



F I 000112489B



SUOMI – FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 112489 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

15.12.2003

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

C07D 491/056

(21) Patentihakemus - Patentansökning

954066

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

30.08.1995

(24) Alkupäivä - Löpdag

30.08.1995

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

01.03.1996

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

31.08.1994 US 298645 P

28.03.1995 US 412242 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Eli Lilly And Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Anderson,Benjamin Alan, 1644 Catalina Way, Zionsville, IN 46077, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Hansen,Marvin Martin, 6409 Forrest Commons Boulevard, Indianapolis, IN 46227, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Vicenzi,Jeffrey Thomas, 49 Timber Lane, Brownsburg, IN 46112, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 •Varie,David Lee, 5363 Mohican Road, Indianapolis, IN 46220, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

5 •Zmijewski,Jr., Milton Joseph, 10152 Partridge Place, Carmel, IN 46033, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

6 •Groleau,Edward Grant, 1025 West 78th Street, Indianapolis, IN 46260, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab

Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

(R)-7-asetyyli-5-(4-aminofenyyli)-8,9-dihydro-8-metyyli-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]bentsodiatsepiinin kiteinen muoto
Kristallin form av (R)-7-acetyl-5-(4-aminofenyl)-8,9-dihydro-8-metyl-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]bensodiazepin

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI 102611 B

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

(R)-7-asetyyli-5-(4-aminofenyyli)-8,9-dihydro-8-metyyli-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]bentsodiatsepiinin fyysinen olomuoto, jonka d-etäisyydet ovat röntgensädetäipumakuvassa 12,78, 9,48, 8,99, 8,64, 8,23, 6,39, 6,27, 5,73, 4,01 ja 3,96 Å. Yhdiste on käyttökelpoinen AMPA-antagonistina.

Uppfinningen avser (R)-7-acetyl-5-(4-aminofenyl)-8,9-dihydro-8-metyl-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepins fysikaliska form, vars röntgendiffractions seriens d-värden är 12,78, 9,48, 8,99, 8,64, 8,23, 6,39, 6,27, 5,73, 4,01 och 3,96 Å. Föreningen är användbar som AMPA-antagonist.

(R)-7-asetyyli-5-(4-aminofenyyli)-8,9-dihydro-8-metyyli-7H-1,3-dioksolo[4,5-h][2,3]bentsodiatsepiinin kiteinen muoto

5 Tämä keksintö koskee dihydro-2,3-bentsodiatsepiini-johdannaisen uutta fysikaalista muotoa, joka on käyttökelpoinen lääkkeenä hoidettaessa hermostollisia häiriöitä.

EP-patenttihakemusjulkaisussa A1-0 492 485 tuodaan esille yhdiste 1-(4-aminofenyyli)-3-asetyyli-4-metyyli-10 7,8-metyleenidioksi-3,4-dihydro-5H-2,3-bentsodiatsepiini. Yhdiste on tehokas ja selektiivinen eksitatorisen aminohapporeseptorin (AMPA) antagonistiksi, ja uskotaan, että sen avulla voidaan hoitaa erilaisia neurologisia häiriöitä. Tämän yhdisteen R-enantiomeeri, johon tästä eteenpäin vii-15 tataan (R)-7-asetyyli-5-(4-aminofenyyli)-8,9-dihydro-8-metyyli-7H-1,3-dioksolo[4,5-h][2,3]bentsodiatsepiinina, on tehokkain enantiomeeri.

Esillä olevan keksinnön avulla saadaan (R)-7-asetyyli-5-(4-aminofenyyli)-8,9-dihydro-8-metyyli-7H-1,3-20 dioksolo[4,5-h][2,3]bentsodiatsepiinin fysikaalinen muoto, jonka röntgensädejauhetaipumakuvassa d-etäisyydet ovat 12,78, 9,48, 8,99, 8,64, 8,23, 6,39, 6,27, 5,73, 4,01 ja 3,96 Å. Keksintö antaa käyttöön myös menetelmän tämän muodon valmistamiseksi, sitä sisältäviä lääkekoostumuksia se-25 kä sen käyttöön.

On havaittu, että (R)-7-asetyyli-5-(4-aminofenyyli)-8,9-dihydro-8-metyyli-7H-1,3-dioksolo[4,5-h][2,3]bentsodiatsepiini on polymorfinen.

Ensimmäisen löydetyin (R)-7-asetyyli-5-(4-aminofenyyli)-8,9-dihydro-8-metyyli-7H-1,3-dioksolo[4,5-h][2,3]-30 bentsodiatsepiinin fysikaalisen muodon sulamispiste oli noin 168 - 172 °C ja sen röntgensädejauhetaipumakuvassa ominaiset d-etäisyydet olivat 6,57 ja 5,24 Å. Tähän fysikaaliseen muotoon viitataan tästä eteenpäin muotona I. Si-35 tä on valmistettu pelkistämällä (R)-7-asetyyli-8,9-di-

hydro-8-metyyli-5-(4-nitrofenyyli)-7H-1,3-dioksolo[4,5-h]-
[2,3]bentsodiatsepiinia etanolissa käyttäen vetyä ja katalyyttinä palladioitua hiiltä, sen jälkeen poistamalla katalyytti suodattamalla, haihduttamalla etanoli pois, kuumentamalla jäännöstä 5,7 tilavuudessa 1:1 vesi/etanolia palautusjäähdytyslämpötilassa, ja sen jälkeen antamalla syntyneen liuoksen jäähtyä.

Yllättäen muuntelemalla menetelmää, jota on käytetty muodon I valmistamiseksi, käyttäen ammoniumformiaattia ja palladioitua hiiltä vedyn ja palladioidun hiilen sijaan saatiin (R)-7-asetyyli-5-(4-aminofenyyli)-8,9-dihydro-8-metyyli-7H-1,3-dioksolo[4,5-h][2,3]bentsodiatsepiinin uusi fysikaalinen muoto, johon tästä eteenpäin viitataan muotona II. Siten muoto II on valmistettu pelkistämällä (R)-7-asetyyli-8,9-dihydro-8-metyyli-5-(4-nitrofenyyli)-7H-1,3-dioksolo[4,5-h][2,3]bentsodiatsepiini etanolissa käyttäen ammoniumformiaattia ja palladioitua hiiltä katalyyttinä, sen jälkeen poistamalla katalyytti suodattamalla, haihduttamalla etanoli, kuumentamalla jäännöstä 6 tilavuudessa 1:1 vesi/etanolia palautusjäähdytyslämpötilassa ja antamalla syntyneen liuoksen jäähtyä. Muodolla II on todettu olevan röntgensäteijauhetaipumakuvassa ominaiset d-etäisyydet arvoissa 13,12 ja 5,01 Å.

Muuntelemalla menetelmää, jota on käytetty muodon II valmistamiseksi, käyttäen kaliumformiaattia ja palladioitua hiiltä ammoniumformiaatin ja palladioidun hiilen sijaan, saadaan yllättäen jälleen toinen fysikaalinen muoto, johon viitataan tästä eteenpäin muotona III. Siten muoto III on valmistettu pelkistämällä (R)-7-asetyyli-8,9-dihydro-8-metyyli-5-(4-nitrofenyyli)-7H-1,3-dioksolo[4,5-h][2,3]bentsodiatsepiini etanolissa käyttäen kaliumformiaattia ja palladioitua hiiltä katalyyttinä, poistamalla sitten katalyytti suodattamalla, haihduttamalla etanoli, kuumentamalla jäännöstä 6 tilavuudessa 1:1 vesi/etanolia palautusjäähdytyslämpötilassa, ja antamalla syntyneen liuok-

sen jäähtyä. Muodon III ominaiset d-etäisyydet on röntgen-sädejauhetaipumakuvassa todettu seuraaviksi: 10,61, 8,83, 6,78, 5,83, 4,13 ja 3,74 Å

Yllättäen on löydetty vielä yksi fysikaalinen muoto, johon tästä eteenpäin viitataan muotona IV. Tämän muodon havaittiin alunperin muodostuneen sen jälkeen, kun muotoa II oli kuumennettu. Sen jälkeen havaittiin, että muotoa IV voidaan valmistaa suoraan muuntelemalla menetelmää, jota on käytetty muodon III valmistamiseksi, erityisesti lisäämällä kiteytysvaiheessa käytetyn vesi/etanolin tilavuussuhdetta. Siten muoto IV on valmistettu pelkistämällä (R)-7-asetyyli-8,9-dihydro-8-metyyli-5-(4-nitrofenyyli)-7H-1,3-dioksolo[4,5-h][2,3]bentsodiatsepiini etanolissa käyttäen kaliumformiaattia ja palladioitua hiiltä katalyyttinä, sitten katalyytti on poistettu suodattamalla, etanoli on haihdutettu, jäännöstä on kuumennettu 8 tilavuudessa 5:3 vesi/etanolia tai 7 tilavuudessa 4:3 vesi/etanolia palautusjäähdytyslämpötilassa, valinnaisesti ympäällä muodon IV kiteillä 70 - 80 °C:ssa, ja syntyneen seoksen on annettu jäähtyä. Muodolla IV on todettu olevan röntgensädejauhetaipumakuvassa seuraavat ominaiset d-etäisyydet 12,78, 9,48, 8,99, 8,64, 8,23, 6,39, 6,27, 5,73, 4,01 ja 3,96 Å. Tämä fysikaalinen olomuoto on yksi esillä olevan keksinnön kohteista.

Muodolla I on todettu olevan useita epäedullisia ominaisuuksia. Erityisesti sen on todettu kiteytyvän paksumana suspensionana, jota on vaikea sekoittaa ja siirtää. Suodatusaika on todettu liian pitkäksi suuressa mittakavassa tapahtuvaan tuotantoon, ja määrän suodoskakun kuivamisaika on myös pitkä. Edelleen muoto I on todettu termisesti pysymättömäksi, ja sen on todettu muuttuvan muodoksi IV, tai satunnaisesti edelleen toiseksi fysikaaliseksi muodoksi, johon tästä eteenpäin viitataan muotona V. Muodon V röntgensädejauhetaipumakuvan ominaisiksi d-etäisyyksiksi on todettu 6,12, 5,94 ja 5,48 Å. Muodolla V il-

menee monifaasisiirtymiä differentiaalipyyhkäisykalorimet-
rissä.

Muodon II on todettu kiteytyvän sekoitettavissa
olevana suspensiona, joka voidaan helposti suodattaa. Sen
5 on kuitenkin todettu kuivuvan hitaasti ja pysyvän kitey-
tysliuottimessa. Muodon I tapaan sen on todettu olevan
termisesti pysymätön muuttuen samalla tavoin muodoksi IV.

Muodon III on todettu kiteytyvän sekoitettavissa
olevana suspensiona, joka voidaan suodattaa ja kuivattaa
10 helposti. Sen on lisäksi todettu olevan termisesti pysyvä.

Muodon IV on todettu kiteytyvän sekoitettavissa
olevana suspensiona, joka voidaan helposti suodattaa ja
kuivattaa. Muodon III tapaan sen on todettu olevan termi-
sesti pysyvä.

15 Kukin muodoista I, II, III, IV ja V on karakteri-
soitu röntgensädediffraktion, ^{13}C :n kiinteän olomuodon
NMR-spektroskopian ja differentiaalipyyhkäisykalorimetrin
avulla. Käytetyt menetelmät sekä fysikaaliset ominaisuu-
det, jotka on määritetty kunkin muodon näytteille, ane-
20 taan alla yhdessä (ainoastaan muodoille III ja IV) diffe-
rentiaalipyyhkäisykalorimetrillä saatujen yleisten rajojen
kanssa, jotka rajat on saatu erilaisia näytteitä käyttäen.

Röntgensädetaipumakuvat (XRD) saatiin Siemens
D5000 röntgensädediffraktometrillä, joka oli varustettu Cu
25 $K\alpha$ ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$) -lähteellä, jossa putken jännite oli 50
KV ja 40 mA. Tiedot otettiin talteen Kevex-puoli-
johdeilmalmaisimella. Jokainen näyte pyyhkäisykartoitettiin
välillä 4 ja $35^\circ 2\theta$ asteittain $0,03^\circ$:n välein, ja maksimi-
pyyhkäisyseisäisyys oli 2 s/aste .

30 Differentiaalipyyhkäisykalorimetrimittaukset (DSC)
suoritettiin Seiko-differentiaalipyyhkäisykalorimetrillä.
Näytteitä ($2 - 5 \text{ mg}$), jotka oli suljettu alumiiniastioi-
hin, kuumennettiin ympäristön lämpötilasta (25°C) vähin-
tään 200°C :seen nopeudella 10°C/min .

¹³C-ristipolarisaatio/maagisen kulman pyörimis- (CP/MAS) -NMR-spektrit saatiin käyttäen Varian Unity 400 MHz -spektrometriä käyttäen hiilitaajuutta, joka oli 100,577 MHz, ja spektrometri oli varustettu täydellisin kuiva-ainelisälaittein ja Varian 5 tai 7 mm:n VT CP/MAS -koettimeilla. Tyypilliset mittaolosuhteet olivat seuraavat: 90 (asteen) protoni-radiotaajuuspulssi 5,0 ms, kontaktiaika 1 - 2 ms, pulssintoisto-aika 5 s, MAS-taajuus 7 kHz, spektrileveys 50 kHz ja palautusmisaika 50 ms. Kemiallisia siirtymiä verrattiin heksametyylibentseenin CH₃-ryhmään (delta = 17,3 ppm) korvaamalla näyte.

Muoto I

DSC: Suurin lämmön sitoutuminen 171,5 °C:ssa; vähäisempi lämmön sitoutuminen 207,4 °C:ssa.

15

XRD:

	Etäisyys, d (Å)	Suht. intensiteetti
	17,30	100
	12,28	34
	7,76	71
	6,57	37
20	5,24	35
	4,81	94
	4,34	30
	4,21	29
	4,09	19
	3,98	14
	3,62	18
25	2,85	12

Muoto II

DSC: Lämmön sitoutuminen 85,2 °C:ssa, lämmön vapautuminen 91,4 °C:ssa, lämmön sitoutuminen 192,3 °C:ssa.

XRD:

	Etäisyys, d (Å)	Suht. intensiteetti
30	13,12	100
	9,72	23
	6,73	37
	6,61	60
	5,25	28
	5,01	94
35	4,89	70
	4,75	41
	4,24	28
	3,74	25

Muoto III

DSC: Lämmön sitoutuminen 194,7 °C:ssa tälle näytteelle. Muilla näytteillä ilmeni lämmön sitoutumista lämpötilavälillä 192 - 195 °C.

	XRD:	
	Etäisyys, d (Å)	Suht. intensiteetti
5	10,61	78
	8,83	73
	8,33	15
	7,85	9
	6,78	100
10	5,83	17
	5,68	6
	5,31	25
	5,11	68
	4,94	62
	4,78	20
	4,55	5
15	4,41	25
	4,13	71
	4,07	19
	3,90	24
	3,74	40
	3,53	16
	3,42	18
	3,37	26
20	3,28	11
	3,21	30
	3,02	5
	2,85	7
	2,78	6

Muoto IV

25 DSC: Lämmön sitoutuminen 203,2 °C:ssa tälle näytteelle. Muilla näytteillä ilmeni lämmön sitoutumista lämpötilavälillä 201 - 207 °C.

XRD:

	Etäisyys, d (Å)	Suht. intensiteetti
	12,78	100
	9,48	29
	8,99	17
5	8,64	23
	8,23	59
	6,53	58
	6,39	13
	6,27	20
	5,73	33
	5,37	44
10	5,22	14
	5,18	11
	5,10	15
	4,95	32
	4,89	61
	4,75	12
	4,56	10
	4,41	29
15	4,32	20
	4,01	53
	3,96	35
	3,77	22
	3,59	31
	3,39	15
	3,11	19
20		

Muoto V

DSC: Lämmön sitoutuminen 170,6 °C:ssa, lämmön vapautuminen 177,3 °C:ssa, lämmön sitoutuminen 206,2 °C:ssa.

XRD:

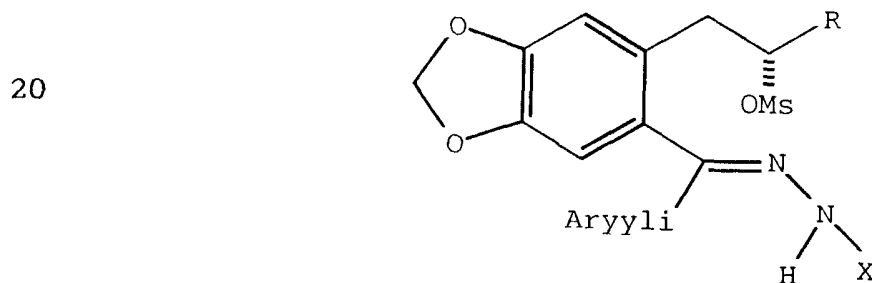
	Etäisyys, d (Å)	Suht. intensiteetti
25	17,37	51
	12,29	21
	7,75	29
	6,79	32
	6,12	13
	5,94	14
30	5,48	15
	5,34	24
	4,89	82
	4,33	100
	4,26	50
	4,08	34
	4,02	20
35	3,65	21
	2,86	13

Taulukko I. Liuoksen ja kiinteän olomuodon ^{13}C -NMR:n kemialliset siirtymätiedot

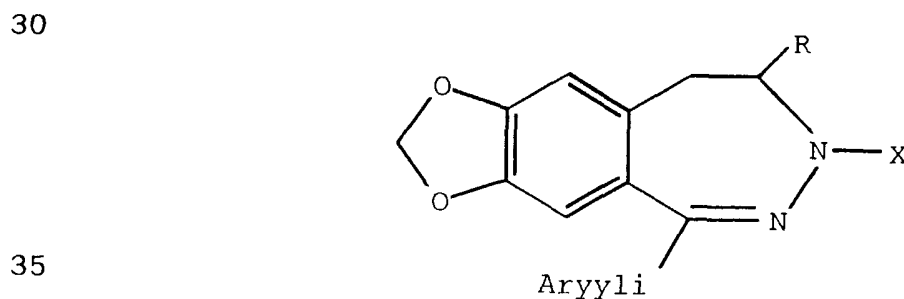
	Muoto I	Muoto II	Muoto III	Muoto IV	Muoto V
5	176,4	173,7	175,4	174,1,176,3	175,3
	128,6	126,9	126,3	127,5,129,4	148,5
	115,9	150,4	109,4	114,1	149,4
	148,9	147,6	116,1	116,3	146,7
	146,3	134,5	149,9	148,0,150,2	135,4
	136,4	123,3	146,0	146,4	136,7
	123,9	129,2	135,9	136,1	151,1
	131,7	135,8	124,3	124,7	154,3
	154,5	152,1	129,1	131,2,133,6	155,1
	10	168,4	170,7	132,8	152,7
22,2		22,2	153,5	167,7,169,7	167,2
18,6		18,3	171,4	23,2,23,7	20,6
			24,3	18,5,19,2	19,1
			19,4		17,4

Toisen näkökohdan mukaan esillä olevan keksinnön avulla saadaan menetelmä muodon IV valmistamiseksi, ja siinä

a) saatetaan yhdiste, jonka kaava on



jossa Ms on metaanisulfonyyli, R on metyyli, X on asetyyli ja aryyli on p-nitrofenyyli, reagoimaan kaustisen soodan kanssa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on I



jossa R on metyyli, X on asetyyli ja aryyli on p-nitrofenyyli;

b) pelkistetään kaavan I mukaisen yhdisteen p-nitrofenyyli-ryhmä aniliini-ryhmäksi käyttäen kaliumformiaattia, palladiumin tai puuhiilen toimiessa katalyyttinä, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on I, jossa aryyli on p-aminofenyyli; ja

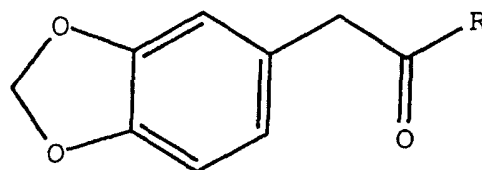
c) kiteytetään yhdiste, jonka kaava on I, jossa aryyli on p-aminofenyyli, seoksesta, jossa on vettä ja etanolia ja jossa veden tilavuus suhteessa etanoliin on vähintään 1,1/1,10.

Menetelmän (a)-vaihe suoritetaan tarkoituksenmukaisesti lämpötilassa, joka on suuruusluokkaa 0 - 100 °C. Sopivia liuottimia ovat alkanolit, kuten metanoli tai etanoli, sekä eetterit, kuten tetrahydrofuraani.

Vaiheessa (C) vesitilavuuksien suhde etanolitilavuuteen on edullisesti suuruusluokkaa 1,15 - 2,0, edullisemmin 1,2 - 1,8 tilavuutta.

Yhdiste, jonka yleinen kaava on VII, voidaan valmistaa monivaiheisella menetelmällä lähtien metyleenidioksisifenyyliketonijohdannaisesta. Menetelmä käsittää seuraavat vaiheet:

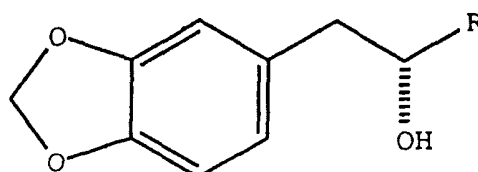
a) hankitaan yhdistettä, jonka kaava on:



(II)

25 jossa R on metyyli;

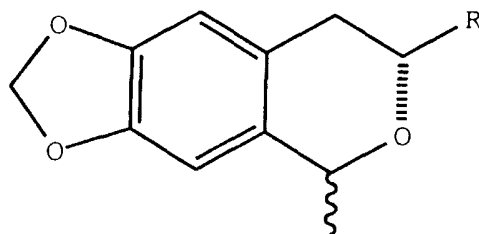
b) asymmetrisesti pelkistetään yhdiste, jonka kaava on II, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on:



(III)

c) saatetaan kaavan III mukainen yhdiste reagoimaan kaavan aryyli.CHO mukaisen p-nitrobentsaldehydin kanssa, jolloin saadaan samanvärinen yhdiste, jonka kaava on:

5



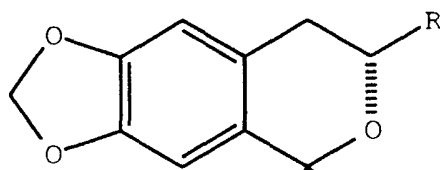
Aryyli

10

(IV)

d) saatetaan kaavan IV mukainen yhdiste reagoimaan hapettimen kanssa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on:

15



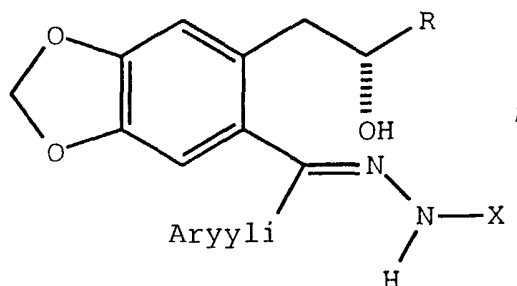
Aryyli

20

(V)

e) saatetaan kaavan V mukainen yhdiste reagoimaan etikkahappohydratsidin kanssa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on:

25



Aryyli

30

(VI)

f) saatetaan kaavan VI mukainen yhdiste reagoimaan metaanisulfonyylikloridin ja tertiaarisen amiinin kanssa, jolloin muodostuu yhdiste, jonka kaava on VII.

35

Edullisessa menetelmässä ketoni pelkistetään kiraalisesti aikaisessa vaiheessa alkoholiksi. Substituentit lisätään monivaiheisessa menetelmässä bentsofuusioidun pyraanirenkaan sulkemiseksi ennen hydratsiinireagenssin liittämistä avoimeen renkaaseen ja tarvittavien typpikomponenttien lisäämistä. Lopuksi sekundaarinen rengas suljetaan lisäämällä vahvaa emästä, ja yhdiste pelkistetään, jolloin muodostuu haluttu yhdiste.

Edullisimmin kiraalinen pelkistysvaihe on aloitusvaihe syntetisoitaessa kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ketoneista. Kiraalinen pelkistys voidaan suorittaa erityisiä kemikaaleja käyttäen tai, edullisesti, käyttäen edempänä esille tuotuja biologisia aineita. Stereokemian luominen varhaisessa vaiheessa menetelmää on edullista ja sen vuoksi on mahdollista suorittaa myöhemmät vaiheet enantiomeerisesti suhteellisen puhtaalla materiaalilla. Tämä lisää sekä suorituskykyä että enantiomeeristä puhtautta.

Menetelmän ensimmäisessä vaiheessa 3,4-metyleenidioksisifyyliasetoni pelkistetään kiraalisesti, jolloin saadaan käytännöllisesti katsoen enantiomeerisesti puhdasta 1,2-metyleenidioksisibentseenin alkoholijohdosta. Edullisesti muodostettu enantiomeeri on alkoholin S- tai (+)-stereoisomeeri.

Vaihtoehtoisesti aloitusvaiheena voi olla 1,2-metyleenidioksisibentseenin halogeenijohdoksen ja enantiomeerisesti rikastetun epoksidin yhdistäminen. Näin saadaan lisäksi erittäin enantiomeerisesti rikastettua 1,2-metyleenidioksisibentseenin alkoholijohdosta.

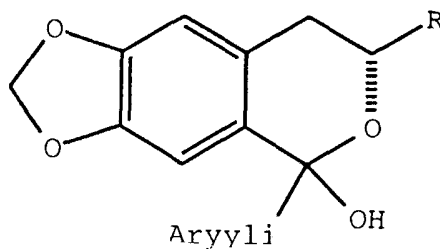
Kiraalisen pelkistyksen aloitusvaiheen suorittamiseksi käytettävä materiaali voi olla joko kemiallista tai edullisesti biologista. Biologisten aineiden tapauksessa edullisia aineita ovat pelkistävät entsyymit, edullisimmin hiivat, jotka on saatu *Zygosaccharomyces*-ryhmästä. Muita biologisia aineita, joita voidaan käyttää, ovat: *Pichia fermentans*, *Endomycopsis fibuligera*, *Mematospora coryli*,

Saccharomyces sp., *Candida famata*, *Saccharomyces pastorianus*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces uvarum*, *Candida utilis*, *Saccharomyces globosus*, *Kluuveromyces dobzhansk*, *Kluuveromyces lactis*, *Candida albicans*, leivinhii-
 5 va, *Zygosaccharomyces rouxii*, *Lactobacillus acidophilus*,
Aureobasidium pullulans, *Mortierella isabellina*, *Rhizopus oryzae*, *Kloeckeva javanica*, *Hanseniaspora valbyensis*, *Octosporomyces octospori*, *Candida guilliermondi*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Torulopsis taboadae*,
 10 *Torulopsis ethanolitolerans*, *Torulopsis ptarmiganii*, *Torulopsis sonorensis*, *Trigonopsis variabilis*, *Torulopsis enokii*, *Torulopsis metanoothermo*, SAF-kuivahiiva, inakt. tuh-
 kamaahiiva, *Candida boidinii*, *Candida blankii* ja Red Star-
 -hiiva.

15 Aloitusvaiheessa muodostettu, haluttu välituote on alkoholilla substituoitu 1,2-metyleenidioksibentseenianalogi, ja edullisin analogi koostuu (S)- α -metyyli-1,3-bentsodioksoli-5-etanolista.

Halutulle välituoteyhdisteelle, joka on muodostettu
 20 ensimmäisessä vaiheessa, suoritetaan sitten Pictet-Spengler-reaktio, joka mahdollistaa bentsodiatsepiinin hiilirakenteiden yhtenemisfuusion. Edullinen valittu reagenssi on p-nitrobentsaldehydi, joskin muita asiantuntijoille tuttuja reagensseja, kuten asetaaleja, voidaan käyttää.
 25 Edulliset välituotteet ovat dihydrobentsopyraaneja, joista edullisin yhdiste on 7,8-dihydro-7-metyyli-5-(4-nitrofenyyli)-5H-1,3-dioksolobentso[b]pyraani.

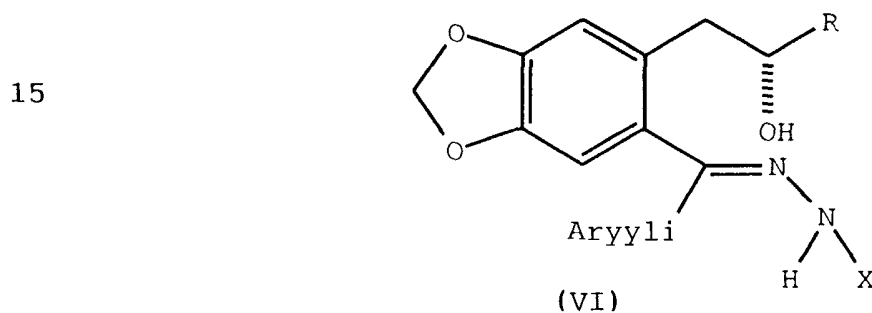
Dihydrobentsopyraanianalogi hapetetaan sitten C5-
 asemasta, jolloin saadaan hemiketaalijohdannainen, jonka
 30 yleinen kaava on



(V)

Edullisia hapettimia ovat kaliumpermanganaatti, DDQ (2,3-dikloori-5,6-disyano-1,4-bentsokinoni) tai muut hapettimet, ja edullisin aine on natriumhydroksidi-ilma-yhdistelmä.

5 C5-hemiketaali saatetaan sitten reagoimaan etikkahappohydratsidin kanssa hapon läsnä ollessa hydratsonivä-
lituotteen muodostamiseksi. Tässä vaiheessa bentsopyraani-
10 rengas avataan, jotta hydratsonikomponentti saadaan lii-
tettyä C5-hiileen. Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukai-
sesti palautusjäähdytyslämpötilassa kiehuvaessa aromaatti-
sessa tai proottisessa liuottimessa, ja hydratsonilla on
seuraava yleinen kaava:

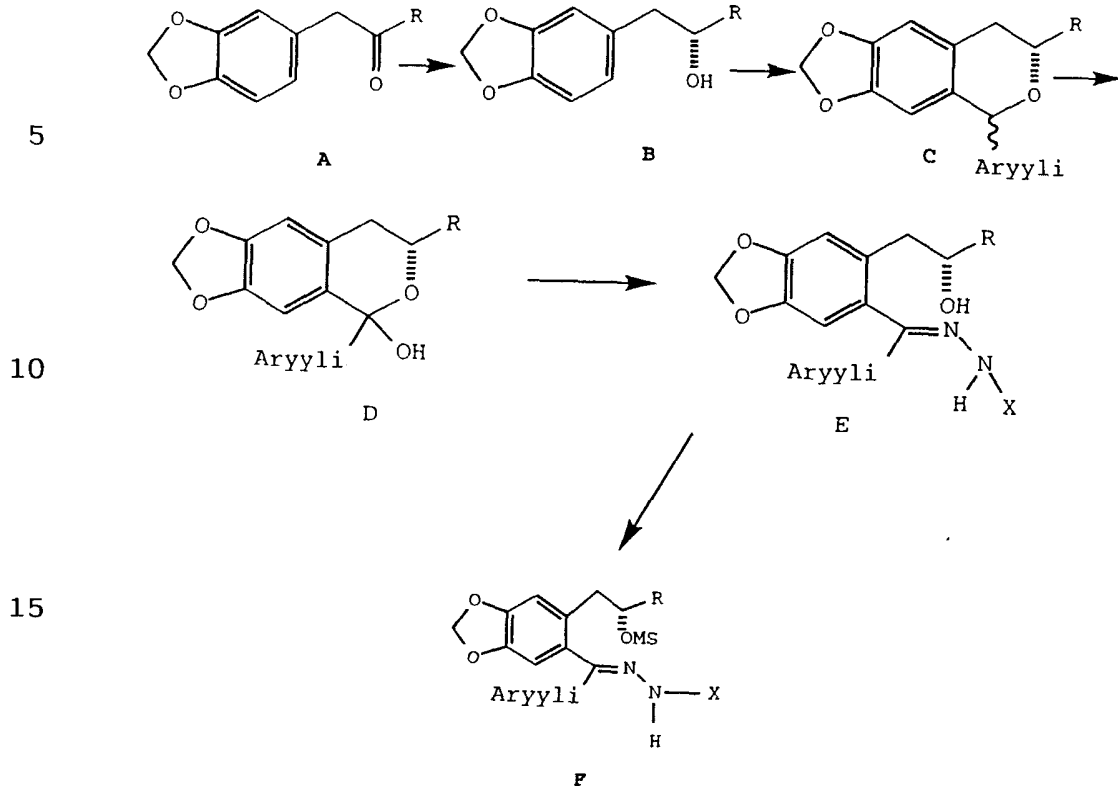


20

jossa R on CH₃, X on asetyyli ja aryyli on p-nitrofenyyli.

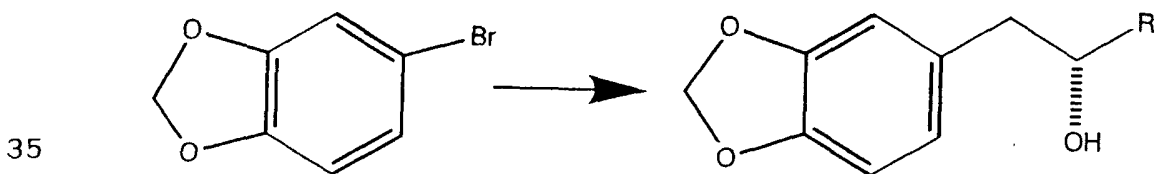
Menetelmä voidaan esittää lyhyesti seuraavan reaktionkulkukaavion mukaisesti.

Kaavio (I)



Kaaviossa (I) menetelmän aloitusvaihe käsittää biologisten aineiden lisäyksen, edullisimmin lisättävä aine on *Zygosaccharomyces rouxii*, jotta ketoni saadaan pelkistettyä halutuksi alkoholiksi. Reaktioseokseen voidaan lisätä sopiva määrä adsorbenttiharssia, kuten seuraavia hartseja: AD-7, XAD-7, HP2MGL (ristisidoksellisia polymetakrylaatteja Rohm & Haasilta), HP20 (polystyreeni) tai SP207 (bromattu polystyreeni Mitsubishiltä), joka estää organismia kuolemasta sekä adsorboi muodostuvaa alkoholia. Muita samanlaisia hartseja voidaan myös käyttää.

Kaavio II



Kaaviossa (II) menetelmän aloitusvaiheessa aryylihalogenidijohdannainen, kuten 4-bromi-1,2-(metyleenidioksi)bentseeni, saatetaan reagoimaan alkalimetallihiilivedyn (sek-butyyllilitium on edullinen) ja enantiomeerisesti puhtaan epoksidin kanssa. Vaihtoehtoisesti aryylihalogenidi voidaan ensin muuttaa Grignardin reagenssiksi saattamalla se reagoimaan magnesiumin kanssa, ja saattaa se sitten reagoimaan enantiomeerisesti puhtaan epoksidin kanssa kupari(I)oksidikatalyytin läsnä ollessa. (S)-(-)-propyleenioksidi on edullinen. Sekä kaaviossa (I) että (II) tarkoituksena on saada bentsodiatsepiinirenkaan C8-atomin stereokemia luoduksi niin varhaisessa vaiheessa kuin mahdollista. Tämän on havaittu onnistuvan kummassakin kaaviossa, ja niissä on muodostunut enantiomeerisesti rikastettuja (ee) alkoholeja, joiden puhtausaste on 98 %.

(R)-7-asetyyli-5-(4-aminofenyyli)-8,9-dihydro-8-metyyli-7H-1,3-dioksolo[4,5-h][2,3]bentsodiatsepiinin tiedetään olevan selektiivinen antagonistti AMPA-reseptorille. Edelleen toisen kohteen mukaisesti esillä oleva keksintö käsittää muodon IV käytön valmistettaessa lääkeainetta, joka salpaa AMPA-reseptoreja nisäkkäissä, jotka ovat tällaisen hoidon tarpeessa.

Useiden fysiologisten toimintojen on todettu olevan alttiita vaikutukselle, jonka aiheuttaa liiallinen tai epäsopiva eksitatorisen aminohappohermovälityksen ärsytys. (R)-7-asetyyli-5-(4-aminofenyyli)-8,9-dihydro-8-metyyli-7H-1,3-dioksolo[4,5-h][2,3]bentsodiatsepiinilla uskotaan olevan kyky hoitaa nisäkkäiden erilaisia hermostollisia häiriöitä, joihin liittyy tällainen tila, ja niitä ovat akuutit hermostolliset häiriöt, kuten sydämen ohitusleikkauksen ja elinsiirron jälkeiset aivojen vajaatoiminnat, halvaus, aivojen verettömyys, selkäydinvamma, päävamma, sikiön happivaje, sydänpysähdys ja hypoglykeeminen hermoaurio. Yhdisteellä uskotaan olevan kyky hoitaa erilaisia kroonisia hermostollisia häiriöitä, kuten Alzheimerin tau-

tia, Huntingtonin tautia, amyotrofista lateraalisklerosia, AIDS:n aiheuttamaa dementiaa, silmävauriota ja verkkokalvosairautta sekä idiopaattista ja lääkkeen aiheuttamaa Parkinsonin tautia. Esillä oleva keksintö koskee myös
5 muodon IV käyttöä valmistettaessa lääkeainetta näiden häiriöiden hoitamiseksi.

Yhdisteellä uskotaan olevan myös kyky hoitaa erilaisia muita nisäkkäiden hermostollisia häiriöitä, joihin liittyy glutamaattivajaatoimintaa, kuten lihasspasmeja,
10 kouristuksia, migreenipäänsärkyjä, virtsanpidätyskyvyttömyyttä, huumeiden sietokykyä ja huumeista vierottamista, tuskaisuutta, pahoinvointia, aivopöhöä, kroonista kipua ja sairautta, johon liittyy liikkeiden hidas suoritus. Yhdiste on myös käyttökelpoinen kipulääkkeenä. Siten esillä
15 oleva keksintö käsittää myös muodon IV käytön valmistettaessa lääketta näiden häiriöiden hoitamiseksi.

Termillä "tehokas määrä" käytetään tässä tarkoittamaan sitä määrää muotoa IV, joka pystyy salpaamaan AMPA-eksitatorisen aminohapporeseptorin. Tämän keksinnön mukaisesti annosteltava nimenomainen annos riippuu luonnollisesti tapaukseen liittyvistä olosuhteista, kuten annettavasta yhdisteestä, antotavasta, hoidettavasta tilasta ja vastaavista tekijöistä. Muoto voidaan antaa monin eri tavoin, kuten suun kautta, peräsuoleen, ihon kautta, ihon
20 alle, suonensisäisesti, lihakseen tai nenän kautta. Vaihtoehtoisesti muoto voidaan antaa jatkuvana infuusiona. Tyypillinen päivittäinen annos voi sisältää noin 0,01 - 30 mg/kg tämän keksinnön vaikuttavaa yhdistettä. Edulliset päivittäiset annokset ovat noin 0,05 - 24 mg/kg, edullisemmin noin 0,1 - 20 mg/kg.
30

Muoto IV annostellaan yleensä potilaille lääkekoostumuksena. Esillä olevan keksinnön toisen kohteen mukaisesti keksinnön avulla saadaan lääkekoostumus, joka koostuu muodosta IV ja farmaseuttisesti hyväksyttävästä laimentimesta tai kantaja-aineesta.
35

Valmistettaessa esillä olevan keksinnön mukaisia koostumuksia vaikuttava aineosa sekoitetaan tavallisesti kantaja-aineen kanssa tai laimennetaan kantaja-aineella, tai suljetaan kantaja-aineen sisään, joka kantaja-aine voi
5 olla kapselin, annospussin, paperin tai muun säiliön muodossa. Kun kantaja-aine toimii laimentimena, se voi olla kiinteää, puolikiinteää tai nestemäistä ainetta, joka toimii
10 vehikkelinä, apuaineena tai väliaineena vaikuttavalle aineosalle. Koostumus voi olla esimerkiksi tablettien, pillereiden, jauheiden, pastillien, annospussien, kapselien, suspensioiden, aerosolien, pehmeiden ja kovien
15 gelatiinikapseleiden ja steriilien pakattujen jauheiden muodossa.

Joinakin esimerkkeinä sopivista kantaja-aineista, apuaineista ja laimentimista ovat laktoosi, dekstroosi, sakkaroosi, sorbitoli, mannitoli, tärkkelykset, kumi, akaasia, kalsiumfosfaatti, alginaatit, tragantti, gelatiini, kalsiumsilikaatti, mikrokiteinen selluloosa, polyvinyyli-
20 nyylipyrrolidoni, selluloosa, metyyli-selluloosa, metyyli- ja propyylihydroksibentsoaatit, talkki, magnesiumstearaatti ja mineraaliöljy. Formulaatioissa voi lisäksi olla liu-
kuaineita, kostutusaineita, emulgaattoreita ja suspensointiaineita, säilytysaineita, makeutusaineita tai makuaineita. Keksinnön koostumukset voidaan formuloida siten, että
25 saadaan aikaan nopea, pitkitetty tai viivästetty vaikuttavan aineosan vapautuminen potilaalle annostelun jälkeen käyttäen farmasian teknologiassa hyvin tunnettuja menetelmiä.

Koostumukset formuloidaan edullisesti yksikkölääkemuotoon siten, että kukin lääkekuoto sisältää noin 5 -
30 5 000 mg, edullisemmin noin 25 - 3 000 mg, vaikuttavaa aineosaa. Edullisin lääkekuoto sisältää noin 100 - 2 000 mg vaikuttavaa aineosaa. Termillä "yksikkölääkekuoto" tarkoitetaan fyysisesti erillistä yksikköä, joka soveltuu yhden-
35 mukaisiin annosteluihin ihmisille ja muille nisäkkäille,

ja kukin yksikkö sisältää ennalta määrätyn määrän vaikuttavaa aineosaa, jonka määrän on laskettu tuottavan haluttu terapeuttinen vaikutus, sekä sopivaa farmaseuttista kantaja-ainetta.

5 Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

Esimerkki 1

(S)- α -metyyli-1,3-bentsodioksoli-5-etanolin synteesi

10 1 ekviv. 3,4-metyleenidioksifenyyliasetonia, 0,45 ekviv. dinatriumfosfaattia, 0,03 ekviv. fosforihappoa, 12,5 tilavuutta AD-7-hartsia ja 5,8 tilavuutta vettä sekoitettiin keskenään ja niitä sekoitettiin 15 - 60 minuuttia 20 - 25 °C:ssa. Lisättiin 2,27 ekviv. glukosia, ja Z. rouxii ATCC 14462 sekoitetaan määränä, joka on 1,5 grammaa
15 märkää solutahnaa yhtä ketonigrammaa kohden (tämä on 0,375 grammaa/gramma kuivapainoon perustuen). Tämä seos laimennettiin vedellä 25 tilavuuteen, ja sitten sitä sekoitettiin varovasti 33 - 35 °C:ssa 8 - 16 tuntia. Seos suodatettiin 100 seulakoon (noin 150 mikronia) ruostumattomasta
20 teräksestä valmistetulla seulalla, ja hartsi, joka jäi seulalle, pestiin 25 tilavuudella vettä, joka oli jaettu neljään osaan. Tuote, joka adsorboitui hartsiin, desorboitiin sitten hartsista 25 tilavuudella asetonia. Asetoni/tuoteliuos haihdutettiin sitten kuiviin tyhjässä, jolloin
25 saatiin otsikon välituote keltaisena, keskiviskoosisena öljynä. In situ -saanto oli 97 - 100 %, kun taas eristetty saanto oli 85 - 90 %. Tehokkuus oli 80 - 95 % ja EE 100 %.

Esimerkki 2

30 (5RS,7S)-7,8-dihydro-7-metyyli-5-(4-nitrofenyyli)-5H-1,3-dioksolo[4,5-G][2]bentsopyraanin synteesi

Edellä oleva välituote liuotettiin 4,64 tilavuuteen tolueenia, suodatettiin hyflolla ja pestiin 1,55 tilavuudella tolueenia. Lisättiin 1,05 ekviv. p-nitrobentsaldehydiä ja 1,05 ekviv. väkevää kloorivetyhappoa ja seosta kuumennettiin 55 - 60 °C:seen ja sekoitettiin yksi tunti.

Liuottimen vaihto suoritettiin sitten 250 mmHg:ssa korva-
ten tolueeni 12,4 tilavuudella 93 % isopropanoli / 7 % ve-
siseosta. Tilavuus vaihteli tämän liuotinvaihdon aikana 11
ja 14 tilavuuden välillä, ja lopullinen tilavuus oli noin
5 11 tilavuutta. Seos jäähdytettiin 0 - 100 °C:seen ja sitä
sekoitettiin yksi tunti. Neulamaiset tuotekiteet suodatet-
tiin ja pestiin kaksi kertaa 1,85 til. isopropanolia ja
kuivattiin tyhjässä 50 - 60 °C:ssa. In situ -saanto otsi-
kon yhdisteelle oli 95+ %, kun taas eristetyn tuotteen
10 saanto oli 87 - 93 %. Tehokkuus oli 99+ % ja EE 100 %.

Esimerkki 3

(S)- α -metyyli-1,3-bentsodioksoli-5-etanolin vaihto- ehtoinen synteesi

3,47 grammaa 4-bromi-1,2-(metyleenidioksi)bentsee-
niä liuotettiin 100 ml:aan tetrahydrofuraania -78 °C:ssa,
15 Sitten lisättiin 13,9 ml 1,3 M sek-butyylilitiumia, joka
oli sykloheksaanissa, alle 30 minuutissa aryylihalogenidin
kuluttamiseksi. 1,00 grammaa (S)-(-)-propyleenioksidia,
joka oli 2 ml:ssa THF:a, lisättiin ruiskulla ja liuosta
20 sekoitettiin 45 minuuttia. Liuos lämmitettiin sitten
23 °C:seen 16 tunniksi. Reaktioseos kaadettiin 3 M ammo-
niumkloridiliuokseen, ja tuote eristettiin uuttamalla
etyyliasetaatilla. Yhdistetyt uutteet kuivattiin magne-
siumsulfaatilla, suodatettiin florisilin läpi ja väkevöi-
25 tiin pyöröhaihduttimessa. Jäljelle jäänyt öljy puhdistet-
tiin silikageelikromatografoimalla eluoiden 50:50 seoksel-
la, jossa oli heksaania ja dietyylieetteriä, ja näin saa-
tiin 1,40 g (45 %) otsikoitua välituotetta. P-kem: $[\alpha]_{365} +$
117,2° (c 1,0, CHCl₃) TLC R_f = 0,26 (50:50 heksaani:ette-
30 ri); IR (CHCl₃) 3598, 3012, 2973, 2287, 1490, 1249, 1041
cm⁻¹; ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 147,75, 146,19, 132,26, 122,27,
109,68, 108,30; massaspektri, m/z (FD, M⁺) 180; Anal. las-
ketut arvot yhdisteelle C₁₀H₁₂O₃: C, 66,65; H, 6,71. Saadut
arvot: C, 66,42; H, 6,66.

Esimerkki 4

(5RS,7S)-7,8-dihydro-7-metyyli-5-(4-nitrofenyyli)-5H-1,3-dioksolo[4,5-G][2]bentsopyraanin vaihtoehtoinen synteesi

5 244 grammaa p-nitrobentsaldehydiä lisättiin liuokseen, jossa oli 300 grammaa välituotetta, joka oli muodostettu esimerkin 1 biokatalysoidussa pelkistysvaiheessa, 4,45 litrassa tolueenia. 166,5 ml väkevää kloorivetyhappoa lisättiin tipoittain 15 - 20 minuutin aikana, ja syntynyt
10 seos kuumennettiin 60 °C:seen 2,5 tunniksi. Seos jäädytettiin huoneenlämpötilaan ja väkevöitiin pyöröhaihduttimessa. Lisättiin 3 l etanolia ja seos väkevöitiin kiinteäksi aineeksi. Toinen 3 litran erä etanolia lisättiin ja seosta sekoitettiin yksi tunti. Suspensiota jäädytettiin
15 yön yli ja kiteinen tuote eristettiin tyhjösudattamalla. Sudoskakku pestiin etanolilla ja kuivattiin sitten tyhjöuunissa 40 - 60 °C:ssa, jolloin saatiin 450 g (86 %) harmahtavan valkoista kiinteää ainetta, joka määritettiin edellä olevan otsikoidun, optisesti aktiivisen välituotteen isomeeriseokseksi. P-kem: $[\alpha]_{365} + 55^\circ$ (c 0,4, CHCl₃).

Esimerkki 5

(5RS,7S)-7,8-dihydro-7-metyyli-5-(4-nitrofenyyli)-5H-1,3-dioksolo[4,5-G][2]bentsopyran-5-olin synteesi

25 350 grammaa isomeerivälituotetta esimerkistä 4 lisättiin liuokseen, jossa oli 731 ml dimetyylisulfoksidia ja 2 923 ml dimetyyliformamidia. Seos jäädytettiin 8 - 12 °C:seen ja puristettua ilmaa johdettiin seoksen läpi. Lisättiin 117,5 ml 50-%:ista natriumhydroksidin vesiliuosta yhtenä eränä ja syntynyttä seosta sekoitettiin 4,5 tun-
30 tia. Reaktioseos lisättiin kanyylin kautta 30 - 60 minuutin aikana 8,25 litraan sekoitettua 1 N kloorivetyhappoliuosta 10 - 15 °C:ssa. Syntynyt saostuma suodatettiin ja pestiin 3 litralla vettä, sitten se kuivattiin ilmassa vakio painoonsa (384 g). Märkä sudoskakku käytettiin esi-
35 merkissä 6 kuivaamatta sitä enempää. P-kem: Tiedot tallen-

nettiin 3:1 isomeeriseoksesta. TLC R_f = 0,19 (75:25 heksaani:etyyliasetatti); IR (CHCl_3) 3605, 3590, 3015, 3000, 2960, 2910, 1608, 1522, 1484, 1352, 1240, 1042 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) d (pääisomeeri) 8,16 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 7,73 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 6,55 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,38 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,39 (d, 3H, J = 6,3 Hz); d (toinen isomeeri) 8,27 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,90 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,87 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,95 (m, 1H), 2,7 (epäselvä, m, 2H), 1,24 (d, 3H, J = 6,1 Hz); massaspektri, m/z (FD, M^+) 329; Anal. lasketut arvot yhdisteelle $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_6$: C, 62,01; H, 4,59; N, 4,25. Saadut arvot: C, 62,22; H, 4,79; N, 4,29.

Esimerkki 6

15 **(S)-etikkahappo-[[6-(2-hydroksipropyli)-1,3-bent-**
sodioksol-5-yyli](4-nitrofenyyli)metyleenihydratsidin syn-
teesi

350 g:aan märkää suodoskakkua esimerkistä 5, joka oli 2 300 ml:ssa etanolia, lisättiin 94,5 g etikkahappo-
20 hydratsidia ja 1 ml väkevää kloorivetyhappoa. Syntynyt liuos kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan 2,5 tunniksi. Seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja väkevöitiin keltaiseksi vaahdoksi pyöröhaihduttimessa. Tiiviste liuotettiin 4,9 litraan etyyliasetattia ja pestiin 1,5
25 l:lla kylläistä natriumbikarbonaattia, sitten 1,5 l:lla suolaliuosta. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja väkevöitiin, jolloin saatiin 373 g keltaista vaahtoa (91 %). Aine identifioitiin erottamattomaksi otsikon yhdisteen 1:1-isomeeriseokseksi (97-%:isesti
30 puhdasta HPLC:n mukaan). P-kem: Tiedot tallennettiin 1:1-isomeeriseoksesta. S.p. 167,8 - 169,7 °C; TLC R_f = 0,55 (etyyliasetatti); IR (CHCl_3) 3590, 3485, 3310, 1694, 1673, 1520, 1485, 1346 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) d 8,50 (s, 1H, NH), 8,18 (d, 2H, Ar-H), 7,74, 7,71 (d, 2H, J = 8, Ar-H), 6,99, 6,95 (s, 1H, Ar-H), 6,52, 6,50 (s, 1H, Ar-H),
35

6,06, 6,05 (d, 2H, $J = 5$, O_2CH_2), 2,44 (s, 3H, CH_3), 3,87 (m, 1H, CH), 2,4 - 2,2 (m, 2H, CH_2), 1,12, 1,10 (d, 3H, CH_3); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) d 209,94 (C), 173,38, 173,43 (C), 149,38, 149,62 (C), 148,31, 148,58 (C), 147,90, 5 148,18 (C), 147,54 (C), 142,5, 143,04 (C), 132,64 (C), 127,53, 127,61 (CH), 123,75, 123,77 (CH), 122,86, 123,27 (C), 112,13 (CH), 110,55 (CH), 108,03, 108,10 (CH), 108,03, 108,10 (CH), 101,83 (CH_2), 67,51, 68,08 (CH), 42,37, 42,97 (CH_2), 23,48, 23,83 (CH_3), 23,48, 23,83 (CH_3), 10 20,47, 20,55 (CH_3); $[\alpha]_{589} + 103,8^\circ$ (c 1, $CHCl_3$); massa-spektri, m/z (FD, M^+) 385; Anal. lasketut arvot yhdisteelle $C_{19}H_{19}N_3O_6$: C, 59,22; H, 4,97; N, 10,90. Saaduta arvot: C, 58,99; H, 5,04; N, 10,68.

Esimerkki 7

15 (S)-etikkahappo[6-[2-[(metyylisulfonyyli)oksi]propyyli]-1,3-bentsodioksol-5-yyli](4-nitrofenyyli)metyleenihydratsidin synteesi

340 grammaa esimerkin 6 välituotetta liuotettiin 2 380 ml:aan metyleenikloridia. Liuos jäähdytettiin 0 - 20 -10 °C:seen ja lisättiin 187 ml trietyyliamiinia. Sitten lisättiin 78,2 ml metaanisulfonyylikloridia ja syntynyttä seosta sekoitettiin 15 - 30 minuuttia. Lisättiin 510 ml vettä. Eristetty orgaaninen faasi pestiin 460 ml:lla 1 N kloorivetyhappoliuosta ja sitten 500 ml:lla suolaliuosta. 25 Metyleenikloridiliuos lämmitettiin 35 - 45 °C:seen ja lisättiin 4 760 ml heksaania 90 minuutin aikana. Seos jäähdytettiin hitaasti huoneenlämpötilaan ja jäähdytettiin sitten edelleen 0 - 5 °C:iseksi. Tuote eristettiin tyhjäsuodattamalla ja kuivattiin tyhjöuunissa 40 - 50 °C:ssa, 30 jolloin saatiin 356,2 grammaa (87 %) otsikoidun yhdisteen isomeeriseosta keltaisena kiinteänä aineena. P-kem: Tiedot tallennettiin 3:1-isomeeriseoksesta. S.p. 150,5 - 152,5 °C; TLC $R_f = 0,80$ ja $0,73$ (etyyliasetatti); IR ($CHCl_3$) 1696, 1520, 1486, 1346, 1175, 1041, 923 cm^{-1} ; 1H -NMR (35 ($CDCl_3$, 300 MHz) d 8,44 (s, 1H, NH), 8,20 (d, 2H, $J = 8,8$

Hz, Ar-H), 7,73 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 2,7 Hz, Ar-H), 6,57 (d, 1H, 2,6 Hz, Ar-H), 6,08 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 4,77 (m, 1H, CH), 2,90 (s, 3H, SCH₃, pääisom.), 2,83 (s, 3H, SCH₃, toinen isom.), 2,66 - 2,57 (m, 2H, CH₂),
 5 1,30 (d, 3H, CH₃, toinen isom.), 1,26 (d, 3H, CH₃, pääisom.); massaspektri, m/z (FD, M⁺) 385; Anal. lasketut arvot yhdisteelle C₂₀H₂₁N₃O₈S: C, 51,83; H, 4,57; N, 9,07; S, 6,92. Saadut arvot: C, 52,05; H, 4,53; N, 8,84; S, 6,96.

Esimerkki 8

10 (R)-7-asetyyli-8,9-dihydro-8-metyyli-5-(4-nitrofenyyli)-7H-1,3-dioksolo[4,5-h][2,3]bentsodiatsepiinin synteesi

325 g esimerkin 7 välituotetta liuotettiin 3 174 ml:aan metanolia. Sekoitettuun liuokseen lisättiin 38,1 ml
 15 50-%:ista natriumhydroksidiliuosta. Syntynyttä seosta sekoitettiin neljä tuntia. Seokseen lisättiin 6 348 ml vettä ja sisältöä sekoitettiin kolme tuntia, minkä jälkeen syntynyt saostuma eristettiin tyhjösuodattamalla. Aine kuivattiin tyhjöuunissa 45 - 55 °C:ssa, jolloin saatiin 255
 20 grammaa (97 %) otsikoitua yhdistettä, joka oli 97,6-prosenttisesti puhdasta HPLC:llä analysoitaessa. 221 grammaa kuivattua ainetta puhdistettiin edelleen suspensioimalla se uudelleen 1 105 ml:aan etanolia, joka oli kuumennettu palautusjäähdytyslämpötilaan. Syntynyt seos jäähdytettiin
 25 huoneenlämpötilaan ja saostuma eristettiin tyhjösuodattamalla. Eristetty aine kuivattiin tyhjöuunissa 45 - 55 °C:n lämpötilassa, jolloin saatiin 199 g (90 %) otsikoitua yhdistettä, joka oli 100-%:isesti puhdasta HPLC:llä analysoitaessa.

30 Esimerkki 9

(R)-7-asetyyli-5-(4-aminofenyyli)-8,9-dihydro-8-metyyli-7H-1,3-dioksolo[4,5-g][2,3]bentsodiatsepiinin IV-muodon synteesi

35 Viiteen grammaan esimerkin 8 välituotetta, joka oli 50 ml:ssa etanolia, lisättiin 0,5 g 10 % Pd/C:tä, joka oli

kostutettu vedellä. Sekoitettua suspensiota käsiteltiin liuoksella, jossa oli 4 g kaliumformaattia 4 ml:ssa vettä. Syntynyttä seosta sekoitettiin 2,5 tuntia, sitten se suodatettiin Hyflon läpi. Suodos väkevöitiin 10 - 20 ml:ksi tislamalla ja lämpimään (78 °C) liuokseen lisättiin 22 ml vettä hitaasti. Syntynyttä seosta kuumennettiin 90 °C:seen ja sitten se jäädytettiin hitaasti huoneenlämpötilaan. Tuote eristettiin tyhjäsuodattamalla ja pestiin 10 - 20 ml:lla vettä. Eristetty kiinteä aine kuivattiin tyhjässä 50 °C:ssa, jolloin saatiin 4,17 g (93 %) otsikoitua loppuyhdistettä, joka oli 100-%:isesti puhdasta HPLC:llä analysoitaessa. $[\alpha]_{365} = -303,7$ (c = 1, metanoli).

Kiteinen tuote todettiin myöhemmin muodoksi IV.

Esimerkki 10

15 **(5RS,7S)-7,8-dihydro-7-metyyli-5-(4-nitrofenyyli)-5H-1,3-dioksolo[4,5-G][2]bentsopyran-5-olin synteesi**

15 grammaa esimerkin 4 välituotetta (johdettu Z. rouxii -välitteisestä ketonipelkistyksestä) liuotettiin liuokseen, jossa oli 75 ml dimetyylisulfoksidia ja 75 ml dimetyyliformamidia. Liuos jäädytettiin 7 - 9 °C:iseksi ja ilmastettiin 40-%:isella hapella, joka oli työssä. Lisättiin 7,62 g 50-%:ista natriumhydroksidia vedessä ja syntynyttä seosta sekoitettiin 3 - 4 tuntia. Reaktio päätettiin, ja pitäen lämpötila ≤ 12 °C:ssa, lisättiin 120 ml tolueenia, sen jälkeen 45 ml vettä ja 10 ml kloorivetyhappoa. Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin 75 ml:lla 10-%:ista natriumtiosulfaatin vesiliuosta. Orgaaninen kerros, jossa oli otsikoitu välituote, siirrettiin seuraavaan vaiheeseen.

30 **Esimerkki 11**

(S)-etikahappo-[[6-(2-hydroksipropyli)-1,3-bentsodioksol-5-yyli](4-nitrofenyyli)metyleenihydratsidin synteesi

35 Tolueeniliuokseen, jossa oli esimerkin 10 välituote, lisättiin 4,26 g etikahappohydratsidia ja (0,01 tila-

vuutta) kloorivetyhappoa. Syntynyt seos kuumennettiin pautausjäähdytyslämpötilaan 3,5 tunniksi poistaen samalla vettä Dean-Stark-vesilukon avulla. Reaktioseos väkevöitiin tyhjötislaamalla yhteen tilavuuteen. Tiiviste laimennettiin 5 ml:lla metyleenikloridia ja pestiin 50 - 55 ml:lla sekä kylläistä natriumbikarbonaattiliuosta että suolaliuosta. Orgaaninen liuos kuivattiin magnesiumsulfaatilla (0,25 paino-%) ja suodatettiin hyflosuodattimen läpi. Suodos huuhdeltiin 1 tilavuudella metyleenikloridia. 10 Yhdistetty orgaaninen faasi, jossa oli otsikoitu väli- tuote, siirrettiin seuraavaan vaiheeseen.

Esimerkki 12

(S) -etikkahappo-[[6-[2-[(metyylisulfonyyli)oksi]-propyyli]-1,3-bentsodioksol-5-yyli](4-nitrofenyyli)mety- 15 leeni]hydratsidin synteesi

Metyleenikloridiliuos, jossa oli esimerkin 11 vä- lituote, jäähdytettiin 0 - -5 °C:iseksi ja lisättiin 10 ml trietyyliamiinia. Lisättiin hitaasti 4,1 ml metaanisulfo- nyylikloridia reaktiolämpötilan pitämiseksi \leq 0 °C:ssa. 20 Syntyneeseen liuokseen lisättiin 1,5 tilavuutta vettä. Or- gaaninen faasi erotettiin ja pestiin 2,5 tilavuudella 1 N kloorivetyhappoliuosta. Orgaaninen faasi eristettiin ja väkevöitiin puoleen alkuperäisestä tilavuudestaan tislaa- malla ilmanpaineessa. Tuote saostettiin lisäämällä tipoit- 25 tain heptaania (2:1 tilavuus heptaania suhteessa orgaani- seen tiivisteeseen) liuokseen 45 °C:ssa. Sekoitettu seos jäähdytettiin 20 - 25 °C:seen yhdeksi tunniksi, sitten se jäähdytettiin 0 - -5 °C:iseksi 1 - 2 tunniksi. Saostuma eristettiin tyhjösudattamalla ja pestiin 3 tilavuudella 30 4:1 heptaanii:metyleenikloridia, sitten se kuivattiin tyh- jöunissa 45 - 50 °C:ssa. Saatiin 17,43 g otsikoitua väli- tuotetta (78 %) optisesti aktiivisena hydratsoni- isomeeriseoksena, joka oli 97,7-%:isesti puhdasta HPLC:llä analysoitaessa.

Esimerkki 13

(R)-7-asetyyli-8,9-dihydro-8-metyyli-5-(4-nitrofenyyli)-7H-1,3-dioksolo[4,5-h][2,3]bentsodiatsepiinin synteesi

5 17,5 g esimerkin 12 välituotetta suspensoitiin 175 ml:aan etyylialkoholia. Sekoitettuun seokseen lisättiin 1,7 g jauhettua natriumhydroksidia. Syntynyttä seosta sekoitettiin yksi tunti. Seokseen lisättiin 88 ml vettä ja sisältöä sekoitettiin yksi tunti, minkä jälkeen syntynyt saostuma eristettiin tyhjösuodattamalla ja pestiin 175 ml:lla vettä. Aine kuivattiin tyhjöuunissa 70 °C:ssa, jolloin saatiin 12,2 g (86 %) otsikoitua yhdistettä, joka oli 99,9-%:isesti puhdasta HPLC:llä analysoitaessa.

Esimerkki 14

15 (R)-7-asetyyli-5-(4-aminofenyyli)-8,9-dihydro-8-metyyli-7H-1,3-dioksolo[4,5-h][2,3]bentsodiatsepiini

Esimerkin 13 tuotetta käyttäen otsikon yhdiste valmistettiin esimerkissä 9 kuvatulla kokeellisella menetelmällä.

20 **Esimerkki 15**

(R)-7-asetyyli-8,9-dihydro-8-metyyli-5-(4-nitrofenyyli)-7H-1,3-dioksolo[4,5-h][2,3]bentsodiatsepiini

1,05 g (S)-etikahappo-[[6-[2-(hydroksi)propyyli]-1,3-bentsodioksol-5-yyli](4-nitrofenyyli)metyleeni]hydrat-
 25 sidia ja 0,78 g trifenyylifosfiinia, jotka olivat 70 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäädytettiin 0 °C:seen. Lisättiin tipoitain 0,57 g dietyyliatsodikarboksylaattia 5 ml:ssa tetrahydrofuraania 15 minuutin aikana. Syntynyttä seosta sekoitettiin kaksi tuntia, sitten se lämmitettiin huoneenlämpötilaan kahdeksi tunniksi. Seos siirrettiin erotussuppiloon ja liuos pestiin 1 N HCl:lla, vedellä ja suolaliuksella. Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin pyöröhaihduttimessa. Jäännös eluoitiin silikageelipylvään läpi (1:1 etyyliasettaatti:heksaani). Haluttua yhdistettä sisältävät fraktiot
 30
 35

väkevöitiin keltaiseksi öljyksi, joka kiinteytyi seisotettaessa. Keltainen kiteinen aine suspensoitiin 30 ml:aan CH₂Cl₂:ta ja heksaania (3:7) 0 °C:ssa. Saostuma poistettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin keltaiseksi vaahdoksi.

5 Jäännös suspensoitiin 10 ml:aan etanolia, joka lämmitettiin palautusjäähdytyslämpötilaan ja jäähdytettiin sitten hitaasti huoneenlämpötilaan. Saostuma otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin tyhjöuunissa 60 °C:ssa, jolloin saatiin 0,51 g (50 %) otsikoitua yhdistettä (100 % ee), joka oli 98,3-%:isesti puhdasta HPLC:llä analysoitaessa.

Esimerkit 16 - 18

0,5 ml jäädytettyä hiivasuspensiota, jossa oli taulukossa 1 kuvatut mikro-organismit, lisättiin 50 ml:aan

15 hiiva-mallasväliainetta 250 ml:n kolvissa. 48 tunnin ravistelun jälkeen lisätään 1,0 ml viljelmää toiseen 50 ml:n väliaineeseen ja ravistellaan edelleen 48 tuntia. Lisätään 3,4-metyleenidioksisifynyliasetonia, kunnes lopullinen konsentraatio on 10 g/l, sekä 1 ml 10-%:ista glukoosia. Viljelmää inkuboidaan ja ravistellaan 24 tuntia, sitten siitä

20 analysoidaan HPLC:llä mukana oleva esimerkin 1 kiraalinen alkoholivälituote.

Taulukko 1

25	Esim. nro	Mikro-organismi	Lähde	Muuttuminen, %	% EE
	16	<i>Candida famata</i> (C.f.)	A.T.C.C. 26418	0,0	----
	17	<i>Zygosaccharomyces rouxii</i> (Z.r.)	A.T.C.C. 14462	77,8	99,5
30	18	<i>Mortierrela isobellina</i> (M.i.)	N.R.R.L. 1557	1,7	94,3

Esimerkki 19

(R)-7-asetyyli-5-(4-aminofenyyli)-8,9-dihydro-8-metyyli-7H-1,3-dioksolo[4,5-h][2,3]bentsodiatsepiinin I-muodon synteesi

5 (R)-7-asetyyli-8,9-dihydro-8-metyyli-5-(4-nitrofenyyli)-7H-1,3-dioksolo[4,5-g][2,3]bentsodiatsepiinia (38,93 g) hydrattiin 730 ml:ssa (19 tilavuutta) 2B-3-etanolia käyttäen 7,79 g 10-%:ista palladioitua hiiltä ja yhden atmosfäärin vetypainetta. Kun HPLC-analyysi osoitti,
10 että lähtöaine oli käytetty, katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin 38,7 g käsittelemätöntä tuotetta. Käsittelemätön tuote liuotettiin 220 ml:aan (5,7 tilavuutta) 1:1 vesi/etanolia kuumentuen palautusjäähdytyslämpötilaan. Seoksen annettiin jäähtyä ja tuote saostui lähellä huoneenlämpötilaa. Syntynyttä paksua, heikosti sekoittuvaa suspensiota sekoitettiin huoneenlämpötilassa ja jäähdytettiin sitten jää/vesihauhteessa. Kiinteä aine eristettiin suodattamalla ja sitä kuivattiin tyhjöuunissa 55 °C:ssa yön yli, jolloin saatiin
20 31,6 g puhdistettua tuotetta. Toinen uudelleenkiteytys käyttäen samoja olosuhteita tuotti 28,7 g (80 %) tuotetta tyhjössä kolme päivää 65 °C:ssa ja huoneenlämmössä kolme päivää kuivaamisen jälkeen. Tuote kuivui erittäin hitaasti, ja 1,6 % etanolia oli edelleen näytteessä jäljellä
25 tässä vaiheessa. Röntgensädediffraktioanalyysin (XRD), kiinteän olomuodon NMR:n (SSNMR) ja differentiaalipyhkäisykalorimetrin (DSC) mukaan oli muodostunut muodon I polymorfi.

Esimerkki 20

30 (R)-7-asetyyli-5-(4-aminofenyyli)-8,9-dihydro-8-metyyli-7H-1,3-dioksolo[4,5-h][2,3]bentsodiatsepiinin II-muodon synteesi

(R)-7-asetyyli-8,9-dihydro-8-metyyli-5-(4-nitrofenyyli)-7H-1,3-dioksolo[4,5-h][2,3]bentsodiatsepiinia (8,63
35 grammaa) hydrattiin 170 ml:ssa (19 tilavuutta) 2B-3-etano-

lia käyttäen 0,86 g 10-%:ista palladioitua hiiltä ja 4,59
grammaa ammoniumkarbonaattia 5 ml:ssa vettä vedynsiirto-
lähteenä. Kun HPLC-analyysi osoitti, että lähtöaine oli
käytetty, katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos
5 haihdutettiin, jolloin saatiin 8,19 g käsittelemätöntä
tuotetta. Käsittelemätön tuote liuotettiin 50 ml:aan (6,0
tilavuutta) 1:1 vesi/etanoliala kuumentaen palautusjäähdy-
tyslämpötilaan. Seoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpöti-
laan ja sitten se jäähdytettiin jää/vesihauteessa. Kiinteä
10 aine eristettiin suodattamalla ja kuivattiin tyhjöuunissa
60 °C:ssa yön yli, jolloin saatiin 7,41 g (93 %) puhdis-
tettua tuotetta. Suuret kiteet sisälsivät 5,0 % etanoliala
(GC) ja 4,2 % vettä (KF). XRD-, SSNMR- ja DSC-analyysit
osoittivat, että oli muodostunut II-muodon polymorfi.

15 **Esimerkki 21**

**(R)-7-asetyyli-5-(4-aminofenyyli)-8,9-dihydro-8-me-
tyyli-7H-1,3-dioksolo[4,5-h][2,3]bentsodiatsepiinin III-
muodon synteesi**

(R)-7-asetyyli-8,9-dihydro-8-metyyli-5-(4-nitrofe-
20 nyyli)-7H-1,3-dioksolo[4,5-h][2,3]bentsodiatsepiinia (2,04
grammaa) hydrattiin 20 ml:ssa (10 tilavuutta) 2B-3-etano-
lia käyttäen 0,20 g 10-%:ista palladioitua hiiltä ja 1,47
grammaa kaliumformiaattia 4 ml:ssa vettä vedynsiirtolähtee-
nä. Kun HPLC-analyysi osoitti, että lähtöaine oli käytet-
25 ty, katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos haihdu-
tettiin, jolloin saatiin 2,09 g käsittelemätöntä tuotetta.
Käsittelemätön tuote liuotettiin 12 ml:aan (6,0 tilavuut-
ta) 1:1 vesi/etanoliala kuumentaen palautusjäähdytyslämpöti-
laan. Seoksen annettiin jäähtyä ja se ympättiin II-muodon
30 kiteillä noin 40 °C:ssa. Kun oli saavutettu huoneenlämpö-
tila, seos jäähdytettiin jää/vesihauteessa. Kiinteä aine
eristettiin suodattamalla ja kuivattiin tyhjöuunissa
50 °C:ssa yön yli, jolloin saatiin 1,45 g (77 %) puhdis-
tettua tuotetta. Analyysin perusteella tuote sisälsi
35 0,05 % etanoliala (GC) ja 0,75 % vettä (KF). Siitä huolimatt-

ta, että käytettiin II-muodon polymorfin ympäyskiteitä, XRD-, SSNMR- ja DSC-analyysit osoittivat, että oli muodostunut III-muodon polymorfi.

Esimerkki 22

5 **(R)-7-asetyyli-5-(4-aminofenyyli)-8,9-dihydro-8-metyyli-7H-1,3-dioksolo[4,5-h][2,3]bentsodiatsepiinin IV-muodon synteesi**

(R)-7-asetyyli-8,9-dihydro-8-metyyli-5-(4-nitrofenyyli)-7H-1,3-dioksolo[4,5-h][2,3]bentsodiatsepiinia (25,2
10 grammaa) hydrattiin 250 ml:ssa (10 tilavuutta) 2B-3-etanolia käyttäen 2,0 g 10-%:ista palladioitua hiiltä ja 18,0 g kaliumformiaattia 20 ml:ssa vettä vedynsiirtolähteenä. Kun HPLC-analyysi osoitti, että lähtöaine oli käytetty, katalyytti poistettiin suodattamalla. Suodosta väkevöitiin
15 tislaamalla, kunnes jäljellä oli noin 70 ml (3 tilavuutta) etanolia. Liuokseen lisättiin palautusjäähdytyslämpötilassa vettä (93 ml, 4 tilavuutta). Seoksen annettiin jäähtyä ja se ympättiin esimerkin 9 kiteisellä tuotteella 80 °C:n lämpötilassa. Syntyneen suspension annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitettiin yön yli. Kiinteä aine eristettiin suodattamalla ja kuivattiin tyhjöuunissa
20 50 °C:ssa 24 tuntia, jolloin saatiin 19,8 g (85 %) puhdistettua tuotetta. Analyysien perusteella mukana ei ollut havaittavia pitoisuuksia etanolia (GC), ja se sisälsi
25 1,0 % vettä (KF).

XRD-, SSNMR- ja DSC-analyysit osoittivat, että oli muodostunut IV-muodon polymorfi.

Esimerkki 23

30 **(S)- α -metyyli-1,3-bentsodioksoli-5-etanolin vaihtoehtoinen synteesi**

Suspensioon, jossa oli magnesiumlastuja (17 g) 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin tipoittain liuos, jossa oli 5-bromi-1,3-bentsodioksolia (93,6 g). Kun lisäys oli suoritettu, seos laimennettiin 250 ml:lla tetrahydrofuraania ja syntynyttä seosta sekoitettiin yön yli. 13 ml
35

liuosta (0,78 M) siirrettiin pyörökolviin, jossa oli kupari(I)jodidia (0,12 g). Syntynyt seos jäähdytettiin -50 °C:seen ja liuos, jossa oli (S)-(-)-propyleenioksidia 3 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin hitaasti, sitten sekoitettiin 10 minuuttia. Seos laimennettiin eetterillä. Eristetty orgaaninen kerros pestiin vedellä ja suolaliuoksella. Pesuvedet uutettiin eetterillä (2x) ja yhdistetyt orgaaniset liuokset kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin. Jäännös puhdistettiin silikageelikromatografoimalla (50-%:inen eetteri pentaanissa), jolloin saatiin 1,66 g haluttua tuotetta (91 %). Kiraalisen HPLC-analyysin perusteella aineen optiseksi puhtaudeksi saatiin 98,3 %.

Esimerkki 24

15 Farmaseuttinen formulaatio

Vaikuttava aineosa	1 mg	10	50	100
Tärkkelys	444,5 mg	435,8	396,2	346,6
Silikonineste	4,49 mg	4,22	3,84	3,36

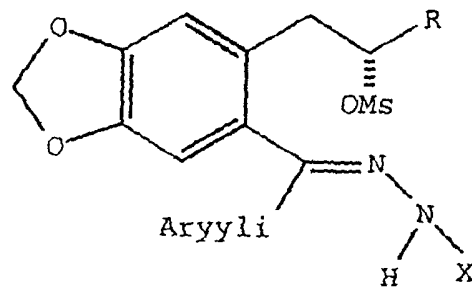
Aineosat sekoitettiin keskenään ja täytettiin 20 0-koon koviin gelatiinikapseleihin siten, että sisällön paino oli 450 mg.

Patenttivaatimukset

1. (R)-7-asetyyli-5-(4-aminofenyyl)-8,9-dihydro-8-metyyli-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]bentsodiatsepiinin fysikaalinen muoto, tunnetaan siitä, että sen röntgensädejauhetaipumakuvassa d-etäisyydet ovat 12,78, 9,48, 8,99, 8,64, 8,23, 6,39, 6,27, 5,73, 4,01 ja 3,96 Å.

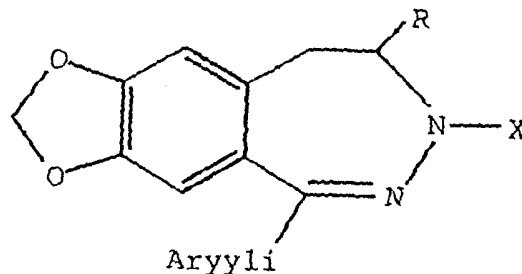
2. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen (R)-7-asetyyli-5-(4-aminofenyyl)-8,9-dihydro-8-metyyli-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]bentsodiatsepiinin fysikaalisen muodon valmistamiseksi, tunnetaan siitä, että se käsittää seuraavat vaiheet:

a) saatetaan yhdiste, jonka kaava on



VII

15 jossa Ms on metaanisulfonyyli, R on metyyli, X on asetyyli ja aryyli on p-nitrofenyyli, reagoimaan kaustisen soodan kanssa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on I



I

20 jossa R on metyyli, X on asetyyli ja aryyli on p-nitrofenyyli;

b) pelkistetään kaavan I mukaisen yhdisteen p-nitrofenyyli-ryhmä aniliiniryhmäksi käyttäen kaliumformiaattia sekä palladiumia tai puuhiiltä katalyyttinä, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa aryyli on p-aminofenyyli; ja

c) kiteytetään kaavan I mukainen yhdiste, jossa aryyli on p-aminofenyyli, seoksesta, jossa on vettä ja etanolia ja jossa veden tilavuuksien suhde etanolitilavuuteen on vähintään 1,1 - 1,0.

10 3. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se käsittää (R)-7-asetyyli-5-(4-aminofenyyli)-8,9-dihydro-8-metyyli-7H-1,3-dioksolo[4,5-h][2,3]bentsodiatsepiinin fysikaalisen muodon, jonka röntgensädejauhetaipumakuvassa d-etäisyydet ovat 12,78, 9,48, 8,99, 8,64, 8,23,
15 6,39, 6,27, 5,73, 4,01 ja 3,96 Å, sekä farmaseuttisesti hyväksyttävää laimenninta tai kantaja-ainetta.

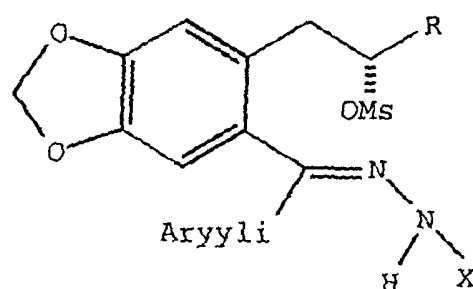
4. (R)-7-asetyyli-5-(4-aminofenyyli)-8,9-dihydro-8-metyyli-7H-1,3-dioksolo[4,5-h][2,3]bentsodiatsepiinin fysikaalisen muodon, jonka röntgensädejauhetaipumakuvassa d-etäisyydet ovat 12,78, 9,48, 8,99, 8,64, 8,23, 6,39, 6,27,
20 5,73, 4,01 ja 3,96 Å, käyttö valmistettaessa lääketta, jota käytetään AMPA-reseptoriantagonistina.

Patentkrav

1. Fysikalisk form av (R)-7-acetyl-5-(4-aminofenyl)-8,9-dihydro-8-metyl-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]bensodiazepin, kännetecknad av att i dess röntgenstrålpulverböjningsbild är d-avstånden 12,78, 9,48, 8,99, 8,64, 8,23, 6,39, 6,27, 5,73, 4,01 och 3,96 Å.

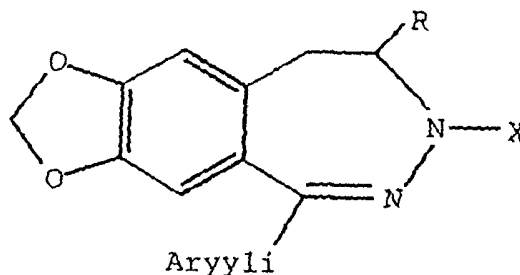
2. Förfarande för framställning av en fysikalisk form av (R)-7-acetyl-5-(4-aminofenyl)-8,9-dihydro-8-metyl-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]bensodiazepin enligt patentkrav 1, kännetecknat av att det omfattar följande steg:

a) en förening med formeln



VII

där Ms är metansulfonyl, R är metyl, X är acetyl och aryl är p-nitrofenyl, bringas att reagera med kaustisk soda, varvid erhålls en förening med formeln I



I

där R är metyl, X är acetyl och aryl är p-nitrofenyl;

b) p-nitrofenylgruppen i föreningen enligt formel I reduceras till en anilingrupp genom användning av kaliumformiat samt palladium eller träkol som katalysator, varvid erhålls en förening enligt formel I, där aryl är p-aminofenyl; och

c) en förening enligt formel I, där aryl är p-aminofenyl, kristalliseras från en blandning uppvisande vatten och etanol och där vattenvolymerens förhållande till etanolvolymen är minst 1,1-1,0.

10 3. Farmaceutisk komposition, kännetecknad av att den omfattar en fysikalisk form av (R)-7-acetyl-5-(4-aminofenyl)-8,9-dihydro-8-metyl-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]-bensodiazepin, i vars röntgenstrålpulverböjningsbild d-avstånden är 12,78, 9,48, 8,99, 8,64, 8,23, 6,39, 6,27,
15 5,73, 4,01 och 3,96 Å, samt ett farmaceutiskt godtagbart utspädningsmedel eller en bärare.

4. Användning av en fysikalisk form av (R)-7-acetyl-5-(4-aminofenyl)-8,9-dihydro-8-metyl-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]bensodiazepin, i vars röntgenstrålpulverböjningsbild d-avstånden är 12,78, 9,48, 8,99, 8,64, 8,23,
20 6,39, 6,27, 5,73, 4,01 och 3,96 Å, vid framställning av ett läkemedel som används som AMPA-receptorantagonist.