haluttua yhdistettä.

Lisäksi suodokselle, josta tartraatti jo kerran oli otettu talteen suodattamalla, suoritettiin edellä esitetty käsittely, jolloin saatiin 11,3 g haluttua yhdistettä.

$$[\alpha]_D^{25} -23.5^\circ \text{ (C=1, EtOH)}$$

Valmistava esimerkki 8

(+)-6-(2-Kloorifenylyli)-3-(1-syano-1-metyylietoksikarbonyyli)-8,11-dimetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini

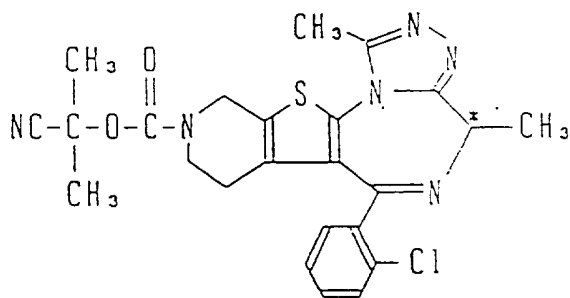


Samalla tavalla kuin valmistavassa esimerkissä 7 käytettiin dibentsoyyl-L-viinihappoa halutun yhdisteen saamiseksi.

$$[\alpha]_D^{25} +17.56^\circ \text{ (C=0.02, EtOH)}$$

Esimerkki 72

(+)-6-(2-Kloorifenylyli)-3-(1-syano-1-metyylietoksikarbonyyli)-8,11-dimetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



5 g (-)-6-(2-kloorifenyyli)-8,11-dimetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiinia liuotettiin dikloorimetaaniin, johon sitten lisättiin 5 g 1-syano-1-metyylietyylifenylikarbonaattia, jonka jälkeen reaktion annettiin tapahtua 100°C:ssa 4 tuntia poistaen samalla liuotin tislamalla. Kun reaktio oli täysin tapahtunut, saatu jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla (eluointiliuotin: kloroformi:metanoli = 99:1), jolloin saatiin 2,7 g haultua yhdistettä.

• ¹H-NMR(90 MHz, CDCl₃) δ :

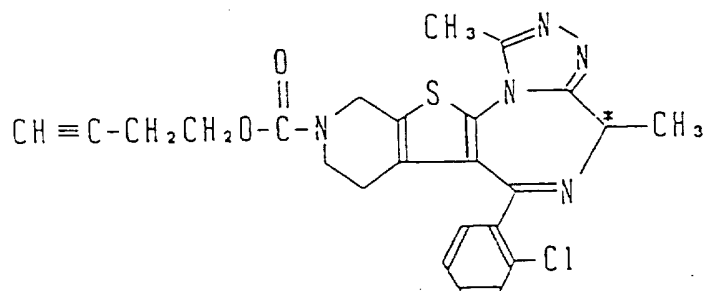
1.76(s,6H), 1.80 - 2.20(m,2H), 2.10(d,3H), 2.66(s,3H),
3.0 - 3.9(m,2H), 4.24(q,1H), 4.3 - 4.9(m,2H), 7.35(m,4H)

• FABMS [M+H⁺] 481

• [α]_D²⁵ +17.56° (C=0.02, EtOH)

Esimerkki 73

(+)-3-(3-Butynyylioksidikarbonyyli)-6-(2-kloorifenyyli)-8,11-dimetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]-diatsepiinia liuotettiin dikloorimetaaniin, johon lisättiin 5 g 3-butynyylifenyylikarbonaattia, jonka jälkeen annettiin reagoida 100°C:ssa 4 tuntia tislaten liuotinta samalla pois. Kun reaktio oli täysin tapahtunut, saatu jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla (eluointiliuotin: dikloorimetaani:metanoli = 99:1), jolloin saatiin 1,6 g haluttua yhdistettä.

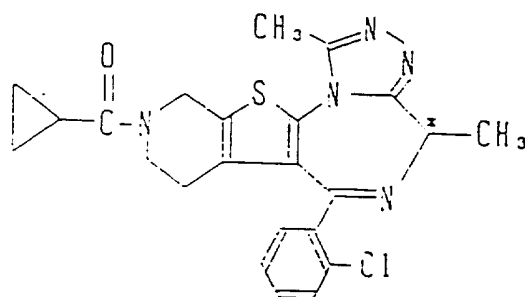
· $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

7.4(5H, Ar), 4.9(1H, d, $J=18\text{Hz}$, $\text{N-CH}_2[\text{C-2}]$), 4.5(1H, d, $J=18\text{Hz}$, $\text{N-CH}_2[\text{C-2}]$), 4.2(1H, n, $\text{C}_8\text{-H}$), 4.1(2H, t, $J=8\text{Hz}$, O-CH_2), 2.7(3H, s), 2.5(2H, dt, $J=1\text{Hz}$, 7Hz , $\equiv\text{-CH}_2$), 2.1(3H, d, $J=7\text{Hz}$, CHCH_3), 3.0 - 2.0(5H, n)

· $[\alpha]_D^{25} +17.0^\circ$ (C=1, CHCl_3)

Esimerkki 74

(+)-6-(2-Kloorifenyyli)-3-syklopropanikarbonyyli-8,11-dimetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



5 g (-)-6-(2-kloorifenyyli)-3-syklopropanikarbonyyli-8,11-dimetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiinia liuotettiin 70 ml:aan dikloorimetaania, johon sitten lisättiin 1,42 g trietyyliaminiä, jonka jälkeen seokseen tiputettiin 1,44 g syklopropanikarbonyylikloridia jäällä jäädyttäen. Kun reaktio oli täysin tapahtunut, reaktioliuos pestiin kyllästetyllä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja sitten kyllästetyllä suolaliuoksella, jonka jälkeen kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistettiin tislaamalla alipaineessa. Saatu jäännös puh-

distettiin silikageelipylväskromatografialla (eluointiliuotin: dikloorimetaani:metanoli = 98:2), jolloin saatiin 4,2 g haluttua yhdistettä.

· $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

0.55 - 1.15(m,4H), 1.45 - 2.5(m,3H), 2.10(d, J=6.8Hz, 3H),
2.66(s,3H), 2.8 - 4.8(m,3H), 4.26(q, J=6.8Hz, 1H); 4.8 -
5.2(m,1H), 7.05 - 7.65(m,4H)

· MS m/z(pos, Fab): 452(M+H)⁺

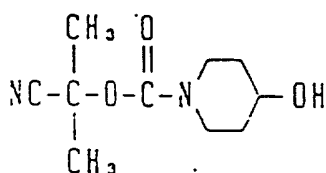
· $[\alpha]_D^{25}$ +4.97° (C=1, EtOH)

· $[\alpha]_D^{25}$ +14.91° (C=1, CHCl_3)

Seuraavassa kuvataan muita menetelmiä edellisissä esimerkeissä saatujen yhdisteiden valmistamiseksi.

Valmistava esimerkki 9

1-(Syano-1-metyylietoksikarbonyyli)-4-hydroksipiperidiini

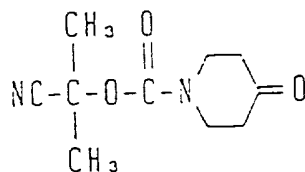


50 g 1-syano-1-metyylietyylifenylikarbonaattia ja 25 g 4-hydroksipiperidiiniä kuumennettiin 130°C:ssa. Kun reaktio oli täysin tapahtunut, saatu tuote puhdistettiin silikageelipylväskromatograifalla (eluointiliuotin: heksaani:etyyliasettaatti = 1:1 - 1:2 - 0:1), jolloin saatiin 50,5 g haluttua yhdistettä.

· $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.26 - 2.10(m,5H), 1.80(s,6H), 2.96 - 3.35(m,2H), 3.60 -
4.15(m,3H)

Valmistava esimerkki 10

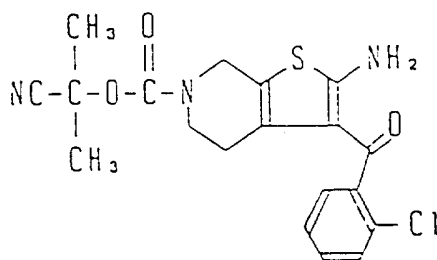
1-(Syano-1-metyylietoksikarbonyyli)-4-piperidoni

5,06 ml dimetyylisulfoksidia tiputettiin vähän kerrallaan -78°C :ssa liuokseen, jossa oli 4,15 ml oksalylikloridia dikloorimetaanissa (50 ml), johon sitten tiputettiin dikloorimetaaniliuosta, jossa oli 5,05 g 1-(1-syano-1-metyylietoksikarbonyyli)-4-hydroksipiperidiiniä. Kun tässä lämpötilassa oli sekoitettu 1 tunti, lisättiin 16,57 ml trietyyliamiinia, jonka jälkeen sekoitettiin huoneenlämmössä 1 tunti. Reaktioliuos suodatettiin, pestiin vedellä, ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois ja saatu jäännös puhdistettiin silikaageelipylväskromatografialla (eluintiliuotin: etyyliasetaatti:n-heksaani = 1:9), jolloin saatiin 3,9 g haluttua yhdistettä.

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.80(s,6H), 2.48(t, J=7Hz,4H), 3.74(t, J=7Hz,4H)

Valmistava esimerkki 11

2-Amino-3-(2-klooribentsoyyli)-6-(1-syano-1-metyylietoksikarbonyyli)-4,5,6,7-tetrahydro-tieno[2,3-C]pyridiini

1,6 ml trietyyliamiinia lisättiin seokseen, jossa oli 3,9 g yh-

distettä, joka oli saatu valmistavassa esimerkissä 10, 0,6 g rikkiä, 3,3 g 2-kloorisyanoasetofenonia ja 20 ml N,N-dimetyyli-formamidia 40°C:ssa ja sekoitettiin 60°C:ssa 3 tuntia. Kun reaktio oli täysin tapahtunut, liuotin haihdutettiin kuiviin ja jäännös pestiin etyyliasetaatilla, jolloin saatiin 5,0 g haluttua yhdistettä.

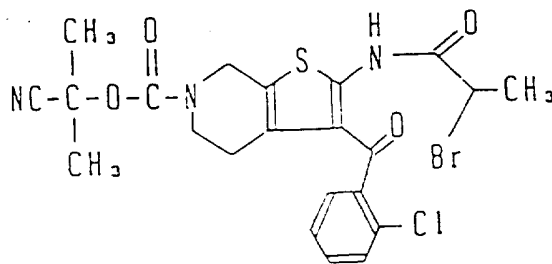
• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.60 - 1.95(m,2H), 1.75(s,6H), 3.40(m,2H), 4.32(m,2H),

7.10 - 7.50(m,6H)

Valmistava esimerkki 12

2-(2-Bromipropionyyliamino)-3-(2-klooribentsoyyli)-6-(1-syano-1-metyylietoksikarbonyyli)-4,5,6,7-tetrahydro-tieno[2,3-C]pyridiini



4,6 g 2-bromopropionyylibromidia tiputettiin seokseen, jossa oli 5,0 g valmistavassa esimerkissä 11 saatua yhdistettä, 2,1 g natriumvetykarbonaattia, 50 ml vettä ja 200 ml tolueenia 60°C:ssa. Kun reaktio oli tapahtunut, lisättiin etyyliasetaattia, ja vesifaasi poistettiin. Orgaaninen faasi pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois, jolloin saatiin 6,0 g haluttua yhdistettä.

• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

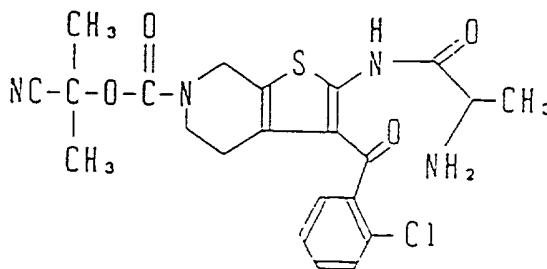
1.76(s,6H), 1.88(m,2H), 2.00(d, J=7Hz, 3H), 3.24 -

3.60(m,2H), 4.20 - 4.68(m,2H), 4.62(q, J=7Hz, 1H), 7.00 -

7.50(m,4H)

Valmistava esimerkki 13

2-(2-Aminopropionyyliamino)-3-(2-klooribentsoyyli)-6-(1-syano-1-metyylietoksikarbonyyli)-5,6,7,8-tetrahydro-tieno[2,3-C]pyridiini



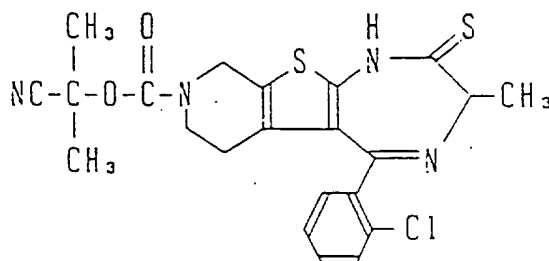
6,0 g valmistavassa esimerkissä 12 saatua yhdistettä liuotettiin 50 ml:aan etyyliasetaattia, ja seokseen johdettiin ammoniakkia -20°C :ssa 2 tuntia, jonka jälkeen sekoitettiin suljetussa putkessa 100°C :ssa 5 tuntia. Kun reaktio oli täysin tapahtunut, reaktiotuote uutettiin 2N vetykloridihapolla ja saatu vesifaasi neutraloitiin natriumvetykarbonaatilla, ja kyllästettiin sen jälkeen natriumkloridilla ja uutettiin kloroformilla. Kun seos oli kuivattu vedettömällä magnesiumsulfaatilla, liuotin tislattiin pois, jolloin saatiin 0,7 g haluttua yhdistettä.

• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.51(d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.50 - 2.04(m, 2H), 1.78(s, 6H), 3.28 - 3.60(m, 2H), 3.62 - 3.96(m, 1H), 4.50(m, 2H), 7.20 - 7.54(m, 4H)

Valmistava esimerkki 14

3-Metyyli-5-(2-kloorifenylyli)-8-(1-syano-1-metyylietoksikarbonyyli)-6,7,8,9-tetrahydro-1H,3H-pyrido[4',3':4,5]tieno[2,3-e]-[1,4]diatsepin-2-oni



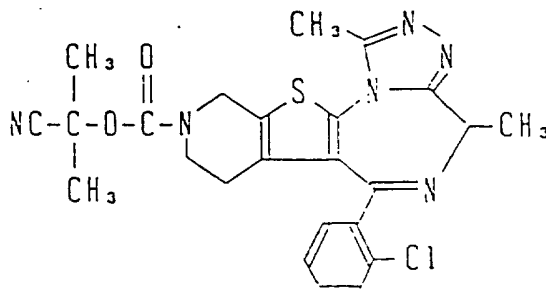
Seosta, jossa oli 0,4 g valmistavassa esimerkissä 13 saatua yhdistettä, 0,7 g fosforipentasulfidia, 0,4 g natriumvetykarbonaattia ja 40 ml 1,2-dimetoksietaania, palautusjäähdytettiin 2 tuntia. Kun reaktio oli täysin tapahtunut, liuotin tislattiin pois, ja metanolia lisättiin, jonka jälkeen liukenemattomat aineet poistettiin suodattamalla ja konsentroimalla. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (eluintiliuotin: kloroformi:metanoli = 99:1), jolloin saatiin 0,3 g haluttua yhdistettä.

· $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.50 - 2.0(m,2H), 1.76(s,6H), 1.92(d,J=7Hz,3H), 3.0 - 4.0(m,2H), 4.0 - 4.3(m,1H), 4.3 - 5.0(m,2H), 7.1 - 7.6(m,4H)

Esimerkki 75

3-(1-Syano-1-metyylietoksikarbonyyli)-6-(2-kloorifenylyli)-8,11-dimetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-[1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



0,3 g valmistavassa esimerkissä 14 saatua yhdistettä ja 0,3 g asetohydratsidia liuotettiin 20 ml:aan 1,4-dioksaania ja palau-

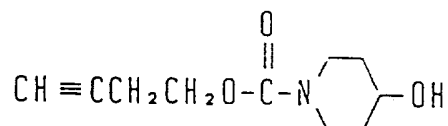
tusjäähdytettiin 3 tuntia. Kun reaktio oli täysin tapahtunut, liuotin tislattiin pois ja jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (eluointiliuotin: kloroformi:metanoli = 99:1), jolloin saatiin 0,20 g haluttua yhdistettä.

· $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.76(s,6H), 1.80 - 2.20(m,2H), 2.10(d,3H), 2.66(s,3H),
3.0 - 3.9(m,2H), 4.24(q,1H), 4.3 - 4.9(m,2H), 7.35(m,4H)

Valmistava esimerkki 15

N-(3-Butynylylioksikarbonyyli)-4-hydroksipiperidiini



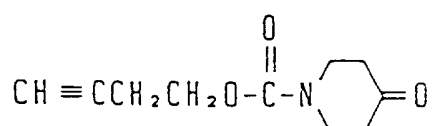
10,0 g:aa 3-butynyylifenyylikarbonaattia ja 5,8 g:aa 4-hydroksipiperidiiniä kuumennettiin ilman liuotinta 100°C :ssa 30 minuuttia. Kun reaktio oli täysin tapahtunut, käytettiin silikageelipylväskromatografiaa (eluointiliuotin: heksaani:etyyliasetatti = 1:1 - 1:2) puhdistamiseen ja saatiin 10,6 g haluttua yhdistettä.

· $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.16 - 2.1(m,5H), 1.98(t, J=2Hz, 1H),
1.42(dt, J=2Hz, 7Hz, 2H), 2.9 - 3.5(m, 2H), 3.6 - 4.1(m, 3H),
4.15(t, J=7Hz, 2H)

Valmistava esimerkki 16

N-(3-Butynylylioksikarbonyyli)-4-piperidoni



25 ml oksalyylidikloridia lisättiin 500 ml:aan dikloorimetaania, ja tähän tiputettiin vähän kerrallaan 41 ml dimetyylisulfoksidia

typpivirrassa lämpötilassa -50°C - -70°C . Sen jälkeen 10,3 g N-(3-butynylylioksikarbonyyli)-4-hydroksipiperidiiniä liuotettiin 50 ml:aan dikloorimetaania, ja sen jälkeen se tiputettiin vähän kerrallaan reaktioseokseen. Lopuksi tiputettiin 120 ml trietyyliamiinia, ja sen jälkeen nostettiin lämpötila vähän kerrallaan huoneenlämpöön. Reaktioliuokseen pantiin kyllästettyä suolaliuosta, uutettiin kolme kertaa dikloorimetaanilla ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, jonka jälkeen liuotin tislattiin pois alipaineessa. Saatu jäännös puhdistettiin käyttämällä silikageelipylväskromatografiaa (eluointiliuotin: heksaani:etyyliasetatti = 3:1), jolloin saatiin 8,9 g haluttua yhdistettä.

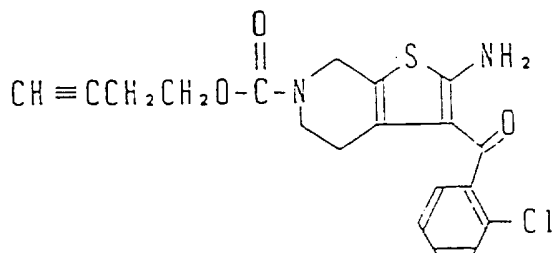
$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

2.0(t, J=2Hz, 1H), 2.3 - 2.8(m, 6H), 3.76(t, J=7Hz, 4H),

4.21(t, J=7Hz, 2H)

Valmistava esimerkki 17

2-Amino-3-(2-klooribentsoyyli)-6-(3-butynylylioksikarbonyyli)-4,5,6,7-tetrahydro-tieno[2,3-C]pyridiini



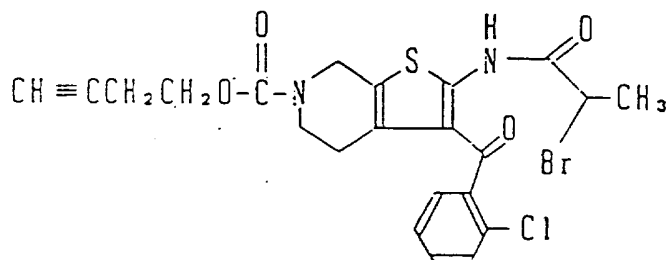
7,4 g N-(3-butynylylioksikarbonyyli)-4-piperidonia, 1,21 g rikkiä ja 61,5 g 2-kloorisyanoasetofenonia liuotettiin 25 ml:aan dimeyyliformamidia, ja tähän lisättiin edelleen 3,5 ml trietyyliamiinia, ja sen jälkeen sekoitettiin 60°C :ssa 1 tunti. Kun reaktio oli täysin tapahtunut, käytettiin puhdistukseen silikageelipylväskromatografiaa (eluointiliuotin: dikloorimetaani: metanoli = 99:1), jolloin saatiin 11,2 g haluttua yhdistettä.

· $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.64 - 1.90(m, 2H), 1.96(t, J=2Hz, 1H), 2.3 - 2.7(t, J=2Hz, 7Hz, 2H), 3.4(t, J=7Hz, 2H), 4.14(t, J=7Hz, 2H), 4.3 - 4.5(m, 2H), 7.0 - 7.5(m, 6H)

Valmistava esimerkki 18

2-(2-Bromipropionyyliamino)-3-(2-klooribentsoyyli)-6-(3-butynyylioksikarbonyyli)-4,5,6,7-tetrahydro-tieno[2,3-C]pyridiini



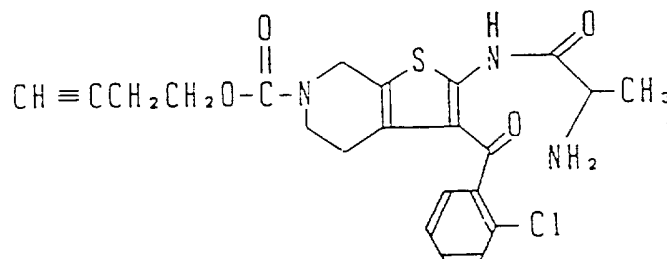
1,35 g 2-amino-3-(2-klooribentsoyyli)-6-(3-butynyylioksikarbonyyli)-4,5,6,7-tetrahydro-tieno[2,3-C]pyridiiniä liuotettiin 20 ml:aan dioksaania, tähän lisättiin 0,33 g pyridiiniä ja sen jälkeen tiputettiin 0°C :ssa 0,90 g 2-bromipropionyylibromidia. Kun reaktio oli täysin tapahtunut, reaktioseos pantiin veteen, uutettiin dikloorimetaanilla ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, jonka jälkeen liuotin tislattiin pois alipaineessa. Saatu jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (eluointiliuotin: dikloorimetaani:heksaani = 1:1 - 1:0), jolloin saatiin 1,19 g haluttua yhdistettä.

· $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

2.02(t, J=7Hz, 3H), 1.7 - 2.2(m, 3H), 3.5(dt, J=2Hz, 7Hz, 2H), 3.44(t, J=7Hz, 2H), 4.16(t, J=7Hz, 2H), 4.4 - 4.8(m, 3H), 7.0 - 7.5(m, 5H)

Valmistava esimerkki 19

2-(2-Aminopropyylimino)-3-(2-klooribentsoyyli)-6-(3-butynylyli-
oksikarbonyyli)-4,5,6,7-tetrahydro-tieno[2,3-C]pyridiini



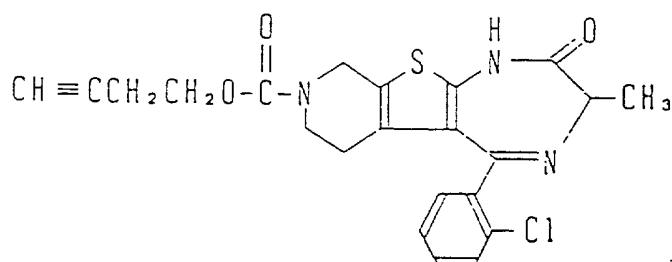
1,16 g 2-(2-bromipropionyyliamino)-3-(2-klooribentsoyyli)-6-(3-butynylylioksikarbonyyli)-4,5,6,7-tetrahydro-tieno[2,3-C]pyridiiniä liuotettiin 36 ml:aan etyyliasetaattia, ja tähän lisättiin ammoniakkikaasua jäähdyttäen, ja sen jälkeen kuumennettiin suljetussa putkessa 100°C:ssa. Kun reaktio oli täysin tapahtunut, seos jäähdytettiin, ja siihen lisättiin 50 ml etyyliaseetaattia. Seos pestiin 1N vetykloridihapolla, jonka jälkeen vesifaasi neutraloitiin natriumkarbonaatin vesiliuoksella ja uutettiin kloroformilla. Saatu orgaaninen faasi kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois alipaineessa ja saatu jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (eluointiliuotin: dikloorimetaani), jolloin saatiin 0,36 g haluttua yhdistettä.

• ¹H-NMR(90 MHz, CDCl₃) δ :

1.5(t, J=7Hz, 3H), 1.6 - 1.8(brs, 2H), 1.8 - 2.1(m, 3H),
2.52(dt, J=2Hz, 7Hz, 2H), 3.44(t, J=7Hz, 2H), 3.76(q, J=7Hz, 1H),
4.16(t, J=7Hz, 2H), 4.5 - 4.64(m, 2H), 7.1 - 7.7(m, 5H)

Valmistava esimerkki 20

3-Metyyli-5-(2-kloorifenyyli)-8-(3-butynylylioksikarbonyyli)-
6,7,8,9-tetrahydro-1H,3H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,4]-
diatsepin-2-oni



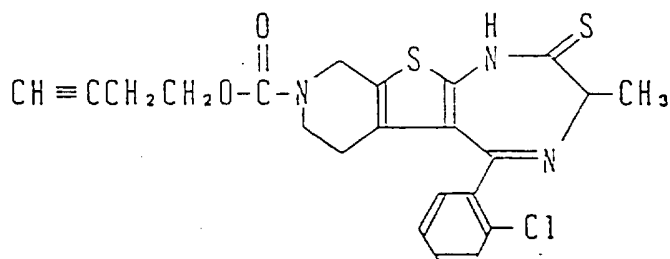
0,36 g 2-(2-aminopropionyyliamino)-3-(2-klooribentsoyyli)-6-(3-butynylylioksykarbonyyli)-4,5,6,7-tetrahydro[2,3-C]pyridiiniä liuotettiin 10 ml:aan tolueenia ja 0,8 ml:aan pyridiiniä, ja tähän lisättiin 0,18 ml etikkahappoa, jonka jälkeen palautusjäähdytettiin poistaen jäljelläolevaa vettä. Kun reaktio oli täysin tapahtunut, tolueeni tislattiin pois alipaineessa ja dikloorimetaania lisättiin tislattuun reaktioliuokseen, jonka jälkeen pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois alipaineessa ja saatu jäännös puhdistettiin käyttäen silikageelipylväskromatografiaa (eluointiliuotin: dikloorimetaani:metanoli = 100:0 - 97:3), jolloin saatiin 0,22 g haluttua yhdistettä.

• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

1.76(d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.6 - 2.2(m, 3H), 2.5(dt, $J=2\text{Hz}$, 7Hz, 2H),
2.9 - 4.0(m, 2H), 3.86(q, $J=7\text{Hz}$, 1H), 4.17(t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 4.3 -
4.9(m, 2H), 7.0 - 7.6(m, 5H)

Valmistava esimerkki 21

3-Metyyli-5-(2-kloorifenylyli)-8-(3-butynylylioksykarbonyyli)-6,7,8,9-tetrahydro-1H,3H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,4]-diatsepin-2-tioni



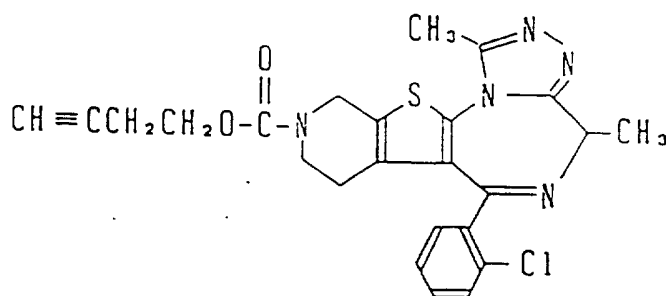
0,21 g 3-metyyli-5-(2-kloorifenylyli)-8-(3-butynylylioksykarbonyyli)-6,7,8,9-tetrahydro-1H,3H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,4]-diatsepin-2-onia liuotettiin 10 ml:aan dimetoksietaania, ja tähän lisättiin 0,11 g natriumvetykarbonaattia ja 0,22 g fosforipentasulfidia, jonka jälkeen kuumennettiin 80°C:ssa 3 tuntia. Kun reaktio oli tapahtunut, lisättiin dikloorimetaania ja metanolia, ja seos suodatettiin, jonka jälkeen saatuun suodokseen lisättiin silikageeliä ja haihdutettiin liuotin kuiviin. Silikageelipylväskromatografiaa (eluointiliuotin: dikloorimetaani: metanoli = 99:1) käytettiin puhdistukseen, ja näin saatiin 0,15 g haluttua yhdistettä.

• ¹H-NMR(90 MHz, CDCl₃) δ :

1.12 - 2.00(m,2H), 1.73(d,J=7Hz,3H), 2.12(t,J=2Hz,1H),
2.40(dt,J=2Hz,7Hz,2H), 2.64 - 3.80(m,2H), 4.01(q,J=7Hz,1H),
4.02(t,J=7Hz, 2H), 4.10 - 4.76(m,2H), 7.28(m,2H)

Esimerkki 76

3-(3-Butynylylioksykarbonyyli)-6-(2-kloorifenylyli)-8,11-dimetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



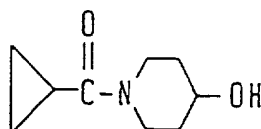
100 mg asetohydratsidia lisättiin 150 mg:aan 3-metyyli-5-(2-kloorifenylyli)-8-(3-butynylylioksykarbonyyli)-6,7,8,9-tetrahydro-1H,3H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,4]diatsepin-2-tionia, ja tähän lisättiin edelleen 2 ml dioksaania, jonka jälkeen kuumennettiin 130°C:ssa 3 tuntia tislaten liuotinta pois. Reaktion

tapahduttua saatu jäännös puhdistettiin käyttäen silikageelipylväskromatografiaa (eluointiliuotin: dikloorimetaani:metanoli = 98:2), jolloin saatiin 80 mg haluttua yhdistettä.

7.5(4H,Ar), 4.9(1H,d,J=18Hz,N-CH₂[C-2:]),
 4.5(1H,d,J=18Hz,N-CH₂[C-2:]), 4.2(1H,m,C₈-H),
 4.1(2H,t,J=8Hz,O-CH₂), 2.7(3H,s), 2.5(2H,dt,J=1Hz,7Hz,
 ≡-CH₂), 2.1(3H, d,J=7Hz,CHCH), 3.0 - 2.0(5H,m)

Valmistava esimerkki 22

1-Syklopropanikarbonyyli-4-hydroksipiperidiini

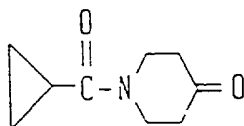


20 g 4-hydroksipiperidiiniä liuotettiin 400 ml:aan dikloorimetaania, ja tähän lisättiin 24 g trietyyliamiinia. -60°C:ssa lisättiin vielä 100 ml dikloorimetaaniliuosta, joka sisälsi 20,7 g syklopropanikarbonyylikloridia. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioliuos uutettiin kloroformilla suolaa poistaen ja kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, ja liuotin tislattiin pois alipaineessa. Saatu jäännös puhdistettiin käyttäen silikageelipylväskromatografiaa (eluointiliuotin: dikloorimetaani), jolloin saatiin 32 g haluttua yhdistettä (saanto 96%).

· ¹H-NMR(90 MHz, CDCl₃) δ :

0.55 - 1.55(m,4H), 1.15 - 2.15(m,5H), 2.4(bs,1H), 2.8 - 3.55(m,2H), 3.65 - 4.3(m,3H)

Valmistava esimerkki 23

1-Syklopropanikarbonyyli-4-piperidoni

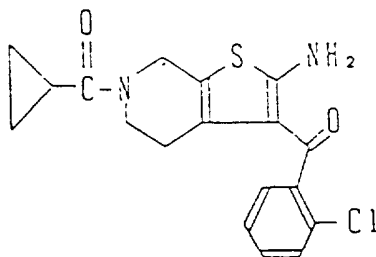
66 g oksaalikloridia liuotettiin 500 ml:aan dikloorietaania, ja tähän tiputettiin vähän kerrallaan 61 g dimetyylisulfoksidia -67°C :ssa. 44 g 1-syklopropanikarbonyyli-4-hydroksipiperidiiniä liuotettuna 200 ml:aan dikloorimetaania tiputettiin ylläolevaan liuokseen -67°C :ssa. -67°C :ssa lisättiin vielä 131 g trietyyliamiinia, ja sen jälkeen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan. Saatu suola poistettiin suodattamalla ja suodos konsentroititiin kerran, jonka jälkeen siihen lisättiin vettä ja uutettiin etyyliasetaatilla ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Lisäksi vesifaasi uutettiin kloroformilla ja kuivattiin samanaikaisesti. Liuotin tislattiin pois alipaineessa ja saatu jäännös puhdistettiin käyttäen silikageelipylväskromatografiaa (eluointiliuotin: etyyliasetatti:heksaani = 3:7), jolloin saatiin 33 g haluttua yhdistettä (saanto 76%).

. $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

0.65 - 1.2(m,4H), 1.6 - 2.0(m,1H), 2.49(t, J=6.1Hz,4H),

3.91(t, J=6.1Hz,4H)

Valmistava esimerkki 24

2-Amino-3-(2-klooribentsoyyli)-6-syklopropanikarbonyyli-4,5,6,7-tetrahydro-tieno[2,3-C]pyridiini

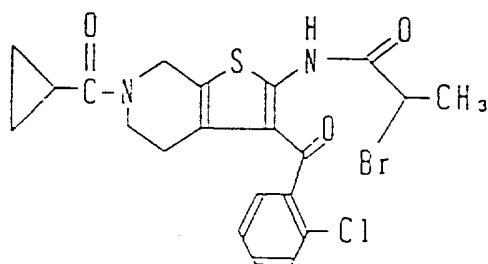
33 g 1-syklopropanikarbonyyli-4-piperidonia, 6,3 g rikkiä ja 25,5 g 2-kloorisyanoasetofenonia liuotettiin 330 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, ja tähän lisättiin 20 g trietyyliamiinia 60°C:ssa. Kun reaktio oli tapahtunut, liuotin tislattiin pois alipaineessa ja metanolia lisättiin saatuun jäännökseen sen kiteyttämiseksi. Kiteet suodatettiin ja pestiin metanolilla, jolloin saatiin 49,4 g haluttua yhdistettä (saanto 69%).

· $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

0.55 - 1.15(m,4H), 1.4 - 2.0(m,3H), 3.35 - 3.75(m,2H),
4.3 - 4.7(m,2H), 7.0 - 7.7(m,4H)

Valmistava esimerkki 25

2-(2-Bromipropionyyliamino)-3-(2-klooribentsoyyli)-6-syklopropanikarbonyyli-4,5,6,7-tetrahydro-tieno[2,3-C]pyridiini



450 ml tolueenia ja 150 ml vettä lisättiin 21,83 g:aan 2-amino-3-(2-klooribentsoyyli)-6-syklopropanikarbonyyli-4,5,6,7-tetrahydro-tieno[2,3-C]pyridiiniä. 10,16 g natriumvetykarbonaattia lisättiin vielä, ja tähän lisättiin 9,5 ml 2-bromipropionyylibromidia kuumentaan 50-60°C:een. Lisäksi reaktion täydentämiseksi lisättiin natriumvetykarbonaatin vesiliuosta (10,6 g natriumvetykarbonaattia ja 150 ml vettä) ja 5 ml 2-bromipropionyylibromidia. Kun reaktio oli tapahtunut, lisättiin etyyliasetaattia ja reaktioliuos pestiin kerran kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, ja liuotin tislattiin pois alipaineessa, jolloin saatiin 29,9 g haluttua yhdistettä (kvantitatiivisella saannolla).

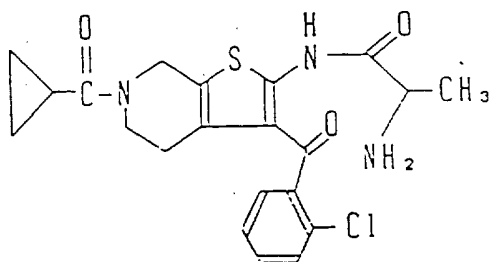
· $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

0.55 - 1.2(m,4H), 1.6 - 2.2(m,3H), 1.99(d, J=7.2Hz, 3H),

3.35 - 3.8(m,2H), 4.45 - 4.85(m,2H), 4.61(q,J=7.2Hz,1H), 7.0 - 7.6(m,4H)

Valmistava esimerkki 26

2-(2-Aminopropionyyliamino)-3-(2-klooribentsoyyli)-6-syklopropanikarbonyyli-4,5,6,7-tetrahydro-tieno[2,3-C]pyridiini



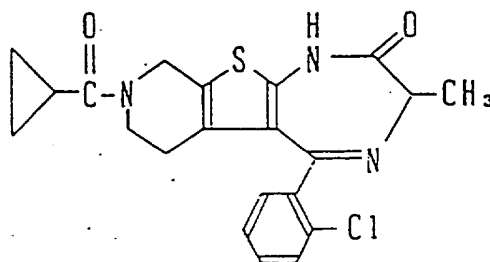
23,04 g 2-(2-bromopropionyyliamino)-3-(2-klooribentsoyyli)-6-syklopropanikarbonyyli-4,5,6,7-tetrahydro-tieno[2,3-C]pyridiiniä liuotettiin 65 ml:aan 1,2-dikloorietaania ja 65 ml:aan etyyliasetaattia, johon sitten johdettiin ammoniakkaasua -15°C :ssa 1 tunti. Tämä liuos pantiin suljettuun putkeen ja annettiin reagoida 110°C :ssa 2 tuntia. Reaktion täydentämiseksi liuokseen johdettiin ammoniakkia -15°C :ssa 30 minuuttia suljetussa putkessa, jossa reaktion annettiin jatkua 110°C :ssa 1,5 tuntia. Jäillä jäädytyksen jälkeen reaktioliuos siirrettiin jäillä jäähdytettyyn 2N vetykloridihappoon, johon lisättiin etyyliasetaattia, ja tästä kerättiin talteen syntynyt vesifaasi. Natriumkarbonaattia lisättiin vesifaasiin jäillä jäähdyttäen, niin että pH säädettiin arvoon 8, jonka jälkeen uutettiin kloroformilla suolaa poistaen. Uute pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, jonka jälkeen suodatettiin ja konsentroititiin ja saatiin 12,97 g (saanto 64%) haluttua yhdistettä.

· $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

0.45 - 1.2(m,4H), 1.48(d,J=7.2Hz,3H), 1.4 - 2.4(m,3H),
3.35 - 3.85(m,2H), 3.74(q,J=7.2Hz,1H), 4.45 - 4.85(m,2H),
7.0 - 7.7(m,4H)

Valmistava esimerkki 27

5-(2-Kloorifenylyli)-8-syklopropanikarbonyyli-3-metyyli-6,7,8,9-tetrahydro-1H,3H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,4]diatsepin-2-oni



12,95 g 2-(2-aminopropionyyliamino)-3-(2-klooribentsoyyli)-6-syklopropanikarbonyyli-4,5,6,7-tetrahydro-tieno[2,3-C]pyridiiniä liuotettiin 260 ml:aan tolueenia ja 90 ml:aan pyridiiniä, ja tähän lisättiin sitten 5,4 g etikkahappoa, ja kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 5 tuntia. Kun liuotin oli poistettu tislamalla, bentseeniä lisättiin ja saadut kiteet kerättiin suodattamalla, jolloin saatiin 2,96 g haluttua yhdistettä. Emäliuokselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia (eluointiliuotin: etyyliasetaatti:heksaani = 4:6), jolloin saatiin 3,84 g haluttua yhdistettä.

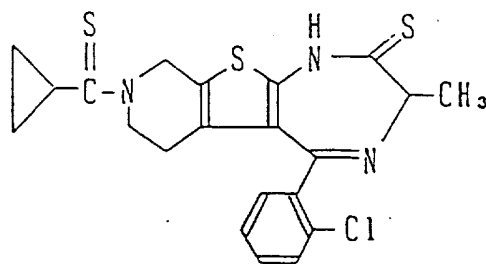
• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

0.5 - 1.25(m,4H), 1.3 - 2.3(m,3H), 1.75(d, J=6.5Hz, 3H),

2.8 - 5.25(m,5H), 7.0 - 7.65(m,4H)

Valmistava esimerkki 28

5-(2-Kloorifenylyli)-8-syklopropanitiokarbonyyli-3-metyyli-6,7,8,9-tetrahydro-1H,3H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,4]-diatsepin-2-tioni



2,92 g 5-(2-kloorifenyyl)-8-syklopropanikarbonyyli-3-metyyli-6,7,8,9-tetrahydro-1H,3H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,4]-diatsepin-2-onia suspendoitiin 60 ml:aan 1,2-dimetoksietaania, ja tähän lisättiin 1,78 g natriumvetykarbonaattia ja 3,92 g fosforipentasulfidia, jonka jälkeen kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 4 tuntia. Reaktioliuos suodatettiin Celiten läpi ja suodatinkakku pestiin riittävästi 30% metanoli-dikloorimetaanilla ja yhdistettiin suodokseen. Yhdistetty suodos konsentroititiin ja sille suoritettiin silikageelipylväskromatografia (eluointiliuotin: dikloorimetaani), jolloin saatiin 1,03 g haluttua tuotetta (saanto 33%).

• $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, 10% $\text{CD}_3\text{OD-CDCl}_3$) δ :

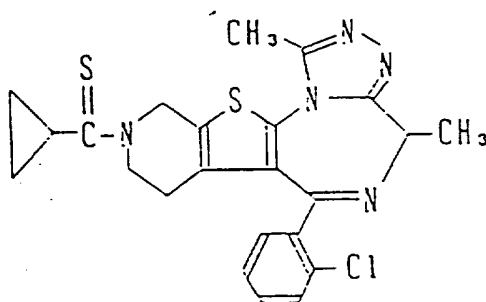
0.8 - 1.55(m,4H), 1.6 2.75(m,3H), 2.00(d,J=6.1Hz,3H),

3.2 - 5.2 ja 5.6 - 6.2(kukin m, yht. 5H), 7.2 - 7.8(m,4H)

• MS m/z(Pos. FAB): 446(M+H) $^+$

Valmistava esimerkki 29

6-(2-Kloorifenyyl)-3-syklopropanitiokarbonyyli-8,11-dimetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



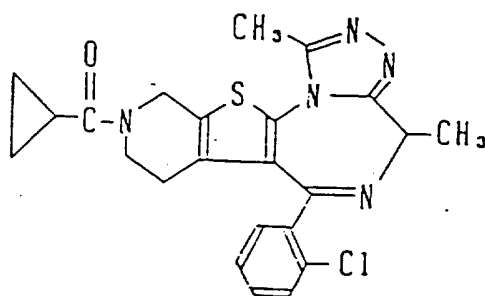
1,00 g 5-(2-kloorifenylyli)-8-syklopropanitiokarbonyyli-3-metyyli-6,7,8,9-tetrahydro-1H,3H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,4]-diatsepin-2-tionia liuotettiin 40 ml:aan dioksaania, ja tähän lisättiin 0,17 g asetohydratsidia, jonka jälkeen sekoitettiin ympäristön lämpötilan ollessa 90°C 10 tuntia ja 120°C:ssa 1 tunti. 0,17 g asetohydratsidia lisättiin vielä, jonka jälkeen sekoitettiin 120°C:ssa 1 tunti, jotta reaktio tapahtui. Kun liuotin oli poistettu tislamalla, jäännökselle suoritettiin silikaageelipylväskromatografia (eluintiliuotin: dikloorimetaani:metanoli = 99:1), jolloin saatiin 280 mg haluttua yhdistettä (saanto 27%).

$^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ :

0.75 - 1.75(m,4H), 1.75 - 2.6(m,3H), 2.10(d, J=6.8Hz, 3H),
2.67(s,3H), 3.2 - 4.6(m,2H), 4.26(q, J=6.8Hz, 1H), 4.65 - 5.4
ja 5.55 - 6.0(kukin m, yht. 2H), 7.0 - 7.65(m,4H)

Esimerkki 77

6-(2-Kloorifenylyli)-3-syklopropanitiokarbonyyli-8,11-dimetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



100 mg 6-(2-kloorifenylyli)-3-syklopropanitiokarbonyyli-8,11-dimetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiinia liuotettiin 10 ml:aan dikloorimetaania, ja tähän lisättiin 10 ml 4N vetykloridihappoa, jonka jälkeen edelleen lisättiin sekoittaen 1 ml vesiliuosta, joka sisälsi 30 mg natriumnitriittiä. Liuos jäädytettiin jäällä ja lisättiin natriumkarbonaattia pH:n säätämiseksi arvoon 8,

jonka jälkeen uutettiin dikloorimetaanilla, pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuos suodatettiin ja konsentroidulle jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia (eluintiliuotin: dikloorimetaani:metanoli = 99:1), jolloin saatiin 69,9 mg haluttua yhdistettä (saanto 72%).

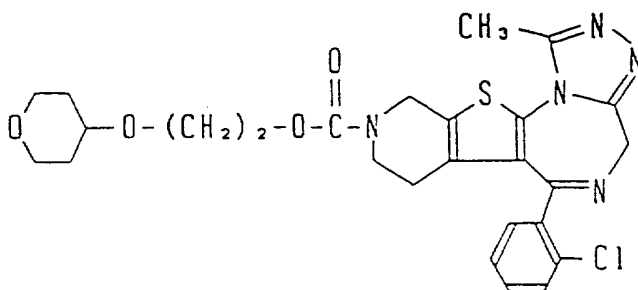
• $^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ :

0.55 - 1.15(m,4H), 1.45 - 2.5(m,3H), 2.10(d,J=6.8Hz,3H),
2.66(s,3H), 2.8 - 4.8(m,3H), 4.26(q,J=6.8Hz,1H), 4.8 - 5.2
(m,1H), 7.05 - 7.65(m,4H)

• MS m/z(Pos. FAB): 452(M+H)⁺

Esimerkki 78

3-[2-(Tetrahydropyran-4-yyli)oksietyyli]oksi-karbonyyli-6-(2-kloorifenyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido-[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini

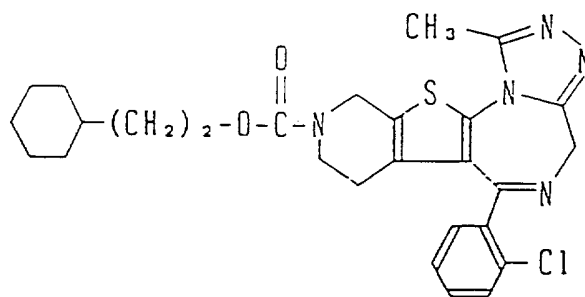


• $^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ :

1.30 - 2.40(m,6H), 2.68(s,3H), 2.80 - 5.70(m,15H), 7.20 -
7.54(m,4H)

Esimerkki 79

6-(2-Kloorifenyli)-3-sykloheksyylietoksi-karbonyyli-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini

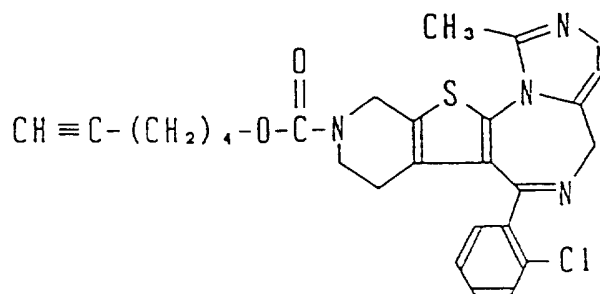


· $^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ :

0.6 - 2.3(m, 15H), 2.7(s, 3H), 3.0 - 4.0(m, 2H), 4.0 - 4.4(m, 1+2H), 4.4 - 4.8(m, 2H), 5.4 - 5.8(m, 1H), 7.4(m, 4H)

MS m/z (Pos. FAB): 524

Esimerkki 80

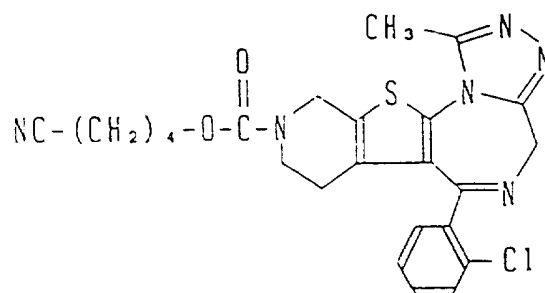


· $^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ :

1.20 - 2.32(m, 6H), 1.94(t, $J=2\text{Hz}$, 1H), 2.21(dt, $J=2\text{Hz}$, 7Hz, 2H), 2.66(s, 3H), 2.84 - 5.76(m, 6H), 4.08(t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7.28(m, 4H)

· MS m/z (Pos. FAB): 495 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Esimerkki 81



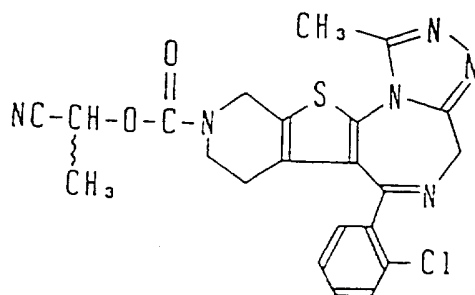
· $^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ :

1.40 - 2.21(m,6H), 2.37(t,J=7Hz,2H), 2.67(s,3H), 2.92 -
5.80(m,6H), 4.11(t,J=7Hz,2H), 7.31(m,4H)

· MS m/z(Pos. FAB): 494($\text{M}+\text{H}^+$)

Esimerkki 82

6-(2-Kloorifenyyl)-3-(1-syanoetoksi)karbonyyli-11-metyyli-
2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-
triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



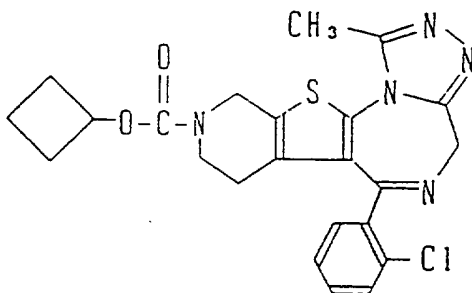
· $^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ :

1.70(t,J=7.0Hz,3H), 1.75(m,1H), 2.15(m,1H), 2.69(s,3H),
3.25(m,1H), 3.85(m,1H), 4.20(m,1H), 4.53(m,1H), 4.85(m,1H),
5.43(m,1H), 5.65(m,1H), 7.23 - 7.65(m,4H)

· MS m/z(Pos. FAB): 467(M^+)

Esimerkki 83

6-(2-Kloorifenyyl)-3-syklobutylioksikarbonyyli-11-metyyli-
2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-
triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



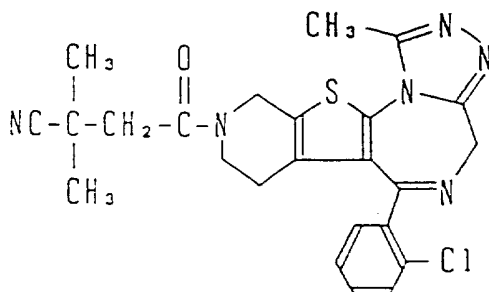
· $^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ :

1.5 - 2.5(m, 8H), 2.7(s, 3H), 3.0 - 4.0(m, 2H), 4.0 - 4.9(m, 1+1+2H), 5.4 - 5.8(m, 1H), 7.4(m, 4H)

· MS m/z (Pos. FAB): 468

Esimerkki 84

6-1(2-Kloorifenyli)-3-(2-metyyli-2-syanopropylioksi)-karbonyyli-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsole[4,3-a][1,4]diatsepiini



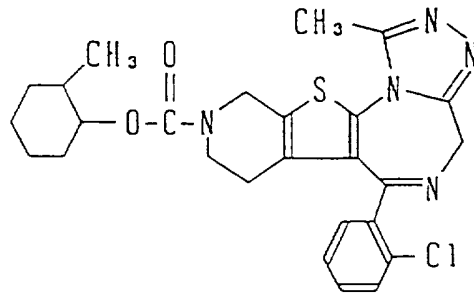
· $^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ :

1.35(s, 3H), 1.45(s, 3H), 1.75(m, 1H), 2.12(m, 1H),
2.70(s, 3H), 3.25(m, 1H), 3.90(m, 1H), 4.08(s, 2H), 4.22(m, 1H),
4.55(m, 1H), 4.56(m, 1H), 5.62(m, 1H), 7.30 - 7.45(m, 4H)

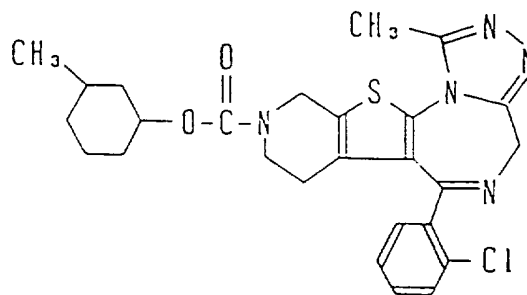
· MS m/z (Pos. FAB): 495(M^+)

Esimerkki 85

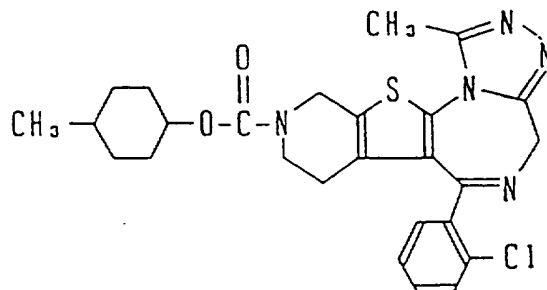
6-(2-Kloorifenyli)-11-metyyli-3-(2-metyylisykloheksyylioksikarbonyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsole[4,3-a][1,4]diatsepiini



6-(2-Kloorifenyyl)-11-metyyli-3-(3-metyylisykloheksyylioksi-
bonyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-
[1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



6-(2-Kloorifenyyl)-11-metyyli-3-(4-metyylisykloheksyylioksi-
bonyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-
[1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



Ylläolevilla yhdisteillä oli kaikilla samat NMR-arvot, jotka on esitetty alla.

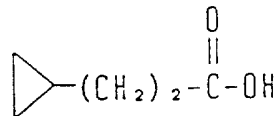
• $^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ :

0.7 - 1.0(d,3H), 1.0 - 2.2(m,11H), 2.7(s,3H), 3.0 - 4.0(m,2H), 4.0 - 4.9(m,1+1+2H), 5.3 - 5.8(m,1H), 7.4(m,4H)

• MS m/z(Pos. FAB): 510

Valmistava esimerkki 30

3-Syklopropyylipropionihappo



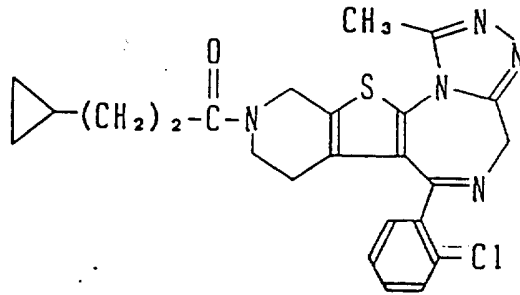
100 ml metanolia, 100 ml tetrahydrofuraania ja 2 g 10% palladium-hiiltä (joka sisälsi 50% vettä) lisättiin 5,06 g:aan etyyli-3-syklopropyyliakrylaattia, ja hydrausreaktiota suoritettiin yön yli normaalissa lämpötilassa ja paineessa. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja liuotin tislattiin pois. Jäännökseen lisättiin 20 ml metanolia, 20 ml tetrahydrofuraania, 10 ml vettä ja 7 g natriumhydroksidia ja sekoittamista suoritettiin 80°C :ssa 3,5 tuntia. Liuotin tislattiin pois, ja lisättiin vettä, jonka jälkeen pestiin etyyliasetaatilla. Saatuun vesifaasiin lisättiin vetykloridihapon vesiliuosta jäällä jäähdyttäen pH:n säätämiseksi arvoon 3, jonka jälkeen uutettiin kloroformilla suolaa poistaen ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Tämä suodatettiin, ja kun liuotin oli poistettu tislamalla, saadulle jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia (kehitysliuotin: dikloorimetaani), jolloin saatiin 1,80 g haluttua yhdistettä.

• $^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ :

0.65 - 1.1(m,2H), 1.1 - 1.85(m,5H), 2.33(t, J=7.2Hz,2H),
8.9(bs,1H)

Esimerkki 86

6-(2-Kloorifenylyli)-3-(3-syklopropyyli)propionyyli)-11-dimetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



50 mg 3-syklopropyylipropionihappoa, 120 mg 6-(2-kloorifenylyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-[1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiinia ja 60 mg 1-hydroksibentsotriatsolimonoahydraattia liuotettiin 8 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, ja tähän lisättiin 80 mg N,N'-disykloheksyylikarbodiimidiä jäillä jäähdyttäen. Kun oli sekoitettu noin 10 minuuttia, seosta sekoitettiin vielä yön yli 4°C:ssa. Sen jälkeen sitä sekoitettiin huoneenlämmössä noin 1 tunti, jonka jälkeen liuotin tislattiin pois. Tislattuun tuotteeseen lisättiin kylästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta, uutettiin kloroformilla ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuos suodatettiin ja liuotin tislattiin pois, jonka jälkeen jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia (kehitysliuotin: dikloorimetaani:metanoli = 99 : 1), jolloin saatiin 100 mg haluttua yhdistettä.

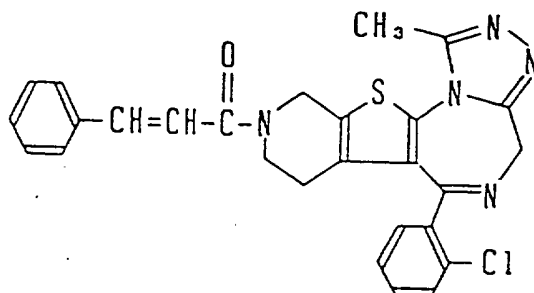
• ¹H-NMR(90MHz, CDCl₃) δ :

0.7 - 1.05(m,3H), 1.05 - 2.4(m,6H), 2.27(t, J=7Hz,2H),
2.67(s,3H), 2.8 - 5.9(m,6H), 7.1 - 7.55(m,4H)

• MS m/z(Pos. FAB):

Esimerkki 87

6-(2-Kloorifenylyli)-3-sinnamoyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-f][1,4]-diatsepiini



80 mg sinnamoyylikloridia liuotettiin 8 ml:aan N,N-dimetyyli-formamidia, ja tähän tiputettiin 4 ml N,N-dimetyyli-formamidiliuosta, jossa oli 120 mg 6-(2-kloorifenylyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiinia ja 160 mg trietyyliamiinia - 60°C:ssa, jonka jälkeen sekoitettiin tällaisena 30 minuuttia. Kun liuotin oli poistettu tislamalla, lisättiin kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta, jonka jälkeen uutettiin kloroformilla ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Tämä suodatettiin pois ja liuotin tislattiin pois. Saadulle jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia (kehitysliuotin: metanoli: dikloorimetaani = 1:99), jolloin saatiin 110 mg haluttua yhdistettä (saanto 68%).

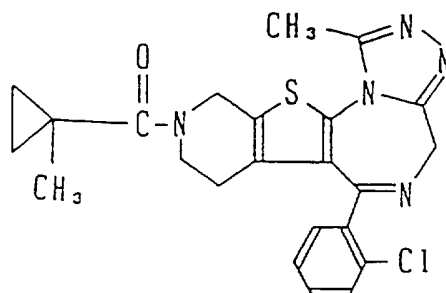
· $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

1.2 - 2.6(m,2H), 2.48(s,3H), 2.8 - 5.9(m,6H), 6.74(t, J=15.1Hz,1H), 7.1 - 7.7(m,9H), 7.64(d,J=15.1Hz,1H)

· MS m/z(Pos. FAB): 500(M+H)⁺

Esimerkki 88

6-(2-Kloorifenylyli)-11-metyyli-3-(2-metyylisyklopropanikarbo-nyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



50 mg 2-metyylisyklopropanikarboksylihappoa, 130 mg 6-(2-kloorifenyyl)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]-tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiinia ja 70 mg 1-hydroksibentsotriatsolimonohydraattia liuotettiin 8 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, ja tähän lisättiin jäällä jäähdyttäen 90 mg N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä, jonka jälkeen sekoitettiin noin 10 minuuttia. Sen jälkeen sekoittamista jatkettiin 4°C:ssa yön yli ja sitten huoneenlämmössä 1 tunti. Kun liuotin oli poistettu tislamalla, lisättiin kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta, jonka jälkeen uutettiin kloroformilla ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Tämä suodatettiin pois ja liuotin tislattiin pois, jonka jälkeen suoritettiin saadulle jäännökselle silikageelipylväskromatografia (kehitysliuotin: dikloorimetaani:metanoli = 99:1), jolloin saatiin 120 mg haluttua yhdistettä (saanto 76 %).

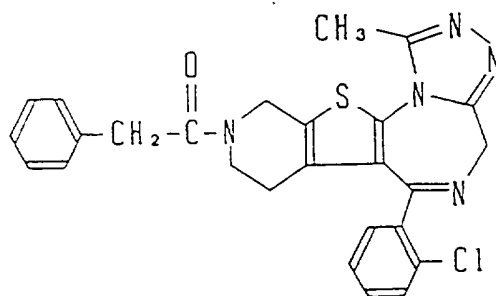
• ¹H-NMR(CDCl₃) δ :

0.4 - 0.72(m,1H), 0.72 - 1.0(m,1H), 1.26(s,3H), 1.4 - 2.4(m,2H), 2.68(s,3H), 2.9 - 5.9(m,6H), 7.1 - 7.7(m,4H)

• MS m/z(Pos. FAB): 452(M+H)⁺

Esimerkki 89

6-(2-Kloorifenyyl)-11-metyyli-3-fenyyliasetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



120 mg 6-(2-kloorifenyylä)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiinia ja 160 ml trietyyliamiinia liuotettiin 4 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, ja tämä tiputettiin 5 ml:aan N,N-dimetyyliformamidiliuosta, johon oli liuotettu 60 mg fenyylitikkahappokloridia, -60°C:ssa. Kun reaktio oli tapahtunut, liuotin tislattiin pois reaktioliuoksesta, johon sitten lisättiin kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta, jonka jälkeen uutettiin kloroformilla ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Tämä suodatettiin pois ja liuotin tislattiin pois, jonka jälkeen saadulle jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia (kehitysliuotin: dikloorimetaani:metanoli = 99:1), jolloin saatiin 110 mg haluttua yhdistettä (saanto 69%).

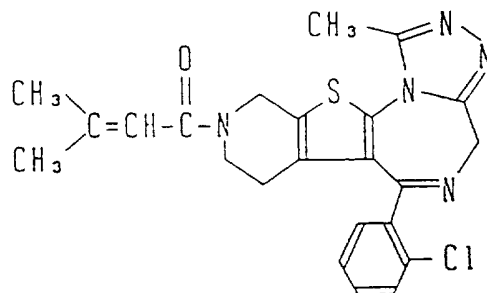
· ¹H-NMR(CDCl₃) δ :

1.0 - 2.6(m,2H), 2.61 ja 2.66(kukin s, yht. 3H), 2.8 - 6.0(m,6H), 3.69 ja 3.77(kukin bs, yht. 2H), 6.8 - 7.7(m,9H)

· MS m/z(Pos. FAB): 488(M+H)⁺

Esimerkki 90

6-(2-Kloorifenyylä)-11-metyyli-3-(3-metyylikrotonoyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



120 mg 6-(2-kloorifenyylä)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiinia ja 160 mg trietyyliamiinia liuotettiin 4 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, ja tämä tiputettiin 5 ml:aan N,N-dimetyyliformamidiliuosta, johon oli liuotettu 50 mg 3-metyylikrotonihappokloridia, -60°C:ssa. Reaktio tapahtuuta reaktioliuos tislattiin pois, tähän lisättiin kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliiliuosta, jonka jälkeen uutettiin kloroformilla ja kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Tämä suodatettiin pois ja liuotin tislattiin myös pois, jonka jälkeen saadulle jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia (kehitysliuos: dikloorimetaani:metanoli = 99:1), jolloin saatiin 130 mg haluttua yhdistettä.

• ¹H-NMR(CDCl₃) δ :

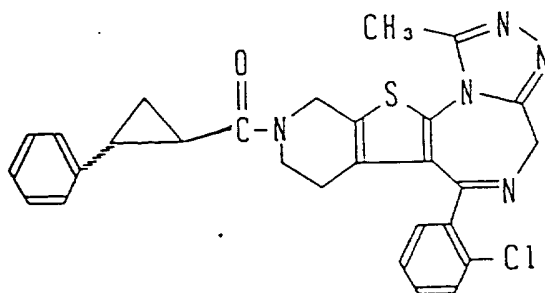
1.0 - 2.5(m,8H), 2.70(s,3H), 2.8 - 5.9(m,6H),

6.73(bs,1H), 7.1 - 7.6(m,4H)

• MS m/z(Pos. FAB): 452(M+H)⁺

Esimerkki 91

6-(2-Kloorifenyylä)-11-metyyli-3-((trans)-2-fenyylisyklopropanikarbonyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]-tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



70 mg (trans)-2-fenyyli-1-syklopropanikarboksyylihappoa, 120 mg 6-(2-kloorifenyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiinia ja 60 mg 1-hydroksibentsotriatsolimonohydraattia liuotettiin 12 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, ja tähän lisättiin 80 mg N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä jäällä jäädyttäen. Kun oli sekoitettu noin 10 minuuttia, seosta sekoitettiin edelleen 4°C:ssa yön yli ja sitten huoneenlämmössä 1 tunti. Kun liuotin oli poistettu tislamalla, lisättiin kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta, jonka jälkeen uutettiin kloroformilla ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Tämä sulfaatti poistettiin suodattamalla ja liuotin tislattiin pois. Saadulle jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia (kehitysliuotin: dikloorimetaani:metanoli = 99:1), jolloin saatiin 160 mg haluttua yhdistettä.

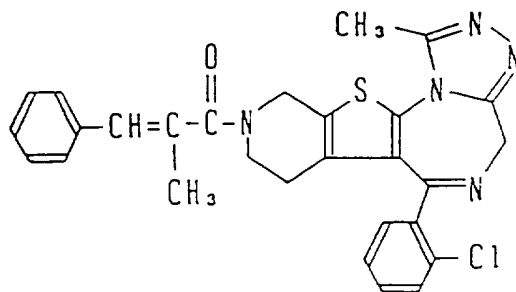
• $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

1.4 - 2.8(m,6H), 2.66(s,3H), 2.8 - 5.8(m,6H), 6.5 - 7.7(m,9H)

• MS m/z(Pos. FAB): 514(M+H)⁺

Esimerkki 92

6-(2-Kloorifenyyli)-11-metyyli-3-(α -metyyllisinnamoyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



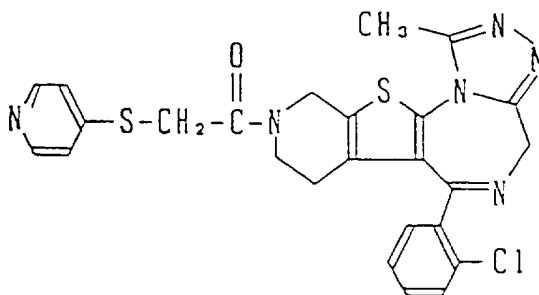
• $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

1.7 - 2.5(m,2H), 2.14(d, J=1.4Hz,3H), 2.72(s,3H), 2.8 - 5.9 (m,6H), 6.87(q, J=1.4Hz,1H), 7.0 - 7.7(m,9H)

• MS m/z(Pos. FAB):

Esimerkki 93

6-(2-Kloorifenylyli)-11-metyyli-3-(4-pyridyylitio)asetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



• $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}-\text{CDCl}_3) \delta :$

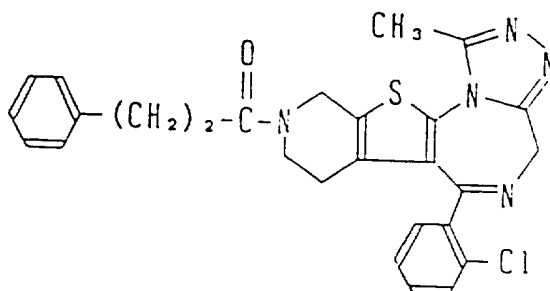
1.4 - 2.6(m,2H), 2.68(s,3H), 2.8 - 5.9 (m,6H),

3.82(bs,2H), 7.05 - 7.6(m,6H), 8.1 - 8.6(m,2H)

• MS m/z(Pos. FAB): 521((M+H)⁺)

Esimerkki 94

6-(2-Kloorifenylyli)-11-metyyli-3-(3-fenyylipropionyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



• $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

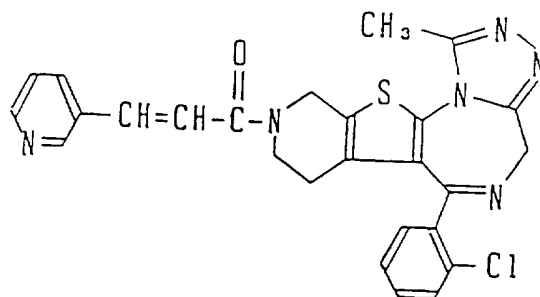
1.0 - 2.3(m,4H), 2.66(s,3H), 2.65 - 3.15(m,2H), 2.8 -

5.9(m,6H), 6.65 - 7.65(m,9H)

• MS m/z(Pos. FAB): 502((M+H)⁺)

Esimerkki 95

6-(2-Kloorifenyyl)-11-metyyli-3-[3-(3-pyridyyli)akryloyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



• $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

1.5 - 2.5(m, 2H), 2.68(s, 3H), 3.0 - 5.8(m, 6H),

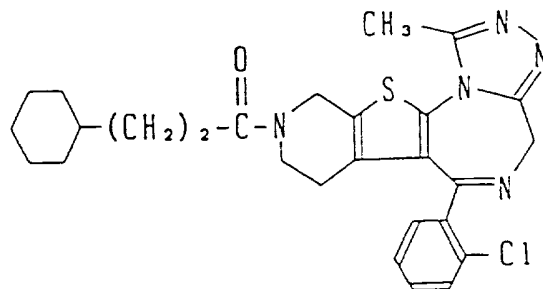
6.83(bd, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 7.15 - 7.9(m, 6H), 7.60(d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H),

8.3 - 8.5(m, 1H), 8.64(bs, 1H)

• MS m/z (Pos. FAB): 501((M+H) $^+$)

Esimerkki 96

6-(2-Kloorifenyyl)-3-(3-sykloheksyylipropionyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



• $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

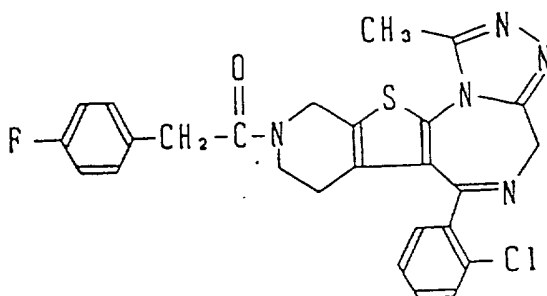
0.6 - 2.5(m, 15H), 2.28(bt, $J=8\text{Hz}$, 2H), 2.66(s, 3H). 2.8 -

5.9(m, 6H), 7.1 - 7.6(m, 4H)

• MS m/z (Pos. FAB): 508((M+H) $^+$)

Esimerkki 97

6-(2-Kloorifenylyli)-3-(4-fluorifenylyli)asetyyli-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



• $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

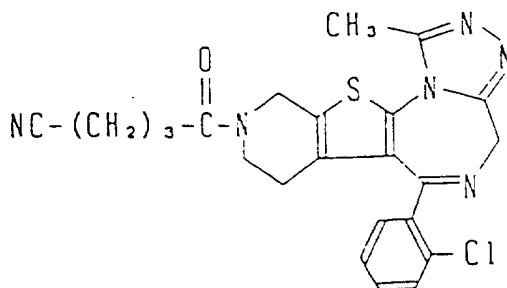
1.0 - 2.4(m, 2H), 2.66(s, 3H), 2.8 - 5.9(m, 6H),

3.65(bs, 2H), 6.65 - 7.6(m, 8H)

• MS $m/z(\text{Pos. FAB})$: 506((M+H)⁺)

Esimerkki 98

6-(2-Kloorifenylyli)-3-(4-syanobutanoyyli)-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



• $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

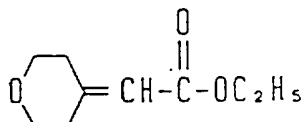
1.4 - 2.3(m, 4H), 2.3 - 2.65(m, 4H), 2.67(s, 3H), 2.8 -

5.8(m, 6H), 7.1 - 7.6(m, 4H)

• MS $m/z(\text{Pos. FAB})$: 465((M+H)⁺)

Valmistava esimerkki 31

Etyylitetrahydropyraani- Δ^4 -asetaatti



1,2 g (30 mmol) natriumhydridiä lisättiin 100 ml:aan dimetyyli-formamidiliuosta, jossa oli 6,72 g (30 mmol) dietyylifosfono-etyyliasettaattia jäällä jäädyttäen, ja sekoitettiin 10 minuuttia. 2,5 g (25 mmol) tetrahydro-4H-pyran-4-onia lisättiin edelleen seokseen jäällä jäädyttäen ja annettiin sitten palautua huoneenlämpötilaan, jonka jälkeen sekoitettiin 80°C:ssa 2 tuntia. Kun reaktio oli tapahtunut, lisättiin etyyliasettaattia, jonka jälkeen pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivatettiin magnesiumsulfaatilla. Seos konsentroitiin alipaineessa ja saadulle jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia (eluintiliuotin: heksaani:etyyliasettaatti = 9:1), jolloin saatiin 4,2 g haluttua yhdistettä vaalean keltaisena öljyisenä aineena.

• $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

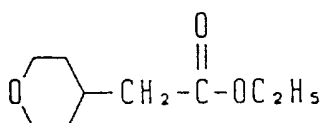
1.3(t, J=7,2Hz, 3H), 2.0 - 2.3(m, 2H), 3.0(bs, 2H),

3.8(t, J=5.4Hz, 2H), 4.0 - 4.3(m, 2H), 4.1(q, J=7.2Hz, 2H),

5.6(bs, 1H)

Valmistava esimerkki 32

Etyyli-4-tetrahydropyranyyliasettaatti



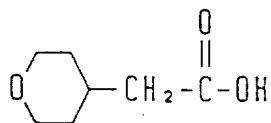
2,0 g etyyli-tetrahydro-pyran- Δ^4 -asetaattia liuotettiin 50 ml:aan metanolia, ja tähän lisättiin 10% palladiumhiiltä, jonka jälkeen hydrattiin 3 tuntia. Kun katalyytti oli poistettu suodattamalla, reaktioseos konsentroitiin alipaineessa, jolloin saatiin 1,6 g haluttua tuotetta.

• $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.1 - 2.3(m,7H), 1.3(t,J=7,2Hz,3H), 3.2 - 3.6(td,J=12,6Hz,2.9Hz,2H), 3.8 - 4.3(m,2H), 4.1(q,J=7.2Hz,2H)

Valmistava esimerkki 33

4-Tetrahydro-pyranyylietikkahappo



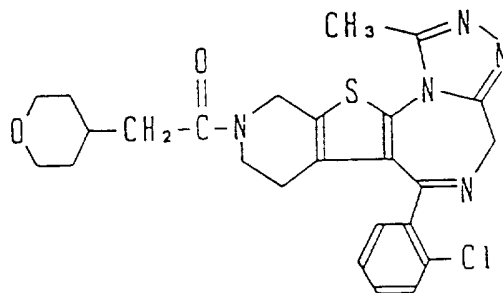
20 ml metanolia, 10 ml vettä ja 1 g natriumhydroksidia lisättiin 0,9 g:aan etyyli-4-tetrahydro-pyranyyliasettaattia ja sekoitettiin 80°C :ssa 1 tunti. Liuotin poistettiin tislamalla, ja lisättiin vettä. Kun oli pesty etyyliasetaatilla, lisättiin saatuun vesifaasiin vetykloridihapon vesiliuosta pH:n 3 saavuttamiseksi, jonka jälkeen uutettiin kloroformilla suolaa poistaen ja kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Tämä poistettiin suodattamalla ja liuotin tislattiin pois, jolloin saatiin 0,87 g epäpuhdasta haluttua yhdistettä.

• $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.0 - 2.4(m,5H), 2.28(bd,J=6.5Hz,2H), 3.37(td,J=11.5Hz,2.9Hz,2H), 3.7 - 4.1(m,2H), 7.85(bs,1H)

Esimerkki 99

6-(2-Kloorifenylyli)-11-metyyli-3-(tetrahydropyran-4-yyli)-asetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-[1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



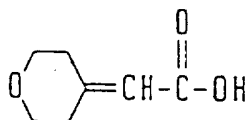
· $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}-\text{CDCl}_3) \delta :$

0.9 - 2.4(m,9H), 2.67(s,3H), 2.8 - 5.9 (m,10H), 7.1 - 7.5(m,4H)

· MS m/z(Pos. FAB): 496((M+H)⁺)

Valmistava esimerkki 34

Tetrahydropyran- $\Delta^{4,\alpha}$ -etikkahappo



20 ml metanolia, 10 ml vettä ja 1 g natriumhydroksidia lisättiin 0,8 g:aan etyylitetrahydropyran- $\Delta^{4,\alpha}$ -asetaatia ja sekoitettiin 80°C:ssa 2 tuntia. Kun liuotin oli poistettu tislamalla, vettä lisättiin seokseen, jonka jälkeen pestiin etyyliasetaatilla. Vetykloridihapon vesiliuosta lisättiin vesifaasiin sen tekemiseksi happamaksi, jonka jälkeen uutettiin kloroformilla suolaa poistaen ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Tämä suodatettiin pois ja liuotin tislattiin pois, jonka jälkeen jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia

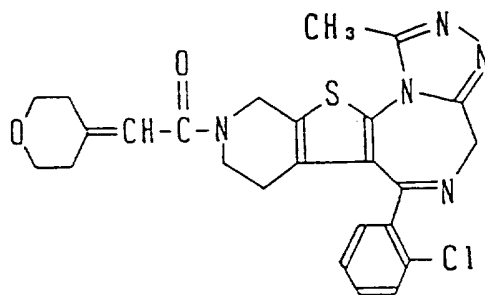
(kehitysluotin: dikloorimetaani), jolloin saatiin 0,17 g haluttua yhdistettä (saanto 25%).

• $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}-\text{CDCl}_3) \delta$:

2.34(bt, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 2.98(bt, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 3.5 - 3.95(m, 4H), 5.66(bs, 1H), 8.45(bs, 1H)

Esimerkki 100

6-(2-Kloorifenylyli)-11-metyyli-3-(tetrahydropyran- Δ^4 -asetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-[1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



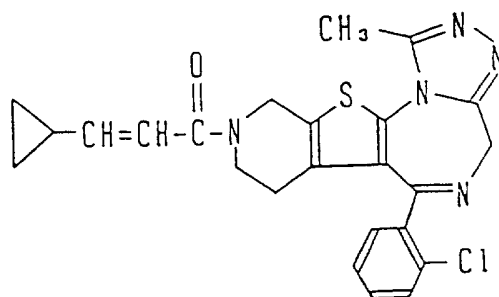
• $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.4 - 2.5(m, 2H), 2.1 - 2.41(m, 2H), 2.41 - 2.8(m, 2H),
2.67(s, 3H), 2.8 - 5.9 (m, 6H), 3.45 - 3.9(m, 4H), 5.72(bs, 1H),
7.15 - 7.5(m, 6H)

• MS m/z (Pos. FAB): 494((M+H)⁺)

Esimerkki 101

6-(2-Kloorifenylyli)-3-[(trans)-3-syklopropyyliakryloyyli]-11-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-[1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



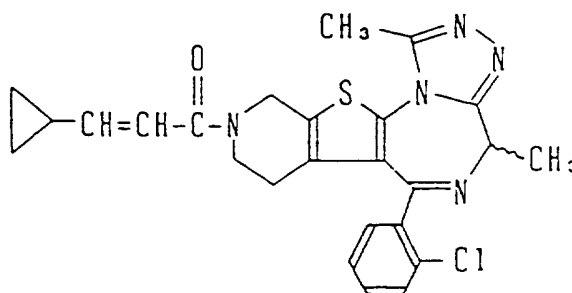
• $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

0.4 - 1.15(m, 4H), 1.2 - 2.6(m, 3H), 2.66(s, 3H), 2.8 - 6.0(m, 6H), 6.13(d, $J=21.6\text{Hz}$, 1H), 6.25(dd, $J=21.6, 14.4\text{Hz}$, 1H), 7.1 - 7.5(m, 4H)

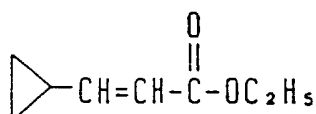
• MS m/z (Pos. FAB): 464((M+H) $^+$)

Esimerkki 102

6-(2-Kloorifenylyli)-3-[(trans)-3-syklopropyyli]akryloyyli-8,11-dimetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f]-[1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini



(1) Etyyli-(trans)-3-syklopropyyliakrylaatin valmistus

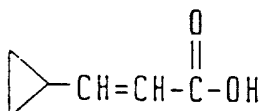


38,38 g etyyliidietyylifosfonoasettaattia liuotettiin 300 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, ja tähän lisättiin 6,85 g 60% natriumhydridiä 0°C:ssa, ja sen jälkeen sekoitettiin huoneenlämmössä 30 minuuttia ja tiputettiin 10 g syklopropanialdehydiä 0°C:ssa. Kun oli sekoitettu huoneenlämmössä 2 tuntia, lisättiin jäävettä, jonka jälkeen uutettiin eetterillä, pestiin vedellä ja kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Tämä poistettiin suodattamalla ja konsentroidulle jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia (kehitysliuotin: etyyliasetatti:heksaani = 2:98), jolloin saatiin 11,18 g haluttua yhdistettä trans-tuotteena (saanto 60%).

• ¹H-NMR(CDCl₃) δ :

0.4 - 1.1(m,4H), 1.26(t,J=7.2Hz, 3H), 1.3 - 1.8(m,1H),
4.13(q,J=7.2Hz,2H), 5.82(d,J=15.5Hz,1H), 6.37(dd,J=15.5Hz,
10.1Hz,1H)

(2) (Trans)-3-syklopropyyliakryylihapon valmistus

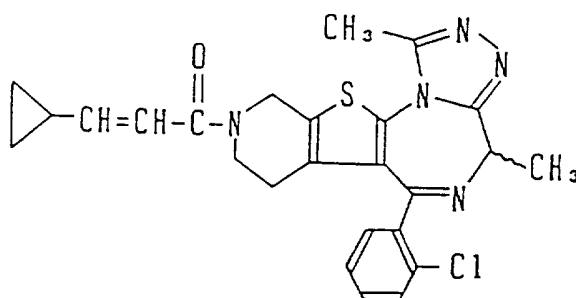


100 ml metanolia, 50 ml vettä ja 6,4 g natriumhydroksidia lisättiin 11,18 g:aan etyyli-(trans)-3-syklopropyyliakrylaattia, joka oli saatu edelläolevalla menetelmällä, ja annettiin reagoida 80°C:ssa 1,5 tuntia. Konsentroidun jälkeen lisättiin konsentroitua vetykloridihappoa tekemään reaktioliuos happamaksi, jonka jälkeen uutettiin kloroformilla, pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Tämä sulfaatti poistettiin suodattamalla ja suodos konsentroitettiin, jolloin saatiin 8,82 g haluttua yhdistettä (saanto 99%).

· $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

0.3 - 1.2(m,4H), 1.2 - 1.9(m,1H), 5.83(d,J=15.1Hz,1H),
6.47(dd,J=15.1Hz, 6.5Hz,1H), 9.06(bs,1H)

(3) 6-(2-Kloorifenylyli)-3-[(trans)-3-syklopropyyli]akryloyyli-8,11-dimetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



90 mg (trans)-3-syklopropyyliakryylihapoa, 120 g 1-hydroksibentsotriatsolimonoahydraattia ja 240 mg 6-(2-kloorifenylyli)-8,11-dimetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiinia liuotettiin 12 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, ja tähän lisättiin 160 mg 1,3-disykloheksyylikarbodi-imidiä jäillä jäädyttäen, jonka jälkeen sekoitettiin 4°C:ssa 9 tuntia ja sitten huoneenlämmössä 1 tunti. Konsentroidin jälkeen lisättiin kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta, jonka jälkeen uutettiin kloroformilla ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Tämä poistettiin suodattamalla ja saatu suodos konsentroititiin, jonka jälkeen saadulle jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia (kehitysliuotin: liuotin:dikloorimetaani = 1:99), jolloin saatiin 240 mg haluttua yhdistettä (saanto 80%).

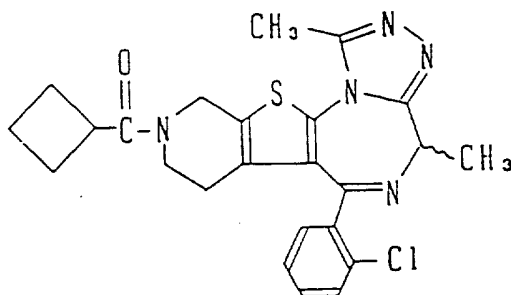
· $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

0.4 - 1.1(m,4H), 1.35 - 2.0(m,2H), 2.0 - 2.6(m,1H),
2.09(d,J=6.8Hz,3H), 2.65(s,3H), 2.8 - 4.1(m,2H), 4.1 -
5.3(m,2H), 4.26(q,J=6.8Hz,1H), 6.15(d,J=19.8Hz,1H),
6.31(dd,J=19.8Hz,15.1Hz,1H), 7.1 - 7.55(m,4H)

· MS m/z(Pos. FAB): 478((M+H)⁺

Esimerkki 103

6-(2-Kloorifenyyli)-3-syklobutaanikarbonyyli-8,11-dimetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



40 mg syklobutaanikarboksyylimahappoa ja 120 mg 6-(2-kloorifenyyli)-8,11-dimetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]-tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiinia liuotettiin 8 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, ja tähän lisättiin 80 mg 1,3-disykloheksyylikarbodi-imidiä jäällä jäähdyttäen, jonka jälkeen sekoitettiin 4°C:ssa 9 tuntia ja sitten huoneenlämmössä 1 tunti. Konsentroidin jälkeen lisättiin kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta, jonka jälkeen uutettiin kloroformilla ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Tämä suodatettiin ja konsentroidiin, ja saadulle jäännökselle suoritettiin silikaageelipylväskromatografia (kehitysliuotin: metanoli:dikloorimetani = 1:99), jolloin saatiin 120 mg haluttua yhdistettä (saanto 82%).

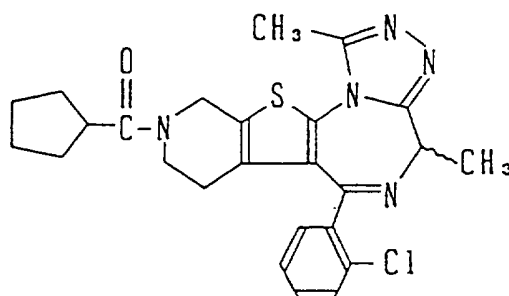
• $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.2 - 2.8(m, 8H), 2.09(d, J=6.8Hz, 3H), 2.65(s, 3H), 2.85 - 3.8(m, 3H), 3.8 - 4.6(m, 2H), 4.25(q, J=6.8Hz, 1H), 4.8 - 5.3(m, 1H), 7.0 - 7.6(m, 4H)

• MS m/z(Pos. FAB): 466((M+H)⁺

Esimerkki 104

6-(2-Kloorifenyyli)-3-syklopentaanikarbonyyli-8,11-dimetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiini



50 mg syklopentaanikarboksyylihappoa ja 120 mg 6-(2-kloorifenyyli)-8,11-dimetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-8H-pyrido[4',3':4,5]-tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[4,3-a][1,4]diatsepiinia liuotettiin 8 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, ja tähän lisättiin 80 mg 1,3-disykloheksyylikarbodi-imidiä jäällä jäähdyttäen, jonka jälkeen sekoitettiin 4°C:ssa 9 tuntia ja sitten huoneenlämmössä 1 tunti. Konsentroidin jälkeen lisättiin kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta, jonka jälkeen uutettiin kloroformilla ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Tämä suodatettiin ja konsentroititiin, ja saadulle jäännökselle suoritettiin silika-geelipylväskromatografia (kehitysliuotin: metanoli:dikloori-metaani = 1:99), jolloin saatiin 110 mg haluttua yhdistettä (saanto 73%).

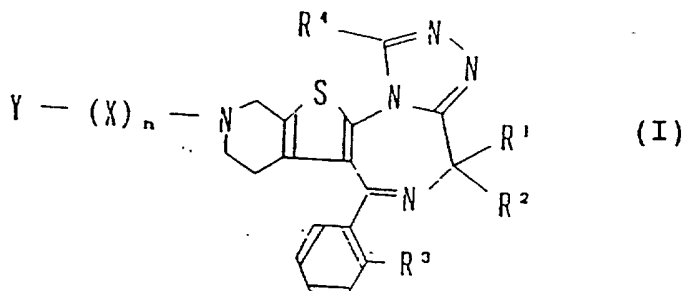
• $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.1 - 2.1(m,8H), 2.10(d,J=6.8Hz,3H), 2.1 - 3.1(m,1H),
2.66(s,3H), 3.1 - 4.0(m,2H), 4.0 - 5.3(m,2H),
4.26(q,J=6.8Hz,1H), 7.1 - 7.6(m,4H)

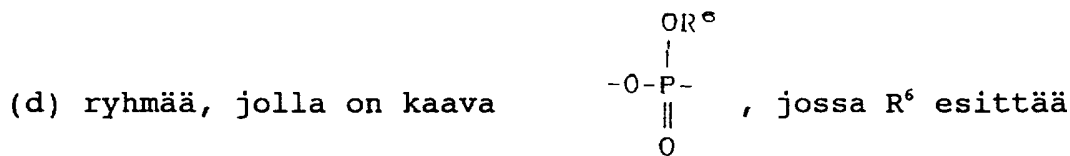
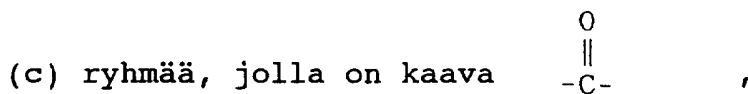
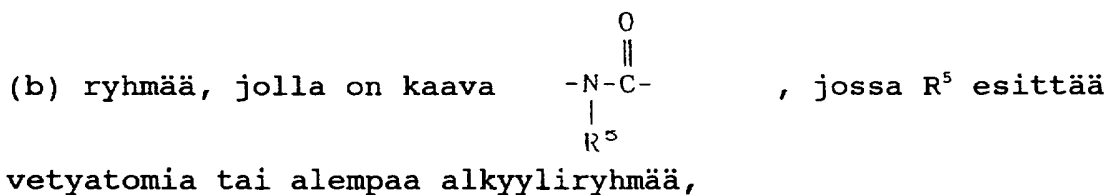
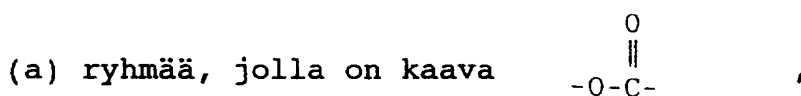
• MS m/z(Pos. FAB): 480((M+H)⁺

PATENTTIVAATIMUKSET

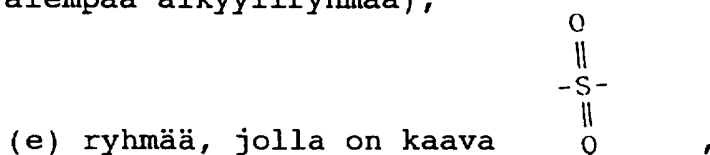
1. Analogiamenetelmä kaavan (I) mukaisen triatsolo-1,4-diatsepiini johdannaisen tai sen farmaseuttisesti sopivan suolan valmistamiseksi,



R^1 ja R^2 ovat samoja tai erilaisia ja esittävät vetyatomia tai alempaa alkyyliryhmää, R^3 esittää vetyatomia tai halogeeniatomia, R^4 esittää vetyatomia tai alempaa alkyyliryhmää, X esittää:



alempaa alkyyliryhmää),



n on kokonaisluku 0 tai 1

ja Y on:

(1) sykloalkyyliiryhmä, jolla voi olla substituentti tai substituentteja, (2) sykloalkyylialkyyli, (3) alkynyyliiryhmä,

(4) ryhmä, jolla on kaava $\text{CH}_3-\overset{\text{R}^7}{\underset{\text{CN}}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_r$, jossa R^7 on

vety tai metyyli ja r on nolla, 1 tai 2,

(5) kaavan $\text{NC}-(\text{CH}_2)_p-$ mukainen ryhmä, (jossa p on kokonaisluku 1-6),

(6) kaavan $\text{A}-(\text{CH}_2)_q-$ mukainen ryhmä, jossa A esittää ryhmää, joka on valittu pyridyyliiryhmän, pyranyyliiryhmän ja morfolinoryhmän joukosta ja q on kokonaisluku 0-6),

(7) alkynyyliiryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomiä, ja jossa fenyyliiryhmä tai sykloalkyyliiryhmä on liittynyt mihin tahansa hiiliatomiin),

(8) ryhmä, jolla on kaava $\text{NC}-\text{C}_6\text{H}_4-$,

(9) ryhmä, jolla on kaava $\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^9)-\text{SO}_2-\text{B}-$, (jossa R^8 ja R^9 ovat samoja tai erilaisia ja esittävät vetyatomiä, alempaa alkyyliiryhmää, pyridyylimetyyliiryhmää tai sykloalkyyliiryhmää, tai R^8 ja R^9 voivat olla liittyneitä typpi-atomiin renkaan muodostamiseksi, ja B esittää fenyleeniryhmää tai alempaa alkyleeniryhmää, jossa on 1-3 hiiliatomiä,

(10) ryhmä, jolla on kaava $\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4)-$

(11) ryhmä, jolla on kaava $\text{O}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{N}-\text{CH}_2-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2-$

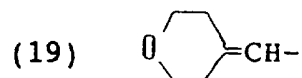
(12) ryhmä, jolla on kaava $\text{O}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2-$

(13) ryhmä, jolla on kaava $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-$

(14) ryhmä, jolla on kaava $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}=\text{C}-$

(15) alempi alkyyliiryhmä, tai

(16) sykloalkyylialkenyyliryhmä,

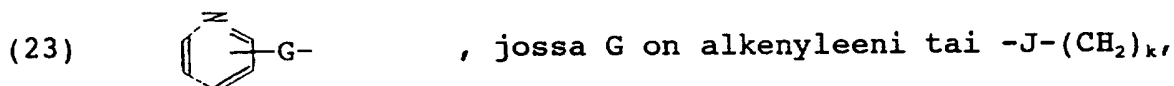


(20) aryylialkyyli,

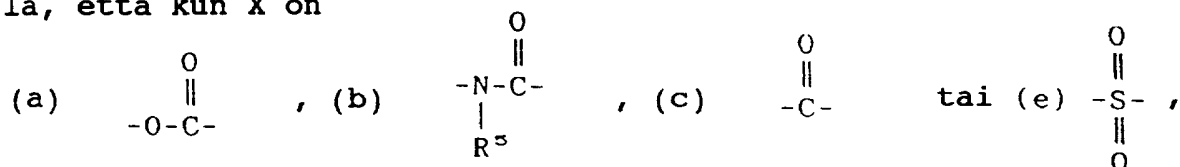
(21) aryylialkenyyli,



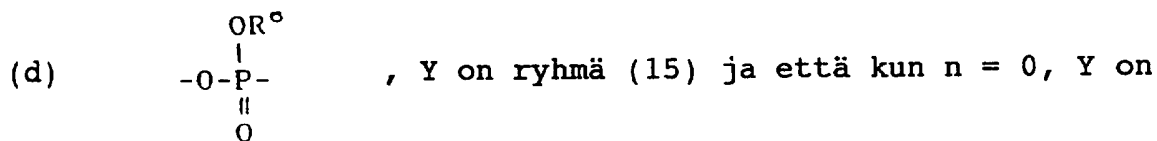
fenylyli, R¹¹ on vety tai alempi alkyyli, E on alkenyleeni ja u on nolla tai 1, tai



J on happi tai rikki, k on nolla, 1 tai 2, sillä edellytyksellä, että kun X on



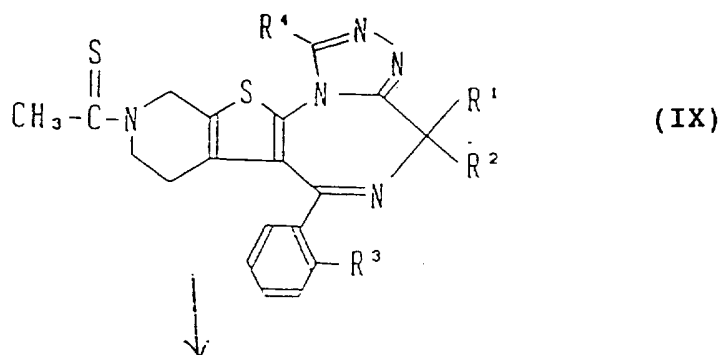
Y on valittu ryhmistä (1)-(14) ja (16)-(23) ja kun X on

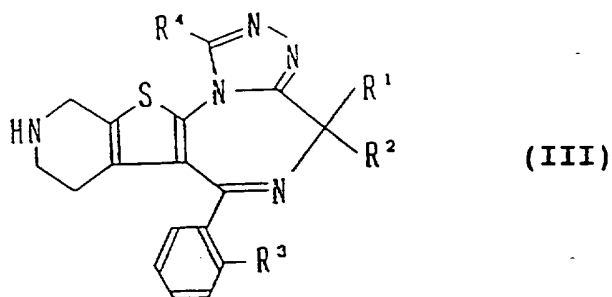


ryhmän (3) mukaisesti alkynyyliryhmä,

t u n n e t t u siitä, että:

hydrolysoidaan yleisen kaavan (IX) mukainen tioamidiyhdiste, kaavan (III) mukaisen yhdisteen saamiseksi:

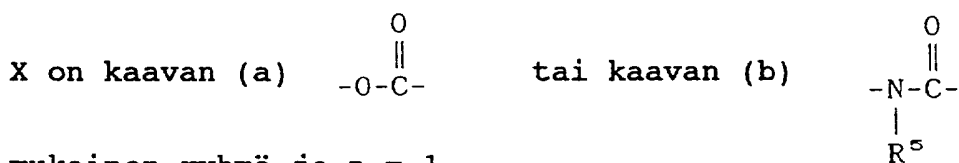




joissa substituentit tarkoittavat samaa kuin edellä,

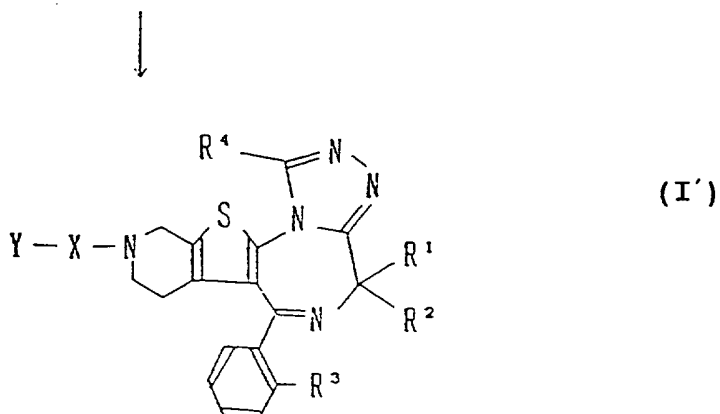
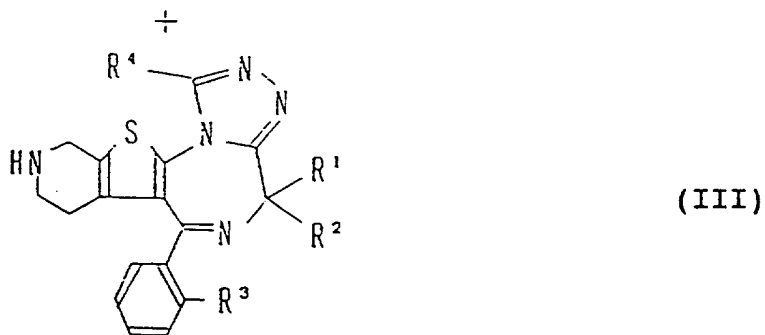
ja 1)

kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa



mukainen ryhmä ja $n = 1$,

kondensoidaan kaavan (II) ja kaavan (III) mukaiset yhdisteet, kaavan (I') mukaisen yhdisteen saamiseksi:



joissa substituentit tarkoittavat samaa kuin edellä,

2)

kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa X on

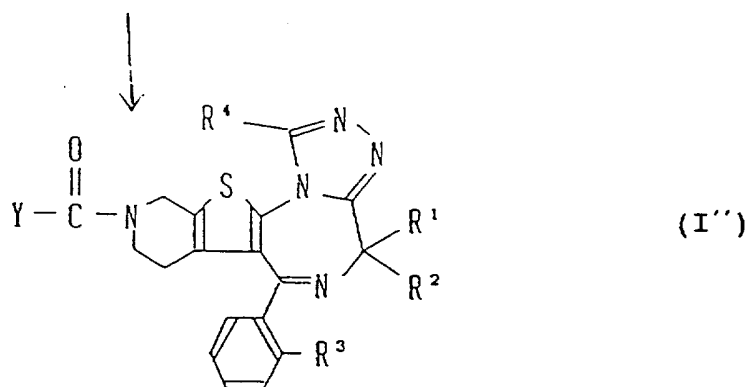
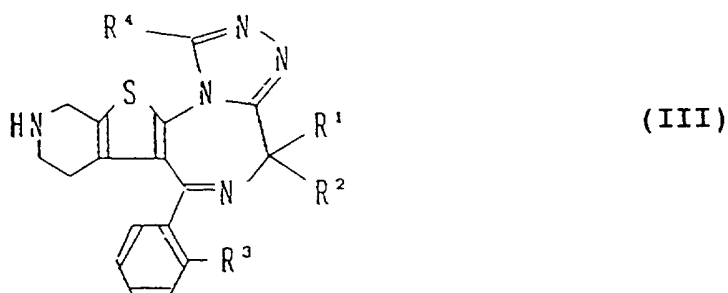


mukainen yhdiste ja $n = 1$,

kondensoidaan kaavan (VI) mukainen karboksyylihappo tai sen reaktiivinen happojohdannainen ja kaavan (III) mukainen yhdiste, kaavan (I'') mukaisen yhdisteen saamiseksi:



+

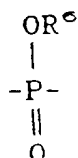


joissa substituentit tarkoittavat samaa kuin edellä,

3)

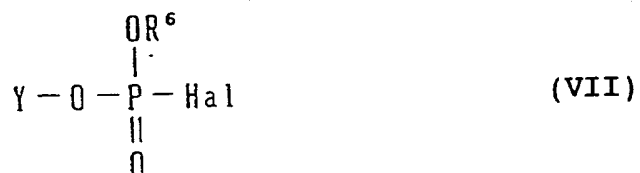
kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa X on

kaavan

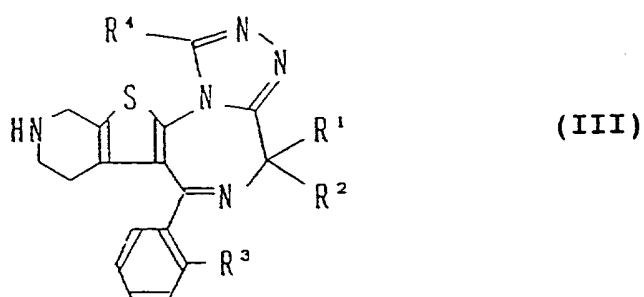


mukainen yhdiste ja $n = 1$,

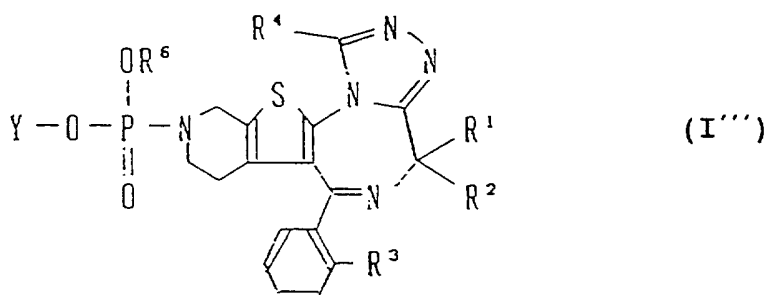
annetaan yleisen kaavan (VII) mukaisen halogenidiyhdisteen ja kaavan (III) mukaisen yhdisteen reagoida, kaavan (I''') mukaisen yhdisteen saamiseksi,



+



↓



joissa substituentit merkitsevät samaa kuin edellä, ja Hal on halogeeniatomi,

4)

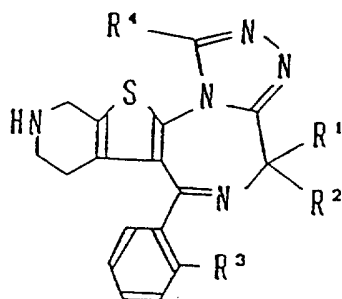
kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa $n = 0$, annetaan yleisen kaavan (VIII) mukaisen halogenidiyhdisteen reagoida yleisen kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa, kaavan (I''') mukaisen yhdisteen saamiseksi,

136

Y-Hal

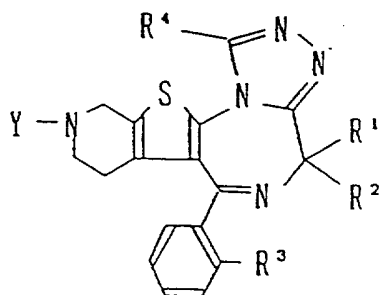
(VIII)

+



(III)

↓



(I''')

jossa substituentit tarkoittavat samaa kuin yllä, ja Hal on halogeeniatomi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että X on (a), (b) tai (c).
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että X on (c) -CO-.
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että Y on joku ryhmistä (1) - (16).
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että X on (c) -CO- ja n on 1.
6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että X on (a) -COO- ja n on 1.
7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu

siitä, että X on (b) $-NR^5-CO-$ ja n on 1.

8. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen 1-7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Y on sykloalkyyli.

9. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen 1-7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Y on sykloalkyyli, jossa on 3-7 hiiliatomia.

10. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen 1-7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Y on syklopropyyli.

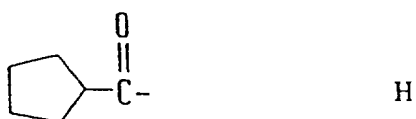
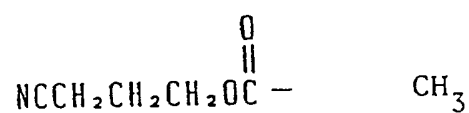
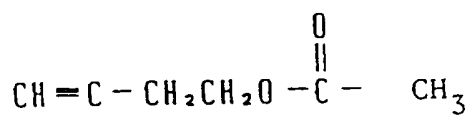
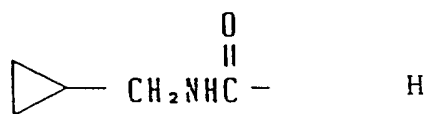
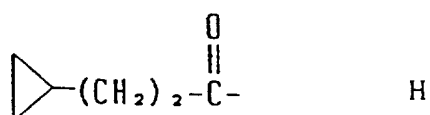
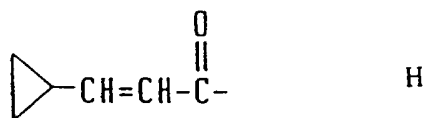
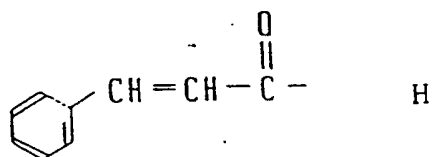
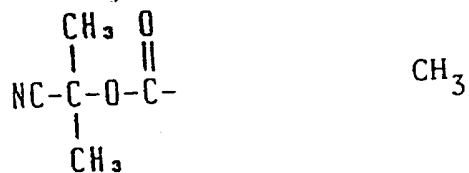
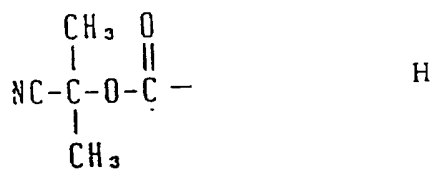
11. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen 1-7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 on vety ja R^2 on metyyli.

12. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen 1-7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 on vety, R^2 on metyyli ja Y on sykloalkyyli.

13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Y on joku ryhmistä (4), (3), (16) ja (2).

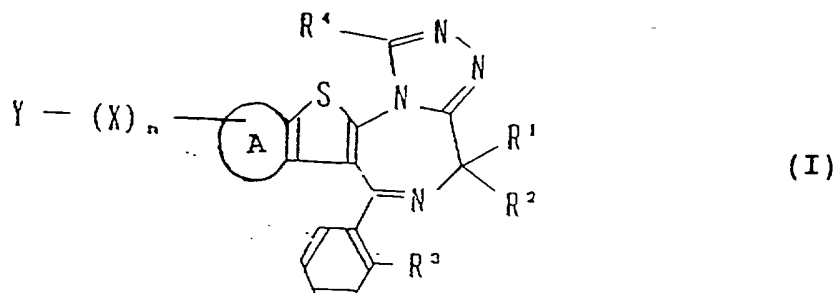
14. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Y on $HC\equiv C-C(CH_3)_2-$.

15. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^3 on kloori, R^1 on vety, R^4 on metyyli, n on 1, ja Y-X- ja R^2 on määritelty jollakin seuraavista yhdistelmistä:

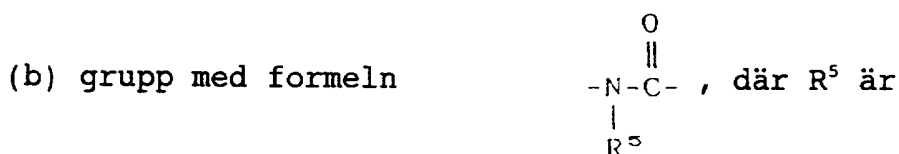


PATENTKRAV

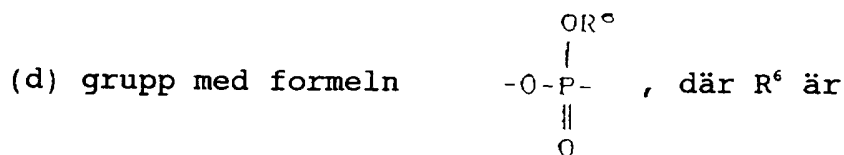
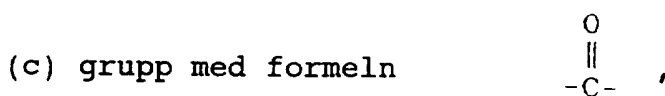
1. Analogimetod för att framställa triatsolo-1,4-diazepinderivat eller dess farmaceutiskt acceptabla salt, enligt följande formel (I)



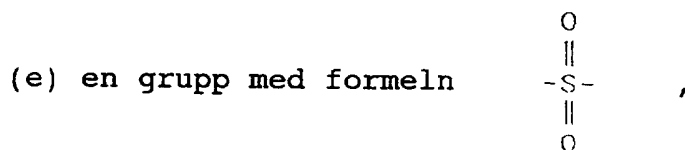
R^1 och R^2 är samma eller olika och är väte eller en lägre alkylgrupp, R^3 är väte eller en halogen, R^4 är väte eller en lägre alkylgrupp, X är:



väte eller en lägre alkylgrupp,



en lägre alkylgrupp),



n är ett heltal 0 eller 1

och Y är:

(1) en cycloalkylgrupp, som kan ha en substituent eller substituenten, (2) cycloalkylalkyl, (3) alkynylgrupp,

(4) grupp med formeln
$$\text{CH}_3-\overset{\text{R}^7}{\underset{\text{CN}}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_r$$
, vari R^7 är

väte eller metyl och r är 0, 1 eller 2,

(5) grupp enligt formeln $\text{NC}-(\text{CH}_2)_p-$, (vari p är ett heltal 1-6),

(6) grupp enligt formeln $\text{A}-(\text{CH}_2)_q-$ där A är en grupp, som valts bland pyridylgrupp, pyranylgrupp och morfolinogrupp och q är helhetstalet 0-6),

(7) alkynylgrupp, som har 1-6 kolatomer, och vari fenylgruppen eller cycloalkylgruppen är förenad med vilken som helst kolatom),

(8) grupp med formeln $\text{NC}-\text{C}_6\text{H}_5-$,

(9) grupp med formeln $\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^9)-\text{SO}_2-\text{B}-$, (i vilken R^8 och R^9 är samma eller olika och är väte, lägre alkylgrupp, pyridylmetylgrupp eller cycloalkylgrupp, eller R^8 och R^9 kan vara förenade med nitrogen för ringformning, och B är fenylengrupp eller lägre alkylengrupp, med 1-3 kolatomer,

(10) grupp med formeln $\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5-$

(11) grupp med formeln $\text{C}_6\text{H}_5-\text{N}-\text{CH}_2-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2-$

(12) grupp med formeln $\text{C}_6\text{H}_5-\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2-$

(13) grupp med formeln $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-$

(14) grupp med formeln $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}=\text{C}-$

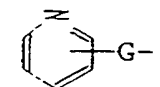
(15) lägre alkylgrupp, eller

(16) cycloalkylalkylengrupp,

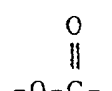
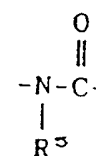

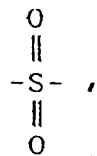
(17)  , vari s är 1 eller 2,(18)  , vari t är 1 eller 2,(19) 

(20) arylalkyl,

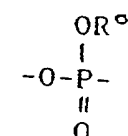
(21) arylalkenyl,

(22)  , vari R¹⁰ är väte ellerfenyl, R¹¹ är väte eller en lägre alkyl, E on alkenylen och u är 0 eller 1, eller(23)  , vari G är alkenylen eller -J-(CH₂)_k,

J är syre eller svavel, k är 0, 1 eller 2, under förutsättning att då X är

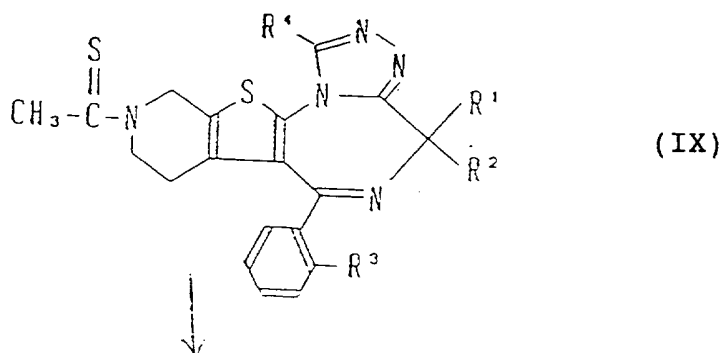
(a)  , (b)  , (c)  eller (e) 

Y är vald ur grupperna (1)-(14) och (16)-(23) och då X är

(d)  , Y är grupp (15) och då n = 0, Y är

enligt grupp (3) en alkynylgrupp,

k ä n n e t e c k n a d av, att:

en tioamidförening enligt den allmänna formeln (IX) hydro-
liseras, för att få en förening enligt formeln (III):

vari substituenterna är samma som föregående,

2)

för att framställa föreningar enligt formeln (I), vari X är en förening enligt formeln

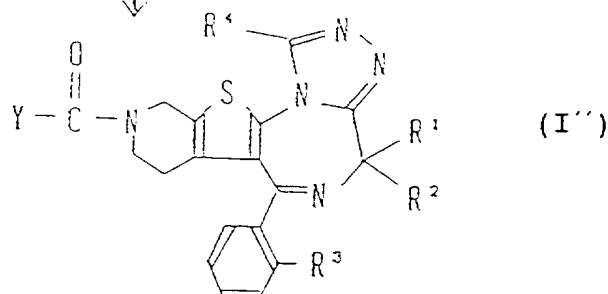
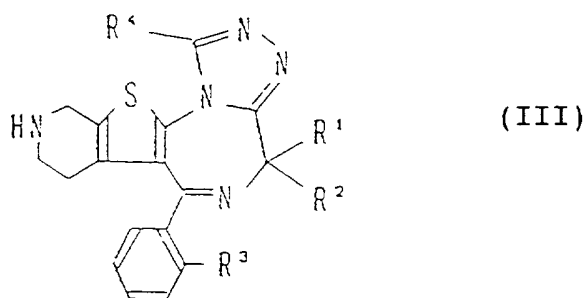


och $n = 1$,

kondenseras karboxylsyra enligt formeln (IV) eller dess reaktiva syraderivat och förening enligt formeln (III), för att framställa en förening enligt formeln (I'')



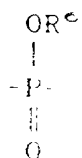
+



vari substituenterna är samma som föregående,

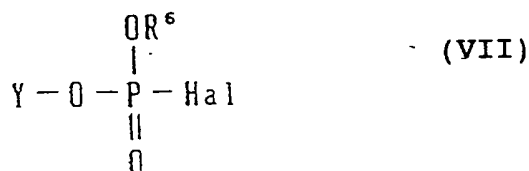
3)

för att framställa föreningar enligt formeln (I), där X är en förening enligt formeln

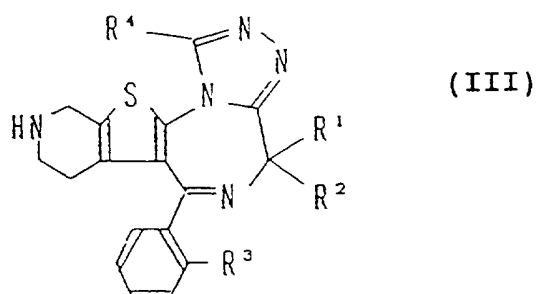


och $n = 1$,

tillåts halogenföreningen enligt den allmänna formeln (VII) och föreningen enligt formeln (III) reagera, för att framställa en förening enligt formeln (I''')

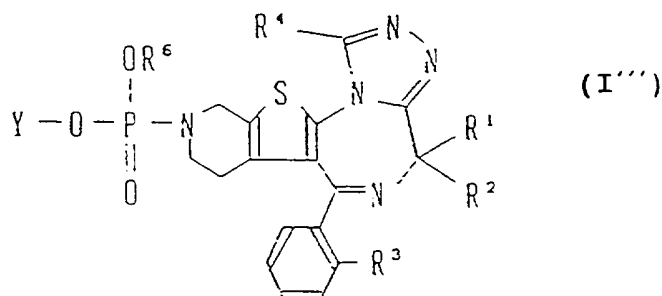


+



(III)

↓



(I''')

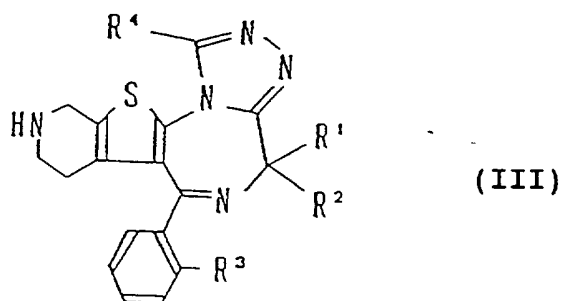
vari substituenterna är samma som föregående och Hal är en halogen,

4)

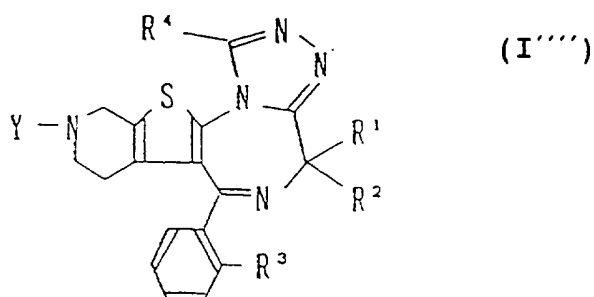
för framställning av en förening enligt formeln (I), vari $n = 0$, tillåts halogenföreningen enligt den allmänna formeln (VIII) reagera med föreningen enligt den allmänna formeln (I-II), för att tillverka en förening enligt formeln (I'''),



+



↓



vari substituenterna är samma som föregående, och Hal är halogen

2. Förfarande enligt krav 1, kä n n e t e c k n a t av, att X är (a), (b) eller (c).
3. Förfarande enligt krav 1, kä n n e t e c k n a t av, att X är (c) -CO-.
4. Förfarande enligt krav 1, kä n n e t e c k n a t av, att Y är någon av grupperna (1) - (16).
5. Förfarande enligt krav 1, kä n n e t e c k n a t av, att X är (c) -CO- och n är 1.
6. Förfarande enligt krav 1, kä n n e t e c k n a t av, att X är (a) -COO- och n är 1.

7. Förfarande enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av, att X är (b) $-NR^5-CO-$ och n är 1.
8. Förfarande enligt vilket som helst tidigare krav 1-7, k ä n n e t e c k n a t av, att Y är en cycloalkyl.
9. Förfarande enligt vilket som helst tidigare krav 1-7, k ä n n e t e c k n a t av, att Y är en cycloalkyl med 3-7 kolatomer.
10. Förfarande enligt vilket som helst tidigare krav 1-7, k ä n n e t e c k n a t av, att Y är en cyclopropyl.
11. Förfarande enligt vilket som helst tidigare krav 1-7, k ä n n e t e c k n a t av, att R^1 är väte och R^2 är metyl.
12. Förfarande enligt vilket som helst enligt tidigare krav 1-7, k ä n n e t e c k n a t av, att R^1 är väte, R^2 är metyl och Y är cycloalkyl.
13. Förfarande enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av, att Y är någon av grupperna (4), (3), (16) och (2).
14. Förfarande enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av, att Y är $HC\equiv C-C(CH_3)_2-$.
15. Förfarande enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av, att R^3 är klor, R^1 är väte, R^4 är metyl, n är 1, och Y-X- och R^2 är definierade enligt någon av följande kombinationer:

