

**[B] (11) KUULUTUSJULKAISU  
UTLÄGNINGSSKRIFT**

73431

C (45) Patentti myönnetty  
Patent. n:o 1340/81-8(51) Kv.lk./Int.Cl.<sup>4</sup> C 07 D 487/04, 495/14  
// (C 07 D 487/04, 235:00, 243:00),  
(C 07 D 495/14, 235:00, 243:00, 333:00)**SUOMI-FINLAND****(FI)****Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patentihakemus - Patentansöknin	820199
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	22.01.82
(23) Alkuperäpäivä - Giltighetsdag	22.01.82
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	28.08.82
(44) Nähtävöksiannon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.06.87
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	27.02.81

Sveitsi-Schweiz(CH) 1340/81-8  
Toteennäytetty-Styrkt

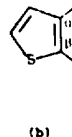
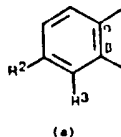
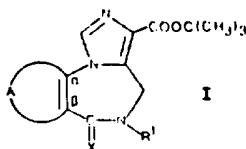
(71) F. Hoffmann-La Roche &amp; Co. Aktiengesellschaft, Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)

(72) Walter Hunkeler, Magden, Emilio Kyburz, Reinach, Sveitsi-Schweiz(CH)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten imidatsobentso- ja tienodi-  
atsepiinikarboksyylilihappojen t-butyyliesterien valmistamiseksi -  
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara t-butylestrar  
av imidazobenso- och -tienodiazepinkarboxylsyror

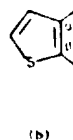
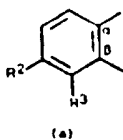
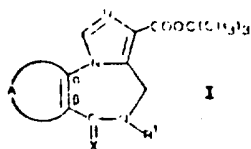
(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee menetelmää uusien imidatsodiatsepiini-  
johdannaisien, joilla on yleinen kaava I,

jossa A merkitsee yhdessä 2:lla ja 3:lla merkittyjen hiiliatomien kanssa ryhmää, jolla on kaava (a) tai (b), X merkitsee happea tai rikkiä ja R<sup>1</sup> vetyä tai alempaa alkyyliä, ja joko R<sup>2</sup> merkitsee vetyä, trifluorimetyyliä, halogeenia, syaanoa tai nitroa ja R<sup>3</sup> vetyä, tai R<sup>2</sup> merkitsee vetyä ja R<sup>3</sup> trifluorimetyyliä, halogeenia, syaanoa, nitroa tai alempaa alkyyliä, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi. Uudet yhdisteet ovat hyödyllisiä niiden vastustaessa rauhoittavasti vaikuttavien 1,4-bentsodiatsepiinien keskeisesti vaimentavia, lihaksia rentouttavia, ataktisia, verenpainetta alentavia ja hengityspainetta alentavia ominaisuuksia. Niitä voidaan käyttää myös muilla hoitoalueilla käytettävien 1,4-bentsodiatsepiinien keskushermostoon kohdistuvien vaikutusten ehkäisemiseksi.

## (57) Sammandrag

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av nya imidazodiazepinderivat med den allmänna formeln I, vari A tillsammans med de med  $\alpha$  och  $\beta$  betecknade kolatomerna bildar gruppen med formeln (a) eller (b), X är syre eller svavel och  $R^1$  är väte eller lägre alkyl, och antingen  $R^2$  betecknar väte, trifluormetyl, halogen, cyano eller nitro och  $R^3$  är väte, eller  $R^2$  betecknar väte och  $R^3$  är trifluormetyl, halogen, cyano, nitro eller lägre alkyl, och deras farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter. De nya föreningarna är användbara vid bekämpandet av de centralt dämpande, muskelrelaxerande, ataktiska, blodtryckssänkande och andningsdepressiva egenskaperna hos trakviliserande aktiva 1,4-benzodiazepiner. De kan även användas för undertryckande av verkningarna på det centrala nervsystemet från i andra indikationsområden insatta 1,4-benzodiazepiner.

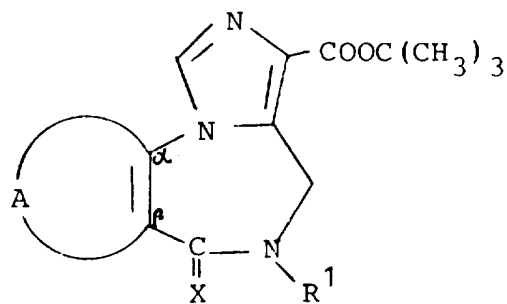


Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisten imidatsobentso- ja -tienodiatsepiinikarboksylihappojen t-butyyliesterien valmistamiseksi

- 5 Tämä keksintö koskee menetelmää terapeutisesti käyttökelpoisten imidatsobentso- ja -tienodiatsepiinikarboksylihappojen t-butyyliesterien valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I,

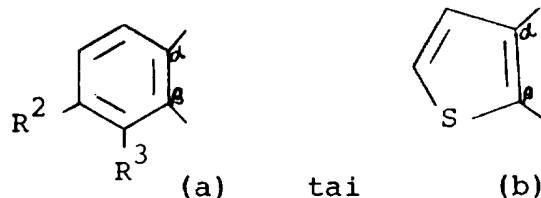
10

15



jossa A yhdessä molempien  $\alpha$ :lla ja  $\beta$ :lla merkittyjen hiiliatomien kanssa merkitsevät ryhmää

20



- 25 X merkitsee happi- tai rikkiatomia ja  $R^1$  alemmaa alkyyliä, ja joko  $R^2$  merkitsee vetyä, halogeenia tai syaania ja  $R^3$  vetyä, tai  $R^2$  merkitsee vetyä ja  $R^3$  vetyä, halogeenia tai syaania, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

- 30 Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat uusia; niillä on arvokkaita farmakodynaamisia ominaisuuksia ja niitä voidaan käyttää sairauksien torjumiseksi tai ehkäisemiseksi.

- Ilmaisu "alempi alkyyli" merkitsee tyydytettyjä hiilivetyryhmiä, jotka voivat olla suoraketjuisia tai haaroituneita ja joissa on enintään 7, edullisesti enintään 4  
35 hiiliatomia, kuten metyyliä, etyyliä, n-propyyliä, isopropyyliä, n-butyylä, s-butyylä, t-butyylä ja näiden kal-

taisia ryhmiä. Ilmaisui "halogeeni" merkitsee neljää halogeenia fluori, kloori, bromi ja jodi.

Symboli A merkitsee edullisesti ryhmää (a), jolloin edullisesti joko R<sup>2</sup> merkitsee vetyä tai fluoria ja R<sup>3</sup> vetyä, tai R<sup>2</sup> merkitsee vetyä ja R<sup>3</sup> klooria, bromia, jodia tai syaania. Symboli X merkitsee edullisesti happiatomia. R<sup>1</sup>:n ensisijainen merkitys on metyyli.

Tämän keksinnön puitteissa aivan erityisen edullisia yhdisteitä ovat t-butyyli-7-kloori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]-bentsodiatsepiini-3-karboksylaatti, t-butyyli-5,6-dihydro-7-jodi-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaatti ja t-butyyli-7-bromi-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaatti.

Muita edullisia yleisen kaavan I piiriin sisältyviä yhdisteitä ovat:

t-butyyli-7-syaani-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaatti,

t-butyyli-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaatti,

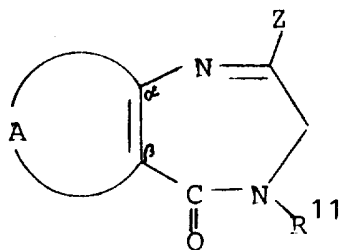
t-butyyli-5,6-dihydro-5-metyyli-6-tiokso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaatti ja

t-butyyli-8-fluori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaatti.

FI-patenttijulkaisuista 63 234, 63 405, 63 408 ja 66 384 tunnetaan rauhoittavasti vaikuttavia 1,4-bentsodiatsepiinejä. Keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet pystyvät vastustamaan rauhoittavasti vaikuttavien 1,4-bentsodiatsepiinien keskeisesti vaimentavia, lihaksia rentouttavia ataktisia, verenpainetta alentavia ja hengityspainetta alentavia ominaisuuksia.

Yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että

a) yhdisteen, jonka yleiskaava on

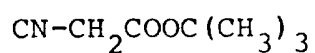


II

5

jossa  $R^{11}$  merkitsee alempaa alkyyliä ja Z poistuvaa ryhmää, kuten difenyyllifosfinyyliä, tai klooria, ja A:lla on edellä mainittu merkitys, annetaan reagoida emäksen läsnäollessa isosyaanietikkaesterin kanssa, jonka kaava on

10

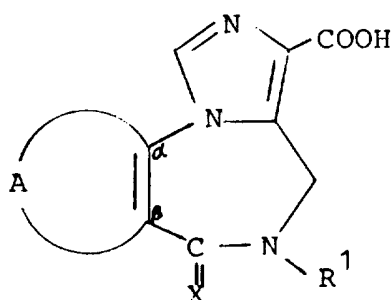


III

tai

b) karboksyylihappo, jonka yleiskaava on

15



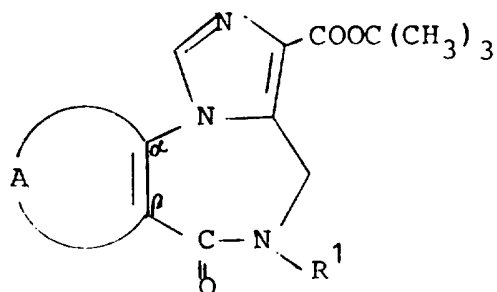
IV

20

jossa A:lla,  $R^1$ :llä ja X:llä on edellä mainittu merkitys, muutetaan vastaaviksi t-butyyliestereiksi, ja näin saadulle yhdisteelle suoritetaan haluttaessa seuraavat lisäreaktiot:

c) yhdisteessä, jonka yleiskaava on

30



Ia

jossa A:lla ja  $R^1$ :llä on edellä mainittu merkitys, karbonyyliryhmä muutetaan tiokarbonyyliryhmäksi, tai

35

d) haluttaessa saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

Menetelmämuunnelman a) mukaisesti yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan näin ollen valmistaa yleisen kaavan II mukaisista yhdisteistä ja kaavan III mukaisesta isosyaanietikkahappoesteristä.

Kaavojen II ja III mukaisten yhdisteiden reaktio tapahtuu neutraalissa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, heksametyylifosforihappotriamidissa, dimetyylisulfoksidissa, tetrahydrofuraanissa tai jossakin muussa sopivassa orgaanisessa liuottimessa ja emäksen läsnäollessa, joka on riittävän vahvasti emäksinen muodostaakseen kaavan III mukaisen isosyaanietikkaesterin anionin. Emäksiseksi soveltuvat alkalimetallialkoholaatit, kuten natriummetylaatti tai kalium-t-butyliatti, alkalimetallihydridit, kuten natriumhydridi, alkalimetalliamidit, kuten litiumamidi tai litiumidi-isopropyliamidi, tertiääriset amiinit, kuten trietyyliamiini, ja näiden kaltaiset emäkset. Reaktiolämpötila on tarkoituksenmukaisimmin välillä noin  $-40^{\circ}\text{C}$  - noin huoneen lämpötila.

Menetelmämuunnelman b) mukaisesti yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa muuttamalla yleisen kaavan IV mukaiset karboksyylihapot vastaaviksi t-butyylestereiksi. Tämä esteröinti voidaan suorittaa sinänsä tunnetuin ja jokaisen alan ammattimiehen tiedossa olevin menetelmin. Yleisen kaavan IV mukainen karboksyylihappo voidaan esimerkiksi muuttaa sopivalla reagenssilla, esim. tionyylikloridin, fosforioksikloridin, oksalylikloridin tai näiden kaltaisten reagenssien kanssa vastaavaksi karboksyylihappokloridiksi, ja tämän voidaan antaa reagoida t-butanolin kanssa happoa sitovan aineen läsnäollessa. Happoa sitoviksi aineiksi soveltuvat ensisijaisesti tertiääriset amiinit, kuten trietyyliamiini, pyridiini, kinuklidiini tai näiden kaltaiset aineet. Eräissä tapauksissa voi olla edullista, että läsnä on katalyyttisin määrin 4-dimetyyli-

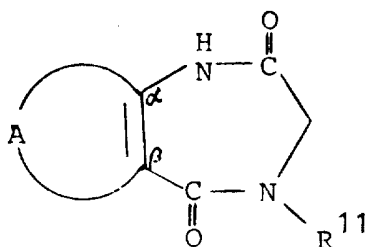
aminopyridiiniä tai samalla tavalla reagoivaa amiinia. Tämä esteröinti voidaan suorittaa kahtena erillisenä vaiheena, s.o. muodostetaan reaktiokykyinen karboksyylihapojohdannainen ja tämän annetaan reagoida t-butanolin kanssa, tai  
5 niin sanottuna tölkkimenetelmänä, jota pidetään ensisijaisena. Tarkoituksenmukainen reaktiolämpötila on alueella noin  $-10^{\circ}\text{C}$  - reaktioseoksen kiehumislämpötila.

Menetelmämuunnelman c) mukaisesti yleisen kaavan Ia mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa vastaaviksi yleisen  
10 kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa X merkitsee rikki-atomia, nimittäin käsittelemällä rikitysaineen kanssa, mikä voi tapahtua sinänsä tunnetulla tavalla. Rikitysaineena voidaan käyttää esimerkiksi fosforipentasulfidia, jolloin tätä lisätään edullisesti ylimäärin ja reaktio tapahtuu edullisesti  
15 neutraalissa orgaanisessa liuottimessa kuten dioksaanissa, metyleenikloridissa tai näiden kaltaisessa liuottimessa, trietyyliamiinin läsnäollessa lämpötilan ollessa välillä noin  $50^{\circ}\text{C}$  - reaktioseoksen kiehumislämpötila. Rikityksaineiksi soveltuvat kuitenkin myös 2,4-bis(p-metoksife-  
20 nyyli)-1,3,2,4-ditiafosfetaani-2,4-disulfidin kaltaiset yhdisteet; näiden kaltaisia rikitysaineita käytetään suunnilleen lasketuin määrin, ja reaktio tapahtuu neutraalin liuottimen kuten tolueenin tai ksyleenin läsnäollessa tarkoituksenmukaisesti reaktioseoksen kiehumislämpötilassa  
25 tai heksametyylifosforihappotriamidissa välillä noin  $60^{\circ}$  -  $110^{\circ}\text{C}$ .

Menetelmämuunnelman d) mukaisesti yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan keksinnön mukaisesti muutta farmaseuttisesti hyväksyttäväiksi happoadditiosuoloiksi. Sel-  
30 laisten farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolosten valmistus tapahtuu yleisesti tunnetuin menetelmin. Kysymykseen tulevat sekä suolat epäorgaanisten että myöskin orgaanisten happojen kanssa, esimerkiksi hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit, metaanisulfonaatit, p-tolueeni-  
35 sulfonaatit, oksalaatit ja näiden kaltaiset suolat.

Lähtöaineina käytettäviä yleisen kaavan II mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa lähtemällä yhdisteistä, joiden kaava on

5



V

10

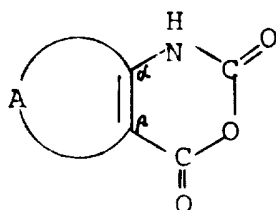
jossa A on merkitykseltään edellä mainittu ja R<sup>11</sup> on alempi alkyyli, sinänsä tunnetuin menetelmin, vrt. esim. BE-patenttijulkaisuihin 802 233, 833 249 ja 865 653, US-patenttijulkaisuun 3 681 341 ja artikkeliin J. Org. Chemistry 29 (1964) 231.

Erilaisissa myöhemmin esitettävissä esimerkeissä on yksityiskohtaisia ohjeita, jotka koskevat yleisen kaavan II mukaisten yhdisteiden valmistusta yleisen kaavan V mukaisista yhdisteistä.

20

Kaavan V mukaiset yhdisteet puolestaan ovat tunnettuja tai helposti valmistettavissa sinänsä tunnetuin menetelmin, esimerkiksi antamalla vastaavan karboksyylihappoanhydridin, jonka yleinen kaava on

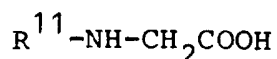
25



VI

30

jossa A:lla on edellä mainittu merkitys, reagoida aminohapon kanssa, jonka yleinen kaava on



VII

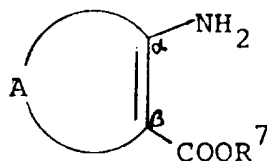
35

jossa R<sup>11</sup> on merkitykseltään edellä mainittu.



Kaavan V mukaisia yhdisteitä voidaan kuitenkin valmistaa myös lähtemällä yhdisteistä, joiden yleinen kaava on

5

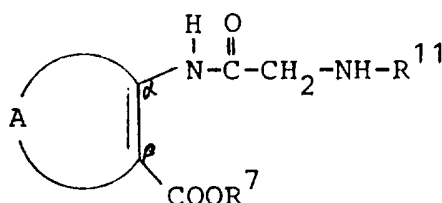


VIII

jossa  $R^7$  merkitsee alempaa alkyylia ja A:lla on edellä mainittu merkitys, esimerkiksi käsittelemällä sellaista yhdistettä  $\alpha$ -halogeenietikkahapon reaktiokykyisen johdannaisen, esim.  $\alpha$ -kloorietikkahappokloridin kanssa, ja antamalla saadun välituotteen reagoida alemman alkyyliamiinin, kuten metyyliamiinin, etyyliamiinin ja näiden kaltaisen amiinin

15 kanssa. Täten saadaan yhdisteitä, joiden yleinen kaava on

20

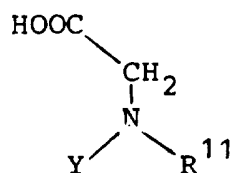


IX

jossa A,  $R^{11}$  ja  $R^7$  ovat merkitykseltään edellä mainittuja. Syklisoimalla yleisen kaavan IX mukaisia yhdisteitä saadaan yleisen kaavan V mukaisia yhdisteitä. Tämä syklisointi tapahtuu esimerkiksi kuumentamalla lyhyen ajan vastaavaa yleisen kaavan IX mukaista yhdistettä lämpötilassa noin  $100^\circ$  - noin  $300^\circ\text{C}$ .

On myös mahdollista, että kaavan VIII mukaisen yhdisteen annetaan reagoida kaavan X mukaisen karboksyylihapon reaktiokykyisen johdannaisen kanssa,

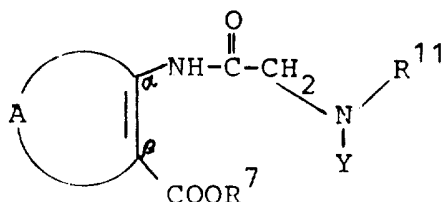
35



X

jossa Y merkitsee suojaryhmää ja  $R^{11}$  on merkitykseltään edellä mainittu, esimerkiksi karboksyylihappokloridin tai sen kaltaisen johdannaisen kanssa. Kun Y:llä merkitty suojaryhmä on poistettu näin saadusta yhdisteestä, jonka yleinen kaava on

5



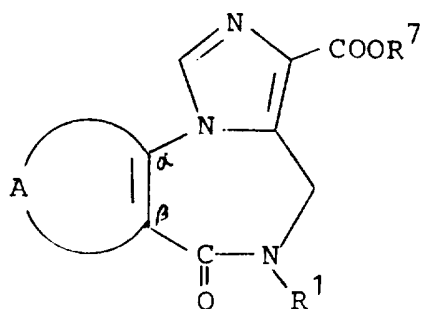
XI

10

jossa A,  $R^{11}$ ,  $R^7$  ja Y ovat merkitykseltään edellä mainittuja, ja yhdiste on syklisoitu samalla tavalla kuin valmistettaessa kaavan V mukaisia yhdisteitä kaavan IX mukaisista yhdisteistä, saadaan yleisen kaavan V mukaisia yhdisteitä.

Lähtöaineina käytettäviä yleisen kaavan IV mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa helposti hydrolysoimalla esteriryhmä yhdisteissä, joiden yleinen kaava on

20



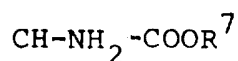
XII

25

jossa A:lla,  $R^1$ :llä,  $R^7$ :llä ja X:llä on edellä mainittu merkitys, sinänsä tunnetuin ja jokaisen alan ammattimiehen tiedossa olevin menetelmin.

Kaavan XII mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa antamalla kaavan II mukaisen yhdisteen reagoida emäksen läsnäollessa isosyaanietikkaesterin kanssa, jonka yleiskaava on

35



XIII

jossa R<sup>7</sup>:llä on edellä mainittu merkitys, (menetelmämuunnelman a) mukaisesti), ja muuttamalla haluttaessa saadun tuotteen karbonyyliryhmä tiokarbonyyliryhmäksi (menetelmämuunnelman b) mukaisesti).

5 Kuten alussa on mainittu ovat yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet uusia yhdisteitä ja niillä on erittäin arvokkaita farmakodynaamisia ominaisuuksia. Niiden toksisuus on vain vähäinen ja on osoittautunut, että niillä ilmenee selvää affiniteettiä keskeisiin bentsodiatsepiinireseptoreihin ja ne pystyvät vastustamaan rauhoittavan vaikutuksen omaavien 1,4-bentsodiatsepiinien keskeisesti vaimentavia, lihaksia rentouttavia, ataktisia, verenpainetta alentavia ja hengityspainetta alentavia ominaisuuksia.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden affiniteetti keskeisiin bentsodiatsepiinireseptoreihin osoitettiin artikkeleissa Life Science 20 (1977) 2101-2110 ja Science 198 (1977) 849-851 selostetun menetelmän mukaisesti. Tämän menetelmän mukaisesti määritellään kulloinkin testattavan aineiden aiheuttama tritoidun diatsepamin sitoutumisen estyminen aivokuoren spesifisiin bentsodiatsepiinireseptoreihin. Merkinällä IC<sub>50</sub> ("50-%:isen ehkäisyn aiheuttava konsentraatio") ilmoitetaan kulloinkin testattavan aineen konsentraatio, joka aiheuttaa 50-prosenttisen tritoidun diatsepamin spesifisen sitoutumisen estymisen aivokuoren spesifisiin bentsodiatsepiinireseptoreihin.

Eräs koe-eläimissä rauhoittavan vaikutuksen aiheuttavista 1,4-bentsodiatsepiinien tyypillisistä ominaisuuksista on niiden selvä kouristuslääkevaikutus, mikä on osoitettavissa esimerkiksi tunnetun ja yleisesti tunnustetun pentetratsolikokeen avulla. Tätä ominaisuutta käytettiin seuraavassa selostetun kokeen suorittamiseksi, joka mahdollistaa yhdisteiden selville saamisen, jotka pystyvät vastustamaan rauhoittavasti vaikuttavien 1,4-bentsodiatsepiinien keskeisiä ominaisuuksia.

35 Tässä kokeessa hiirille annetaan tunti ennen pentetratsolin (120 mg/kg, i.p.) antoa 5 mg/kg (i.p.) diatsepamia

(s.o. supramaksimiannos, joka suojasi kouristusmaisilta kohtaauksilta kaikki koe-eläimet, yli 900 hiirtä) ja 15 minuuttia ennen pentetratsolin antoa testattavia yhdistettä p.o. Kokeiltujen yhdisteiden antagonistinen tehokkuus, s.o. niiden kyky kumota diatsepamin vaikutus pentetratsolikokeessa, 5 määritettiin laskemalla hiiret, jotka tässä kokeessa kärsivät kouristusmaisista kohtauksista.

Seuraavassa taulukossa esitetään tulokset, jotka on saatu edellä kuvatussa kokeessa eräillä ylisen kaavan I 10 määrittelemää yhdisteluokkaa edustavilla yhdisteillä. Taulukossa ilmoitetaan kunkin siinä kuvatun yhdisteen  $ED_{50}$ -arvo.  $ED_{50}$ -arvoksi ilmoitetaan kulloinkin käytetyn koe yhdisteen määrä mg/kg (p.o.), joka kumoaa edellä mainitussa kokeessa diatsepamin vaikutuksen 50 %:lla eläimistä. Lisäksi 15 taulukossa on edellä määritellyt  $IC_{50}$ -arvot kaikkien siinä mainittujen koe yhdisteiden osalta sekä tiedot eräiden tämänkaltaisten yhdisteiden äkillisestä toksisuudesta ( $LD_{50}$ -arvo mg/kg kerralla suun kautta hiirille antamisen jälkeen).

TAULUKKO

Kaavan I mukainen yhdiste, jossa		R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	X	IC <sub>50</sub> nM/l	ED <sub>50</sub> mg/kg p.o.	LD <sub>50</sub> mg/kg p.o.
A	R <sup>2</sup>						
(a)	H	Cl	-CH <sub>3</sub>	O	3,0	0,2	312
(a)	H	CN	-CH <sub>3</sub>	O	10,0	1,22	
(a)	H	H	-CH <sub>3</sub>	O	3,3	4,7	625
(a)	F	H	-CH <sub>3</sub>	O	1,4	8,4	
(a)	H	H	-CH <sub>3</sub>	S	8,9	7,1	
(a)	H	J	-CH <sub>3</sub>	O	2,6	0,14	
(a)	H	Br	-CH <sub>3</sub>	O	2,3	0,13	

Kuten jo on mainittu vastustavat kaavan I mukaiset yhdisteet rauhoittavasti vaikuttavien 1,4-bentsodiatsepiinien keskeisesti vaimentavia, lihaksia rentouttavia, ataktisia, verenpainetta alentavia ja hengityspainetta alentavia ominaisuuksia. Viimemainittuja käytetään hoitotarkoituksissa monin tavoin ja niitä käytetään usein suurin annoksin, jolloin edellä mainitut vaikutukset voivat ilmetä myös voimakkaana sivuvaikutuksina. Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää vasta-aineena myrkytystapauksissa, joissa on osasyyllisenä liiallinen rauhoittavasti vaikuttavien 1,4-bentsodiatsepiinien nauttiminen. Ne soveltuvat myös käytettäväksi lyhentämään rauhoittavasti vaikuttavilla 1,4-bentsodiatsepiineilla kirurgian ja synnytysavun yhteydessä aiheutettua nukutusaikaa. Vastasyntyneiden osalta voidaan ehkäistä mahdollinen hengityspaineen aleneminen, mikä voi olla seurauksena rauhoittavasti vaikuttavien 1,4-bentsodiatsepiinien annosta äidille. Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan lisäksi käyttää myös 1,4-bentsodiatsepiinien yhteydessä, joita käytetään muilla hoitoalueilla, ehkäisemään sellaisessa tapauksessa ei toivottavia vaikutuksia keskushermostoon. Esimerkkejä näiden kaltaisista, muilla hoitoalueilla käytettäväksi soveltuvista 1,4-bentsodiatsepiineista ovat GB-patenttijulkaisuissa 1 444 529 ja 1 474 305 selostetut skistosom-matoja tappavan vaikutuksen omaavat 1,4-bentsodiatsepiinit, kuten (+)-5-(o-kloorifenyyli)-1,3-dihydro-3-metyyli-7-nitro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni.

Seuraavat kokeet osoittavat, että yleisen kaavan I piiriin sisältyvän aineluokan yhdisteitä edustava yhdiste, joka ehkäisee erittäin tehokkaasti skistosoma-matoja tappavan (+)-5-(o-kloorifenyyli)-1,3-dihydro-3-metyyli-7-nitro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onin voimakkaat, mutta kuitenkin ei toivottavat keskeiset vaikutukset keskushermostoon, ei millään tavalla vaikuta sen skistosoma-matoja tappavaan vaikutukseen.

Hiiriin ja kultahamstereihin istutetaan ihonalaisesti 60 Schistosoma mansoni cercaria-toukkaa. Noin 42 vuorokauden kuluttua istuttamisesta niille annetaan kerta-annok-

sena kokeiltavia preparaatteja suun kautta. Preparaattia ja  
 annosta kohden käytetään viittä eläintä. Kontrolleina on 10  
 käsittelemätöntä eläintä. Eläimet tapetaan kahden (hamsterit)  
 tai kolmen (hiiret) viikon kuluttua käsittelystä ja  
 5 leikellään. Suolilievellaskimoissa, porttilaskimossa ja mak-  
 sassa olevat matoparit preparoidaan erilleen, lasketaan  
 ja kirjataan matojen tila (elävä-kuollut). Preparaatin  
 skistosomeja tappava vaikutus ilmenee kuolleiden matojen  
 esiintymisenä maksan verisuonissa. Käsittelemättömissä  
 10 kontrollieläimissä ei koskaan esiinny kuolleita matoja.  
 Tulkintaa varten lasketaan infektioiduissa, käsitellyissä  
 eläimissä maksan verisuonissa olevien kuolleiden matoparien  
 osuus prosentteina.

Preparaattien in vitro-vaikutuksen testaamiseksi hii-  
 15 ristä eristetään Schistosoma mansoni-matopareja ja inkuboi-  
 daan elatusaineessa 37<sup>o</sup>C:ssa. Preparaatit lisätään liuok-  
 sena tai suspensiona. Matojen liikehdintää tarkkaillaan 120  
 tunnin koeajan kestäessä mikroskoopilla ja merkitään muis-  
 tiin. Preparaatin skistosomeja tappava vaikutus ilmenee  
 20 matojen liikkuvuuden nopeampana tai hitaampana katoamisena.  
 Preparaattilisäystä sisältämättömässä elatusaineessa  
 kontrollimadot säilyttävät normaalin liikkuvuutensa koko  
 120-tuntisen koejakson ajan.

Edellä selostetuissa kokeissa tutkittiin t-butylyli-7-  
 25 kloori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso-[1,5-a]-  
 [1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaatin (yhdiste A) mahdol-  
 lista häiritsevää vaikutusta (+)-5-(o-kloorifenylyli)-1,3-  
 dihydro-3-metyyli-7-nitro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onin  
 (yhdiste S) skistosomeja tappavaan vaikutukseen.

30 Kuten seuraavista koe-eläimille suoritettujen koetu-  
 losten ja in vitro-kokeen yhteenvedoista ilmenee, yhdis-  
 teellä A ei ollut haitallista vaikutusta (+)-5-(o-kloori-  
 fenyyli)-1,3-dihydro-3-metyyli-7-nitro-2H-1,4-bentsodiat-  
 sepin-2-onin (yhdiste S) skistosomaa tappavaan vaikutuk-  
 35 seen.

Koetulokset hiirillä ja hamstereilla suoritetuissa kokeissa:

5	Isäntä lajit	Annos mg/kg p.o.		Annossuhde	Skistosomeja tappava vaiku- tus, %
		Yhdiste S	Yhdiste A		
10	Hiiri	75	-	-	100
		-	300	-	0
		75	25	3:1	100
		75	75	1:1	100
		75	225	1:3	93
		-	-	-	0
15	Hamsteri	75	-	-	100
		-	225	-	0
		75	25	3:1	100
		75	75	1:1	100
		75	225	1:3	85
		-	-	-	0
20					

Tulokset in vitro-kokeissa:

25	Valmistekonsentraatio µg/ml		Konsentraatiosuhde	Vaikutus <sup>*)</sup>
	Yhdiste S	Yhdiste A		
30	25	-	-	a
	-	100	-	b
	-	25	-	b
	25	100	1:4	a
	25	25	1:1	a
	-	-	-	b

35 <sup>\*)</sup> Vaikutus: a = matoparit 15 minuutin kuluttua liikkumatto-  
mia;  
b = matoparit liikehtivät normaalisti 120-tun-  
tisen kokeen ajan.



Yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä ja/tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja sisältäviä farmaseuttisia valmisteita valmistetaan sinänsä tunnetuin menetelmin. Farmaseuttisia valmisteita voidaan antaa suun kautta, esim. tabletteina, lakkatabletteina, lääkerakeina, kova- ja pehmeägelatiinikapseleina, liuoksina, emulsioina tai suspensioina. Anto voi tapahtua kuitenkin myös peräsuoleen, esim. peräpuikkojen muodossa, tai parenteraalisesti, esim. injektio-liuoksina. Tablettien, lakkatablettien, lääkerakeiden ja kovagelatiinikapselien valmistamiseksi menetelmän mukaisia tuotteita voidaan muokata farmaseuttisesti neutraalien, epäorgaanisten tai orgaanisten kantajien kanssa.

Farmaseuttiset valmisteet voivat kantajien ohella sisältää lisäksi säilytysaineita, liukenemista välittäviä aineita, stabilointiaineita, kostutusaineita, emulgaattoreita, makeutusaineita, väriaineita, aromiaineita, suoloja osmoottisen paineen muuttamiseksi, puskureita, pinnoiteaineita tai antioksidantteja. Ne voivat lisäksi sisältää myös muita terapeuttisesti arvokkaita aineita.

Kuten alussa on mainittu voidaan kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja käyttää sairauksien torjumiseen tai ehkäisyyn, erityisesti vastustamaan rauhoittavasti vaikuttavien 1,4-bentsodiatsepiinien keskeisesti vaimentavia, lihaksia rentouttavia, ataktisia, verenpainetta alentavia ja hengityspainetta alentavia ominaisuuksia. Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan erityisesti käyttää yhdistelmänä edellä mainittujen skistosomeja tappavien yhdisteiden kanssa, esim. yhdistelmänä (+)-5-(o-kloorifenyyli)-1,3-dihydro-3-metyyli-7-nitro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onin kanssa torjuttaessa halkiomatotautia. Tällöin kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan antaa ennen, samanaikaisesti kuin annetaan tai sen jälkeen kun on annettu tai otettu rauhoittavasti vaikuttavia 1,4-bentsodiatsepiineja.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen annostusta voidaan vaihdella laajoissa rajoissa ja se on tietenkin kussakin yksityistapauksessa sovittava yksilöllisten mahdollisuuksien mukaiseksi. Yleensä päiväannos tulisi sovittaa välille noin 0,2 - noin 500 mg.

Seuraavat esimerkit selventävät lähemmin tätä keksintöä.

Esimerkki 1

10 t-butyyli-7-kloori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso/1,5-a/1,4/bentsodiatsepiini-3-karboksylaatin valmistus

15 a) 29,1 g (0,14 moolia) 6-kloori-isatohappoanhydriidiä sekoitetaan 13,12 g:n kanssa (0,14 moolia) sarkosinia 150 ml:ssa dimetyylisulfoksidia tunnin ajan  $110^{\circ}\text{C}$ :ssa. Saatuu liuos konsentroidaan ja jäännös kiteytetään uudelleen etanolista. Saadaan 5-kloori-3,4-dihydro-4-metyyli-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2,5(1H)-dionia, jonka sulamispiste on  $237-238^{\circ}\text{C}$ .

20 b) Suspensioon, jossa on 0,55 g (14,2 moolia) natriumhydriidiä (55-prosenttista öljydispersiota) 20 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, lisätään 3,18 g (14,1 moolia) 6-kloori-3,4-dihydro-4-metyyli-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2,5(1H)-dionia. Sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa, jäädytetään  $-30^{\circ}\text{C}$ :seen ja lisätään tiputtamalla 2,05 ml (14,2 moolia) dietyylikloorifosfaattia. Reaktioseosta sekoitetaan 20 minuuttia  $-20^{\circ}\text{C}$ :ssa.

30 Asetoni/kuivajää-hauteessa jäädytetään tällä välin liuos, jossa on 1,59 g (14,2 moolia) kalium-t-butylaattia 5 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia ja lisätään 2,0 g (14,2 moolia) isosyaanietikkahappo-t-butyyliesteriä. Saatuu liuos tiputetaan  $-15^{\circ}\text{C}$ :ssa edellä mainittuun reaktioseokseen. Jäädytyshaude poistetaan ja seos neutraloidaan huoneen lämpötilassa 1,5 ml:lla jääetikkaa. Tämän jälkeen seos 35 kaadetaan noin 150 ml:aan vettä ja uutetaan kolme kertaa kloroformilla. Orgaaniset utteet pestään neljä kertaa ve-

dellä, kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin. Raakatuote kromatografoidaan piigeelillä eluoimalla etikkaesterillä ja kiteytetään sen jälkeen uudelleen etikkaesteri/eetteri-seoksesta. Saadaan t-butyylimetyyli-7-kloori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaattia, jonka sulamispiste on 188-190°C.

Esimerkki 2

t-butyylimetyyli-5,6-dihydro-7-jodi-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaatin valmistus

a) Suspensiota, jossa on 8,7 g (0,03 moolia) 6-jodisatohappoanhydridiä, 2,95 g (0,033 moolia) sarkosiinia ja 4,2 g kaliumkarbonaattia 50 ml:ssa dimetyyliformamidia, lämmitetään 30 minuuttia 50°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen laimennetaan 400 ml:lla vettä, pH säädetään 2-norm. suolahapolla arvoon 1-2 ja uutetaan useaan kertaan kloroformi/isopropanoli-seoksella (4:1). Liuottimen haihduttamisen ja jäännöksen metyleenikloridi/heksaani-seoksesta suoritettua uusintakiteytyksen jälkeen saadaan N-(6-jodiantraniloyyli)-N-metyyliglysiiniä, jonka sulamispiste on 147-149°C.

b) 4,6 g edellä mainittua ainetta lämmitetään noin 10 minuuttia 160°C:ssa. Sen jälkeen kun reaktiossa muodostunut vesi on poistettu vakuumissa, raakatuote kiteytetään uudelleen metyleenikloridi/heksaaniseoksesta. Saadaan 3,4-dihydro-6-jodi-4-metyyli-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2,5-(1H)-dionia, jonka sulamispiste on 217-220°C.

c) Suspensioon, jossa on 0,28 g (6,6 moolia) natriumhydridiä (55-prosenttista öljydispersiota) 10 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, lisätään 1,94 g (6,1 moolia) 3,4-dihydro-6-jodi-4-metyyli-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2,5(1H)-dionia. 30 minuutin kuluttua jäähdytetään -35°C:seen ja tiputtamalla lisätään 1,1 ml (6,6 moolia) dietyylikloorifosfaattia. Tämän jälkeen sekoitetaan vielä noin 15 minuuttia -35 - -15°C:ssa.

Tällä välin jäähdytetään asetoni/kuivajää-hauteessa liuos, jossa on 0,72 g (6,6 moolia) kalium-t-butylaattia

4 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, ja lisätään 0,95 g  
 (6,6 moolia) isosyaanietikkahappo-t-butyyliesteriä. Saatu  
 liuos lisätään tiputtamalla  $-15 - -5^{\circ}\text{C}$ :ssa edellä mainit-  
 tuun reaktioseokseen. Jäähdytyschaude poistetaan, seos neutra-  
 5 loidaan noin 15 minuutin kuluttua jääetikalla, kaadetaan  
 100 ml:aan vettä ja uutetaan kolme kertaa kloroformilla.  
 Kloroformiuutteet pestään kolme kertaa vedellä, kuivataan  
 magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Raakatuotteen  
 puhdistus tapahtuu kromatografiomalla piigeelipylväessä ja  
 10 kiteyttämällä sen jälkeen uudelleen etikkaesteristä. Saa-  
 daan t-butyyli-5,6-dihydro-7-jodi-5-metyyli-6-okso-4H-imi-  
 datso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaattia, jonka  
 sulamispiste on  $203-204^{\circ}\text{C}$ .

Esimerkki 3

15 t-butyyli-5,6-dihydro-7-jodi-5-metyyli-6-okso-4H-  
imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaatin  
valmistus

a) Seosta, jossa on 8,7 g (0,03 moolia) 6-jodi-isato-  
 happoanhydridiä, 3,2 g (0,036 moolia) sarkosiinia ja 25 ml  
 20 dimetyyliasetamidia, lämmitetään tunnin ajan paluujäähdyt-  
 täjän alla kiehua. Jäähdyttämisen ja vedellä laimenta-  
 misen jälkeen reaktioseosta ravistellaan perusteellisesti  
 kloroformin kanssa. Kloroformiuutteet kuivataan ja haihdu-  
 tetaan kuiviin. Kun raakatuote on kiteytetty uudelleen me-  
 25 tyleenikloridi/eetteri-seoksesta, saadaan 3,4-dihydro-6-  
 jodi-4-metyyli-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2,5(1H)-dionia,  
 jonka sulamispiste on  $214-217^{\circ}\text{C}$ .

b) Esimerkin 2c) ohjeiden mukaisesti edellä mainitus-  
 ta aineesta saadaan t-butyyli-5,6-dihydro-7-jodi-5-metyyli-  
 30 6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksy-  
 laattia, jonka sulamispiste on  $203-204^{\circ}\text{C}$ .

Esimerkki 4

35 t-butyyli-7-syaani-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-  
imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaatin  
valmistus

a) Seosta, jossa on 5,7 g (0,018 moolia) 3,4-dihydro-6-jodi-4-metyyli-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2,5(1H)-dionia, 2,4 g (0,026 moolia) kupari(I)syanidia ja 60 ml dimetyyli-formamidia, lämmitetään 45 minuuttia 50°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos laimennetaan vedellä ja uutetaan useaan kertaan kloroformi/isoporpanoli-seoksella (4:1). Yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Keltaisenruskea raakatuote kiteytetään uudelleen metanolista. Saadaan 2,3,4,5-tetrahydro-4-metyyli-2,5-diokso-1H-1,4-bentsodiatsepiini-6-karbonitriiliä, jonka sulamispiste on 253-256°C.

b) Suspensioon, jossa on 0,31 g (7,2 moolia) natriumhydridiä (55-prosenttista öljydispersiota) 8 ml:ssa kuivaa dimetyyli-formamidia, lisätään 1,3 g (6,0 moolia) 2,3,4,5-tetrahydro-4-metyyli-2,5-diokso-1H-1,4-bentsodiatsepiini-6-karbonitriiliä. Noin 30 minuutin kuluttua reaktioseos jäähdytetään -35°C:seen, lisätään tiputtamalla 1,2 ml (7,2 mmoolia) dietyylikloorifosfaattia ja sekoitetaan 15 minuuttia -35 - -15°C:ssa.

Tällä välin asetoni/kuivajää-hauteessa jäähdytetään liuos, jossa on 0,79 g (7,2 mmoolia) iscsyaanietikkahapot-butyyliesteriä. Saatu liuos tiputetaan -15 - -10°C:ssa edellä mainittuun reaktioseokseen. Jäähdytysshaude poistetaan, seos neutraloidaan noin 10 minuutin kuluttua jääetikkalla, kaadetaan 100 ml:aan vettä ja uutetaan kolme kertaa kloroformilla. Kloroformiuutteet pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Raakatuote kromatografioidaan piigeelillä eluoimalla kloroformilla, jossa on 1,5 % moolia, ja sen jälkeen kiteytetään uudelleen etikkaesteristä. Saadaan t-butyyli-7-syaani-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaattia, jonka sulamispiste on 213-215°C.

#### Esimerkki 5

t-butyyli-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso-  
[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaatin valmistus

Suspensioon, jossa on 0,55 g (14,2 mmoolia) natrium-  
 hydridiä (55-prosenttista öljydispersiota) 15 ml:ssa kuivaa  
 dimetyyliformamidia, lisätään 2,69 g (14,6 mmoolia) 3,4-  
 dihydro-4-metyyli-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2,5(1H)-dionia  
 5 ja sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Tämän jäl-  
 keen reaktioseos jäädytetään  $-30^{\circ}\text{C}$ :seen, lisätään tiput-  
 tamalla 2,05 ml (14,2 mmoolia) dietyylikloorifosfaattia ja  
 sekoitetaan 20 minuuttia  $-20^{\circ}\text{C}$ :ssa.

Tällä välin jäädytetään asetoni/kuivajää-hauteessa  
 10 liuos, jossa on 1,59 g (14,2 mmoolia) kalium-t-butylaattia  
 5 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, ja lisätään 2,0 g  
 (14,2 mmoolia) isosyaanietikkahappo-t-butyyliesteriä. Saatu  
 liuos lisätään tiputtamalla  $-15^{\circ}\text{C}$ :ssa edellä mainittuun  
 reaktioseokseen. Jäähdytyschaude poistetaan, seos neutraloi-  
 15 daan huoneen lämpötilassa 1,5 ml:lla jäätikkoa, kaadetaan  
 noin 100 ml:aan vettä ja uutetaan kolme kertaa kloroformil-  
 la. Kloroformiuutteet pestään neljä kertaa vedellä, kuiva-  
 taan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Raaka-  
 tuote puhdistetaan kromatografioimalla piigeelipylväessä  
 20 eluimalla etikkaesterillä ja kiteyttämällä sen jälkeen  
 uudestaan etikkaesteri/eetteri-seoksesta. Saadaan t-butyyli-  
 5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentso-  
 diatsepiini-3-karboksylaattia, jonka sulamispiste on  $217 -$   
 $218^{\circ}\text{C}$ .

25 Esimerkki 6

t-butyyli-5,6-dihydro-5-metyyli-6-tiokso-4H-imidatso-  
[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaatin valmistus

Liuokseen, jossa on 1 g t-butyyli-5,6-dihydro-5-me-  
 30 tyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-  
 karboksylaattia 50 ml:ssa toluenia, lisätään 0,82 g 2,4-  
 bis(p-metoksifenyyli)-1,3,2,4-ditiadifosfetaani-2,4-disul-  
 fidia ja saatua seosta lämmitetään 6 tuntia paluujäähdyt-  
 täjän alla kiheuttaen. Reaktioseos kaadetaan veteen ja to-  
 lueenifaasi erotetaan. Kun orgaaninen faasi on kuivattu  
 35 magnesiumsulfaatilla ja haihdutettu kuiviin, raakatuote  
 kromatografioidaan piigeelillä. Saadaan t-butyyli-5,6-di-  
 hydro-5-metyyli-6-tiokso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodi-

atsepiini-3-karboksylaattia, jonka sulamispiste on 207 - 208°C.

Esimerkki 7

t-butyyl-8-fluori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaatin valmistus

a) 24 g (132,5 mmoolia) 5-fluori-isatohappoanhydridiä liuotetaan 140 ml:aan dimetyylisulfoksidia ja lisätään 11,8 g (132,5 mmoolia) sarkosiinia. Liuosta sekoitetaan 100°C:ssa kunnes kaasun kehittyminen lakkaa (kestää noin 1,5 tuntia) ja sen jälkeen se kaadetaan noin 1,2 litraan vettä. 10-minuuttisen sekoituksen jälkeen kiteytyy erilleen kiinteätä ainetta. Kiteet suodatetaan erilleen, pestään litralla vettä ja kuivataan. Saadaan 7-fluori-3,4-dihydro-4-metyyli-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2,5(1H)-dionia, jonka sulamispiste on 262-263°C.

b) Liuokseen, jossa on 10,40 g (50 mmoolia) 7-fluori-3,4-dihydro-4-metyyli-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2,5(1H)-dionia 50 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia argon-atmosfäärin suojaamana, lisätään 1,92 g (50 mmoolia) natriumhydridiä (50-prosenttista öljyspersiota) ja sekoitetaan 20 minuuttia huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen siihen tiputetaan -20°C:ssa 8,62 g (50 mmoolia) dietyylikloorifosfaattia ja sekoitetaan vielä 20 minuuttia -20°C:ssa.

Tällä välin asetoni/kuivajää-hauteessa jäähdytetään liuos, jossa on 5,60 g (50 mmoolia) kalium-t-butyylaattia 15 ml:ssa dimetyyliformamidia, ja lisätään 7,0 g (50 mmoolia) isosyaanietikkahappo-t-butyylesteriä. Saatu oranssinvärinen liuos lisätään tiputtamalla -10 - -20°C:ssa edellä mainittuun reaktioseokseen. Jäähdytyschaude poistetaan. Reaktioseosta sekoitetaan 20 minuuttia, neutraloidaan 5 ml:lla jääetikkaa, kaadetaan veteen ja ravistellaan kolme kertaa perusteellisesti kloroformin kanssa. Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestään viisi kertaa vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Etikkaesteristä uudelleen kiteyttämisen jälkeen saadaan t-butyyl-8-

fluori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]-bentsodiatsepiini-3-karboksylaattia, jonka sulamispiste on 228-229°C.

Esimerkki 8

5 t-butyyli-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso-  
[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaatin valmistus

a) 19,0 g (0,10 moolia) 3,4-dihydro-4-metyyli-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2,5(1H)dionia pannaan ensin argon-atmosfäärin suojaamana 100 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia. Lisätään 15,5 g (0,12 moolia) kalium-t-butylaattia, jolloin lämpötila kohoaa 25°C:sta 39°C:seen. Jäähdytetään huoneen lämpötilaan ja lämpötilavälillä 18-22°C lisätään tiputtamalla 18,2 g (0,105 moolia) dietyylikloorifosfaattia.

11,2 g (0,10 moolia) kalium-t-butylaattia liuotetaan erikseen 30 ml:aan dimetyyliformamidia. Tämä liuos jäähdytetään noin -50°C:seen ja argonin suojaamana lisätään 11,3 g (0,10 moolia) isosyaanietikkahappoetyyliesteriä. Tämän jälkeen tämä liuos lisätään tiputtamalla 18-23°C:ssa jäähdyttäen edellä mainittuun reaktioseokseen. Sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa, lisätään 5 ml etikkahappoa, seos kaadetaan sitten 500 ml:aan vettä ja uutetaan kaksi kertaa 200 ml:n kloroformierillä. Yhdistetyt kloroformiuutteet pestään kolme kertaa 300 ml:n vesierillä, kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin. Öljymäisen jäännökseen lisätään 150 ml etikkaesteriä ja annetaan kiteytyä 0°C:ssa. Erottuneet kiteet suodatetaan erilleen, pestään kylmällä etikkaesterillä ja saadaan etyyli-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaattia, jonka sulamispiste on 163-165°C.

30 Etikkaesteristä suoritettujen uusintakiteytyksen jälkeen tuotteen sulamispiste on 164-165°C.

b) Liuosta, jossa on 14,26 g (0,05 moolia) etyyli-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaattia ja 2,2 g (0,055 moolia) natriumhydroksidia 100 ml:ssa etanolia ja 20 ml vettä, kieuhutetaan paluujäähdyttäjän alla 45 minuuttia ja sen jälkeen



lisätään 55 ml 1-norm. suolahappoa ja 50 ml vettä. Kun etanoli on tislattu pois, syntynyt kideleite suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan. Saadaan 5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksyli-  
5 lihappoa, jonka sulamispiste on 287°C.

c) Suspensioon, jossa on 2,6 g (10 mmoolia) 5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksyli-  
10 happoa 20 ml:ssa pyridiiniä, lisätään ensin 25 ml t-butanolia ja sen jälkeen -5°C:ssa tiputtamalla 1,1 ml fosforioksidikloridia. Sekoitetaan 15 minuuttia -5°C:ssa ja 48 tuntia huoneen lämpötilassa, saatu reaktioseos kaadetaan 250 ml:aan vettä ja uutetaan neljä kertaa kloroformilla. Kloroformiuutteet pestään kolme kertaa laimealla natronlipeällä ja kolme kertaa vedellä, kuivataan  
15 magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Etikkaesteristä suoritettua jäännöksen uusintakiteytyksen jälkeen saadaan t-butyli-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksyli-  
16 laattia, jonka sulamispiste on 216-217°C.

20 Esimerkki 9

t-butyli-7-bromi-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksyli-  
17 alatin valmistus

a) 4,84 g (0,02 moolia) 6-bromi-isatohappoanhydridiä  
25 ja 1,78 g (0,02 moolia) sarkosiinia hierretään yhdessä hienojakoiseksi ja sen jälkeen kuumennetaan suojakaasun suojaamana 6 minuutin ajan 260°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen raakatuote kromatografoidaan piigeelillä kloroformi/metanoli-seoksella (20:1) eluoiden. Kloroformi/heksaaniseoksesta  
30 uudelleen kiteyttämisen jälkeen saadaan 6-bromi-3,4-dihydro-4-metyyli-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2,5(1H)-dionia, jonka sulamispiste on 232-233°C.

b) Suspensioon, jossa on 0,98 g (22,4 mmoolia) natriumhydridiä (55-prosenttista öljydispersiota) 35 ml:ssa  
35 kuivaa dimetyyliformamidia, lisätään 5,26 g (19,5 mmoolia) 6-bromi-3,4-dihydro-4-metyyli-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2,5-(1H)dionia ja sekoitetaan 45 minuuttia huoneen lämpötilas-

sa. Tämän jälkeen reaktioseokseen tiputetaan 3,3 ml (22,4 mmoolia) dietyylikloorifosfaattia ja sekoitetaan vielä 25 minuuttia tässä lämpötilassa.

Tällä välin jäähdytetään liuos, jossa on 2,62 g (23,4 mmoolia) kalium-t-butylaattia 6 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, asetoni/kuivajää-hauteessa, lisätään 3,38 g (23,4 mmoolia) isosyaanietikkahappo-t-butyyliesteriä ja tiputetaan  $-15^{\circ}\text{C}$ :ssa edellä mainittuun reaktioseokseen. Jäähdytys-  
 haude poistetaan, sekoitetaan kunnes sisälämpötilaksi on  
 10 saatu  $5^{\circ}\text{C}$ , neutraloidaan jääetikalla, kaadetaan 200 ml:aan vettä ja uutetaan neljä kertaa metyleenikloridilla. Metyleenikloridiuutteet pestään kolme kertaa vedellä, kuivataan  
 magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Raakatuote  
 kromatografoidaan piigeelillä eluoimalla etikkaesteri/me-  
 15 tyleenikloridi-seoksella (1:1) ja sen jälkeen kiteytetään kaksi kertaa uudelleen etikkaesteristä. Saadaan t-butyyli-  
 7-bromi-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a]-  
 [1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaattia, jonka sulamispiste on  $207-208^{\circ}\text{C}$ .

20 Esimerkki 10

t-butyyli-7-kloori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a]/[1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaatin valmistus

Seosta, jossa on 5,02 g (22,7 mmoolia) 6-kloori-3,4-  
 25 dihydro-4-metyyli-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2,5(1H)dionia, 31,5 g (260 mmoolia) dimetyylianiiliinia, 5,20 g (34 mmoolia) fosforioksidikloridia ja 50 ml kloroformia (suodatettu aluminiumoksidin läpi), sekoitetaan 2 tuntia kiehumislämpötilassa. Saatu liuos kaadetaan esijäähdytettyyn seokseen,  
 30 jossa on 18 g natriumvetykarbonaattia ja 100 ml vettä ja sekoitetaan 20 minuuttia. Epäorgaaninen faasi erotetaan ja ravistellaan kolme kertaa kloroformin kanssa. Yhdistetyt kloroformiuutteet kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin suurvakuumissa. Kiteinen jäännös (imini-  
 35 kloridi) liuotetaan 30 ml:aan dimetyyliformamidia.

Tällä välin  $-40^{\circ}\text{C}$ :ssa jäädytettyyn liuokseen, jossa on 2,63 g (23,5 mmoolia) kalium-t-butylaattia 10 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään ensin 3,22 g (22,9 mmoolia) isosyaanietikkahappo-t-butyyliesteriä ja sen jälkeen  $-10 -$   
 5  $-20^{\circ}\text{C}$ :ssa tiputtamalla edellä mainittu iminikloridiliuos. Jäädytys poistetaan, seosta sekoitetaan 0,5 tuntia, lisätään 2,5 ml jäätikkoa, kaadetaan noin 200 ml:aan vettä ja uutetaan neljä kertaa noin 40 ml:n kloroformierillä. Yhdistetyt kloforomiuutteet pestään kolme kertaa vedellä, kuivataan  
 10 magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Raakatuote kiteytetään uudelleen etikkaesteri/eetteriseoksesta ja saadaan t-butyyli-7-kloori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaattia, jonka sulamispiste on  $194-196^{\circ}\text{C}$ .

15 Esimerkki 11

t-butyyli-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso-  
[1-5a]tieno[2,3-f][1,4]diatsepiini-3-karboksylaatin valmis-  
tus

a) Seos, jossa on 30,09 (177 mmoolia) 2H-tieno[3,2-d]-  
 20 [1,3]oksatsiini-2,4-(1H)dionia ja 17,3 g (195 mmoolia) sarkosiinia 100 ml:ssa dimetyylisulfoksidia sekoitetaan  $110^{\circ}\text{C}$ :ssa 1,5 tuntia. Tummanruskea liuos kaadetaan 600 ml:aan jää/vettä. Erottunut öljy uutetaan 200 ml:aan etyyliasettaattia ja vesifaasi haihdutetaan tyhjiössä kunnes kiteytyminen alkaa. Seos jäädytetään jäähauteessa noin 3 tuntia  
 25 ja erottunut aines imusuodatetaan ja pestään pienellä määrällä vettä. Kuivauksen jälkeen kiertohaihduttimessa saadaan 3,4-dihydro-4-metyyli-2H-tieno[3,2-e][1,4]diatsepiini-2,5(1H)dionia, jonka sulamispiste on  $270-272^{\circ}\text{C}$ .

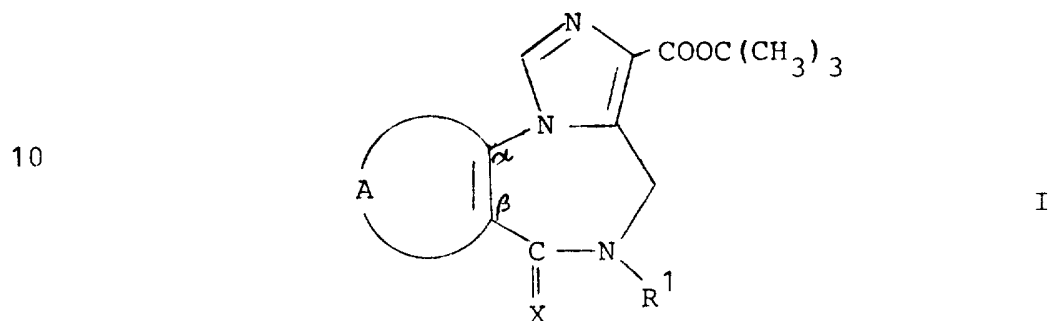
30 b) 6,4 g 3,4-dihydro-4-metyyli-2H-tieno[3,2-e][1,4]diatsepiini-2,5(1H)dionia suspendoidaan 640 ml:aan kloroformia. Seokseen lisätään peräkkäin 47,6 ml N,N-dimetyyli-p-toluidiinia ja 9,45 ml fosforioksidikloridia ja seos keitetään pystyjäädyttäen 15 tuntia sekoittaen. Reaktioseos  
 35 jäädytetään ja sekoitetaan voimakkaasti 30 minuuttia 1 l:n kanssa kyllästettyä vesipitoista natriumvetykarbonaatti-

liuosta. Orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan kahdesti kloroformilla. Kloroformiuutteet kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin poistetaan tislamalla tyhjiössä. Jäännös sisältää raakaa 2-kloori-3,4-dihydro-4-metyyli-2H-tieno[3,2-e][1,4]diatsepin-5(5H)onia sekoitettuna N,N-dimetyyli-p-toluidiiniin.

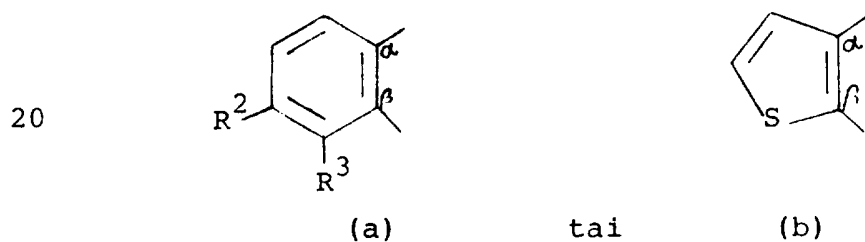
Valmistetaan t-butyylisosaaniasetatatin kaliumsulfaaliuos lisäämällä tiputtamalla liuos, jossa on 9,2 g t-butyylisosaaniasetattia 20 ml:ssa dimetyyliformamidia -10 - -5°C:ssa liuokseen, jossa on 7,24 g kalium-t-butoksidia 250 ml:ssa dimetyyliformamidia. Tähän liuokseen lisätään tiputtamalla -10°C:ssa yllä kuvattu raakan 2-kloori-3,4-dihydro-4-metyyli-2H-tieno[3,2-e][1,4]diatsepin-5(5H)onin ja N,N-dimetyyli-p-toluidiinin seos. Seosta sekoitetaan -5°C:ssa vielä 30 minuuttia ja huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Reaktioseosta käsitellään tämän jälkeen 0°C:ssa 4,9 ml:lla jäätikkahappoa ja kaadetaan 5 l:aan kyllästettyä vesipitoista natriumvetykarbonaattiliuosta. Se uutetaan kolme kertaa etyyliasetaatilla ja kaksi kertaa kloroformilla. Orgaaniset faasit pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivataan natriumsulfaatilla. Liuotin ja suurin osa N,N-dimetyyli-p-toluidiinista poistetaan tislamalla suurtyhjiössä. Jäännös kromatografioidaan piigeelin lävitse. Käyttämällä kloroformin ja etanolin (98,8:1,2) seosta eluoidaan t-butyylisosaaniasetatatin 5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a]tieno[2,3-f][1,4]diatsepiini-3-karboksylaatti. Eluaatin jäännös kiteytetään etyyliasetaatista ja diisopropyylieetteristä. Saadaan t-butyylisosaaniasetatatin 5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a]tieno[2,3-f][1,4]diatsepiini-3-karboksylaatin värittömiä kiteitä, joiden sulamispiste on 178-179°C.

## Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten imidat-  
sobentso- ja -tienodiatsepiinikarboksyylihappojen t-butyylie-  
5 esterien valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I,

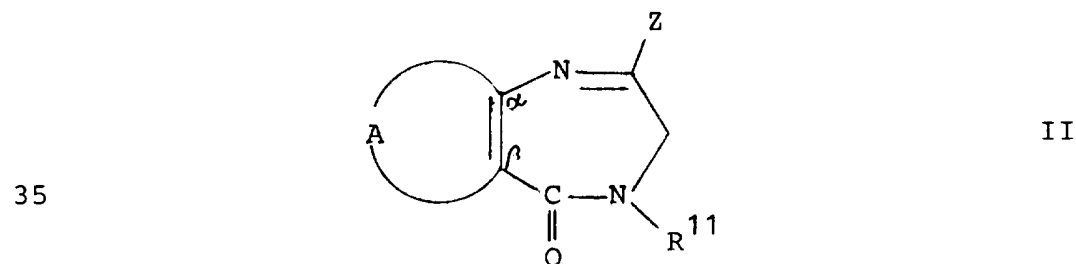


15 jossa A yhdessä molempien  $\alpha$ :lla ja  $\beta$ :lla merkittyjen hii-  
liatomien kanssa merkitsevät ryhmää



X merkitsee happi- tai rikkiatomia ja  $R^1$  alemmaa alkyyliä,  
25 ja joko  $R^2$  merkitsee vetyä, halogeenia tai syaania ja  $R^3$   
vetyä, tai  $R^2$  merkitsee vetyä ja  $R^3$  vetyä, halogeenia tai  
syaania, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happo-  
additiosuolojen valmistukseksi, t u n n e t t u siitä,  
että

30 a) yhdisteen, jonka yleiskaava on



jossa  $R^1$  merkitsee alempaa alkyyliä ja Z poistuvaa ryhmää, kuten difenyyylifosfinyyli tai kloori, ja A:lla on edellä mainittu merkitys, annetaan reagoida emäksen läsnäollessa isosyaanietikkaesterin kanssa, jonka kaava on

5

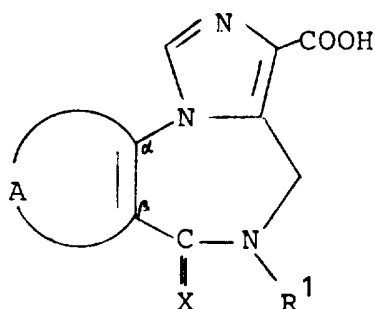


III

tai

b) karboksyylihappo, jonka yleiskaava on

10



IV

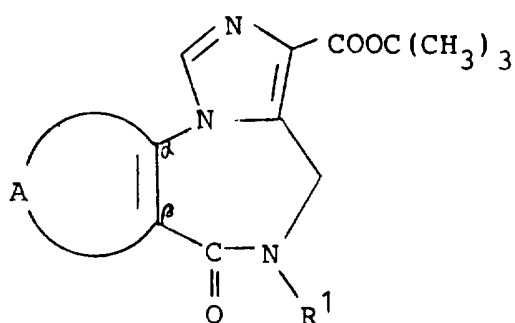
15

jossa A:lla,  $R^1$ :llä ja X:llä on edellä mainittu merkitys, muutetaan vastaaviksi t-butyyliestereiksi, ja näin saadulle yhdisteelle suoritetaan haluttaessa seuraavat lisäreaktiot:

20

c) yhdisteessä, jonka yleiskaava on

25



Ia

30

jossa A:lla ja  $R^1$ :llä on edellä mainittu merkitys, karbonyyliryhmä muutetaan tiokarbonyyliryhmäksi, tai

d) haluttaessa saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

35

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -  
 n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yh-  
 diste, jossa A merkitsee patenttivaatimuksessa 1 määritel-  
 tyä ryhmää (a), joko  $R^2$  merkitsee vetyä tai fluoria ja  $R^3$   
 5 vetyä, tai  $R^2$  merkitsee vetyä ja  $R^3$  klooria, bromia, jodia  
 tai syaania, X merkitsee happiatomia ja  $R^1$  merkitsee metyy-  
 liä.

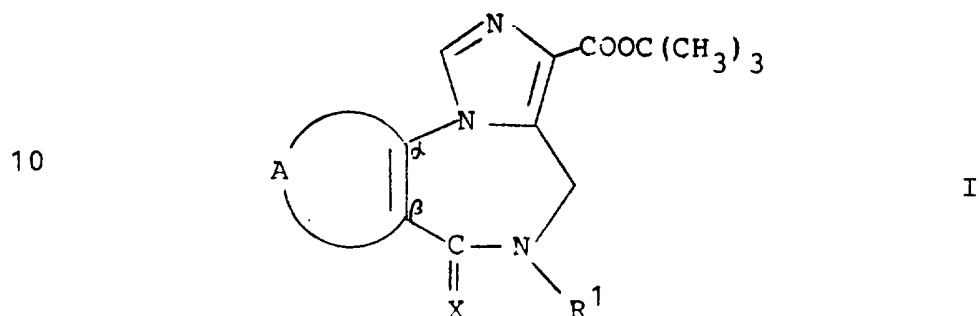
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -  
 n e t t u siitä, että menetelmällä valmistetaan t-butyyl-  
 10 7-kloori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a]-  
 [1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaattia.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -  
 n e t t u siitä, että menetelmällä valmistetaan t-butyyl-  
 5,6-dihydro-7-jodi-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]-  
 15 bentsodiatsepiini-3-karboksylaattia.

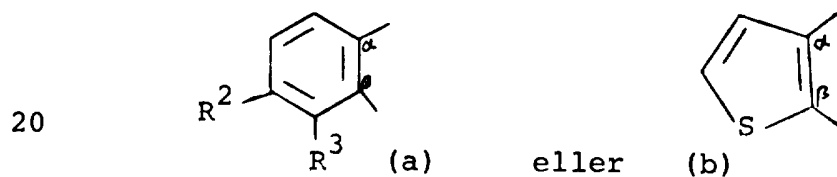
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -  
 n e t t u siitä, että menetelmällä valmistetaan t-butyyl-  
 7-bromi-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a]-  
 [1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaattia.

## Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt använd-  
bara t-butylestrar av imidazobenso- och -tienodiazepinkar-  
5 boxylsyror, och med den allmänna formeln I,

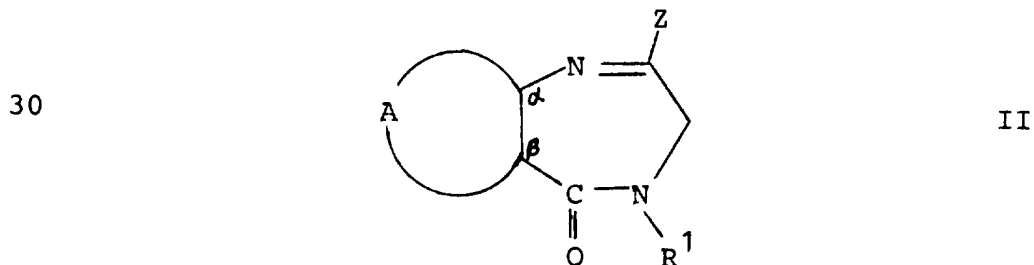


15 vari A tillsammans med de bägge med  $\alpha$  och  $\beta$  betecknade  
kolatomerna anger en grupp



X är en syre- eller svavelatom och  $R^1$  är en lägre alkyl,  
och antingen är  $R^2$  väte, en halogen eller cyan och  $R^3$  är  
väte eller är  $R^2$  väte och  $R^3$  är väte, en halogen eller cyan  
25 och farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter av dessa,  
k ä n n e t e c k n a t   d ä r a v ,   a t t

a) en förening med den allmänna formeln



vari  $R^1$  anger en lägre alkyl och Z är en avgående grupp  
35 såsom difenylfosfinyl eller klor, och A anger samma som  
ovan i närvaro av en bas bringas att reagera med en iso-

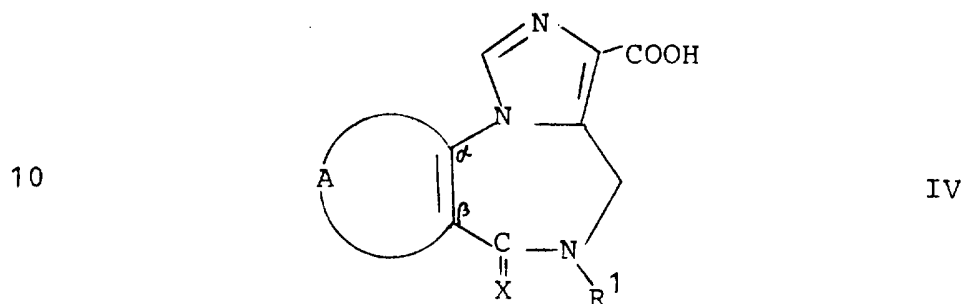


cyanättiksyraester med formeln



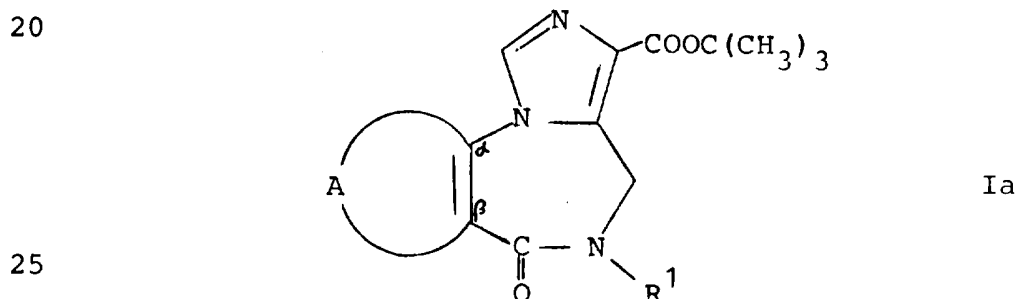
eller

5            b) en karboxylsyra med den allmänna formeln



vari A, R<sup>1</sup> och X anger samma som ovan, överförs i motsvarande t-butylestrar, och, om så önskas, utsätts den så erhållna föreningen för följande efterbehandlingar:

c) karbonylgruppen i en förening med den allmänna formeln



vari A och R<sup>1</sup> anger samma som ovan, överförs i en tiokarbonylgrupp, eller

30            d) om så önskas, överförs den erhållna föreningen med den allmänna formeln I i ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att man framställer en förening med  
35 formeln I, i vilken A anger den i patentkravet 1 definierade gruppen (a), antingen betyder R<sup>2</sup> väte eller fluor och

$R^3$  väte, eller betyder  $R^2$  väte och  $R^3$  klor, brom, jod eller cyan, X är en syreatom och  $R^1$  är metyl.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att man medelst förfarandet framstäl-  
5 ler t-butyl-7-klor-5,6-dihydro-5-metyl-6-oxo-4H-imidazo-  
[1,5-a][1,4]bensodiazepin-3-karboxylat.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att man medelst förfarandet framstäl-  
ler t-butyl-5,6-dihydro-7-jod-5-metyl-6-oxo-4H-imidazo-  
10 [1,5-a][1,4]bensodiazepin-karboxylat.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att man medelst förfarande framställer  
t-butyl-7-brom-5,6-dihydro-5-metyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a]-  
[1,4]bensodiazepin-3-karboxylat.

#### Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patent-  
ansökningar: 803135.

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 63 234, 63 405,  
63 408, 66 384 (C 07 D 487/04).