



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN



FI 000112656B

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 112656 B

(45) Patenti myönnetty - Patent beviljats

31.12.2003

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

C07D 267/20

(21) Patentihakemus - Patentansökning

923285

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

17.07.1992

(24) Alkupaivä - Löpdag

17.07.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

27.02.1993

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

26.08.1991 US 749741 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Bristol-Myers Squibb Company, 345 Park Avenue, New York, NY 10154-0037, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Monkovic,Ivo, 51 Mauro Drive, Durham, CT 06422, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Wang,Lotte, 5 King's Highway, North Haven, CT 06473, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab

Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

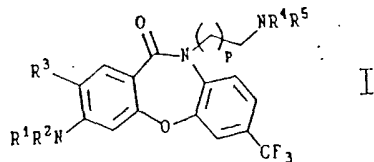
**Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten dibentseeni[b,f]oksatsepin-11(10H)-onien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara dibensen[b,f]oxazepin-11(10H)-oner**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

GB 1164579 A, Chemical Abstracts 72 (1970) 111530, Chemical Abstracts 115 (1991) 197724

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

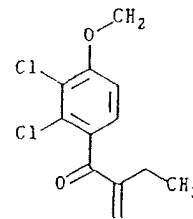
Keksintö koskee kaavan I mukaisten dibentseeni[b,f]oksatsepin-11(10H)-onien valmistusta,



jossa

p on 1 - 3;

R¹ ja R² ovat toisistaan riippumatta vety tai asyyliryhmä, R⁶CO-, jossa R⁶ on C₁₋₆-alkyyli, C₃₋₇-sykloalkyyli, C₂₋₇-alkenyyl, aryyli tai radikaali, jonka kaava on



R³ on vety tai kloori; ja

R⁴ ja R⁵ ovat kumpikin toisistaan riippumatta C₁₋₆-alkyyli.

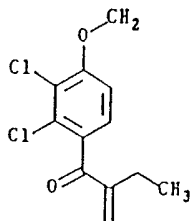
Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia syöpälääkkeiden monilääke-immuniteetin kumoamiseen.

112656

Uppfinningen avser framställning av diben-
sen[b,f]oxazepin-11(10H)-oner med formeln
I, vari

p är 1 - 3;

R¹ och R² är självständigt väte eller en
acylgrupp, R⁶CO-, vari R⁶ är C₁₋₆-alkyl,
C₃₋₇-cykloalkyl, C₂₋₇-alkenyl, aryl eller en
radikal med formeln:



R³ är väte eller klor; och

R⁴ och R⁵ är självständigt C₁₋₆-alkyl.

Föreningarna med formeln I är användbara
för upphävande av multiläkemedelimmunitet
i cancermediciner.

**Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten dibentseeni-
[b,f]oksatsepin-11(10H)-onien valmistamiseksi**

Tämä keksintö koskee menetelmää substituotujen di-
5 bents[b,f][1,4]oksatsepin-11(10H)-onien valmistamiseksi,
jotka ovat käyttökelpoisia kumoamaan syöpäsolujen monilää-
keresistenssin monille solumyrkkylääkkeille. Siten esillä
olevan keksinnön yhdisteitä voidaan käyttää lääkehoitona
kasvaimiin, jotka ovat vastustuskykyisiä monille lääkkeil-
10 le.

Ihmiskasvainten hoito solumyrkkylääkkeillä on tär-
keä osa nykyaikaista kliinistä syövänhoitoa. Suurin este
tehokkaalle syövänhoidolle on se, että syöpäsolut ovat
vastustuskykyisiä pahanlaatuisten solujen kasvua ja li-
15 sääntymistä estäville aineille. Lääkeresistenssi ihmisten
pahanlaatuisissa kasvaimissa voi syntyä monilla mekanis-
meilla. Erityisen tärkeä on syöpäsolujen ristiresistenssi
erilaiselle ryhmälle rasvaliukoisia lääkeaineita, joilla
on toisistaan poikkeavat rakenteet ja funktionaaliset ryh-
20 mät, ja tämä ilmiö tunnetaan nimellä monilääkeresistenssi
(MDR).

Yleinen piirre, joka on havaittu kaikissa MDR-so-
luissa aikaisemmissa tutkimuksissa, oli solun sisällä ole-
van, pysyvässä olotilassa olevan lääkeaineen kerääntymän
25 pieneneminen suhteessa herkkiin soluihin. Myöhemmin ha-
vaittiin, että tämä fenotyyppi usein liittyi lisääntynee-
seen plasman 170 kDa:n kalvo-glykoproteiinin (P-gp) ilmen-
tymiseen. Tämän proteiinin osallisuus MDR:ssä vahvistet-
tiin sen kykyä aiheuttaa resistenssi lääkkeelle transfek-
30 toitaessa herkäät solut kloonatulla P-gp-geenillä (MDR-1).
Katso: Grace Bradley, Peter F. Juranka & Victor Ling,
Mechanisms of multidrug resistance, Bioch. Biophys. Acta
948 (1988) 87 - 128; Jane A. Endicott & Victor Ling, The
biochemistry of P-glykoprotein-mediated resistance, Ann.
35 Rev. Biochem 58 (1988) 137 - 171; James M. Ford & William

N. Hait, Pharmacology of drugs that alter multidrug resistance in cancer, *Pharmacological Reviews* 42 (1990) 155 - 199.

5 P-gp koostuu kahdesta symmetrisestä puolikkaasta, jolla kummallakin on ATP:tä sitova alue. Todisteet viittavat siihen, että se toimii energiasta riippuvaisena pumpuna, jonka substraattispesifisyys on laaja. Suhteellisen korkeita P-gp-tasoja on myös havaittu tietyissä normaaleissa ihmiskudoksissa, kuten lisämunuaisissa, munuaisissa, 10 sa, paksusuolella ja istukassa. Sen fysiologinen tehtävä ja sen luonnollinen substraatti ovat kuitenkin vielä epäselviä. P-gp saattaa kuljettaa pois luonnollisesti ilmeneviätoksiineja tai vierasaineita detoksikaatiomekanismina. Kliinisten näytteiden tutkimuksissa on todettu kohonneita 15 P-gp-tasoja kasvaimissa, jotka on saatu kudoksista, jotka normaalisti yli-ilmentävät MDR-1-tä. Lisäksi P-gp:n ilmentymisen ja joidenkin lääkeaineille vastustuskykyisten, hematologisten pahanlaatuisten kasvainten ja lapsuusiän pehmytkudossarkoomien, jotka normaalisti eivät ilmennä P-gp:tä, välillä on ilmeisesti suora vastaavuussuhde. Katso: Mace Rothenberg & Victor Ling, Multidrug Resistance: Molecular Biology and Clinical Relevance, *J. Nat. Cancer Inst.* 81 (1981) 907 - 910,; Helen S. L. Chan, Paul S. Thorner, George Haddad ja Victor Ling, Immunohistochemical 20 Detection of P-glycoprotein: Prognostic Correlation in Soft Tissue Sarcoma of Childhood, *J. Clin. Oncol.* 8 (1990) 689 - 704. Nämä löydöt tukevat sitä mahdollista kliinistä tehtävää, joka P-gp:llä on sekä sisäsyntyisessä että hankitussa MDR:ssä, mikä lopulta tekee jotkut syöpähoidoista 25 tehottomiksi.

30 Useita strategioita on suunniteltu kliinisen MDR:n kiertämiseksi. Eräs lupaava yritys on sellaisten kemiallisten herkistävien aineiden käyttö, jotka voivat estää lääkeaineiden aktiivisen vuodon vastustuskykyisiin soluihin. Muutamat yhdisteet, kuten kalsiumantagonistit, kal-

moduliini-estäjät ja jotkut lääkeanalogit, ovat osoittaneet vaihtelevia kykyjä kumota MDR:ä. Suurin osa näistä aineista on rasvaliukoisia, ja ne voivat toimia substraattina P-gp:lle estäen siten täydellisesti sen lääkevuoto-

5 vaikutuksen. Viime aikoina on julkaistu loistavia katsauksia aineista, jotka muuttavat monilääkeresistenssiä syövässä. Katso: James M. Ford & William N. Hait, Pharmacology of Drugs that Alter Multidrug Resistance in Cancer, Pharmacological Reviews 42 (1990) 155 - 199; David J. Stewart & William K. Evans, Non-chemotherapeutic Agents that Potentiate Chemotherapy Efficacy, Cancer Treatment Reviews

10 16 (1989) 1 - 40.

Suurin rajoittava tekijä tiettyjen MDR:ä kumoavien aineiden käyttämiseksi syöpäpotilailla tähän asti on niiden myrkyllisyys, josta syystä ne eivät voi saavuttaa tehokkaita konsentraatioita hoidon aikana. Siten haasteena on edelleen löytää ideaalisia MDR:n kumoavia aineita, jotka ovat tehokkaita mutta vähemmän myrkyllisiä ja farmakologisesti hyväksyttäviä kliinisiin sovelluksiin.

15

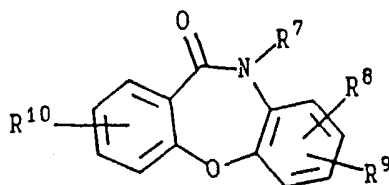
Olemme hiljattain löytäneet ryhmän substituoituja dibents[b,f][1,4]oksatsepin-11(10H)-oneja (joita tästä eteenpäin usein kutsutaan yksinkertaisesti oksatsepiineiksi), joilla on tehokkaita MDR:n kumoavia kykyjä. Oksatsepiineja, joiden rakenteet ovat jollakin tavoin samanlaisia

20

kuin esillä olevan keksinnön yhdisteiden rakenteet, on löydettävissä esimerkiksi GB-patentista nro 1 164 579, joka on julkaistu 17. syyskuuta 1969 ja jossa tuodaan esille oksatsepiineja, joiden kaava on

25

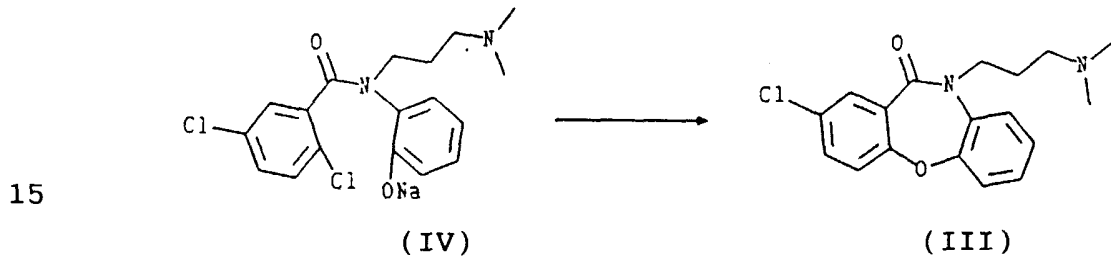
30



(II)

35

jossa R^8 on vety tai halogeeni, R^7 on vety tai C_{1-6} -alkyyli ja toinen R^9 :stä ja R^{10} :stä on vapaa aminoryhmä ja toinen on vetyatomi. Kaavan II mukaisten oksatsepiineilla raportoidaan olevan kipulääke-, kuumetta alentavia ja rauhoittavia ominaisuuksia. Edelleen julkaisussa Nagarajan et al., Indian Journal of Experimental Biology, 12, ss. 217 - 224, s. 229 (1974) tuodaan esille kaavan III mukainen oksatsepiini. Kaavan III mukainen yhdiste valmistettiin suorittamalla kaavan IV mukaiselle yhdisteelle molekyylisisäinen syklisaatio kuumassa DMF:ssä.



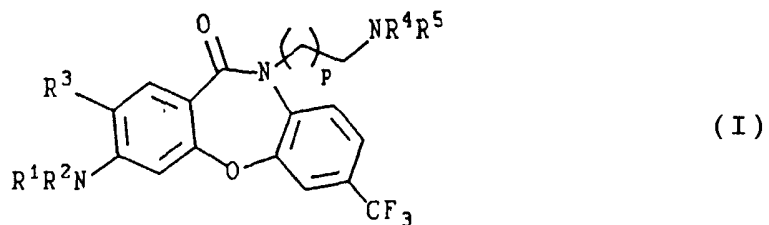
Vastaavia menetelmiä on käytetty edellä olevan kaavan II mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi.

20 Kummankaan kaavan II tai III mukaisen oksatsepiinin ei ole identifioitu omaavan MDR:n kumoavia ominaisuuksia.

Tämä keksintö koskee menetelmää dibents[b,f][1,4]oksatsepin-11(10H)-onien valmistamiseksi, joiden kaava on

25

30

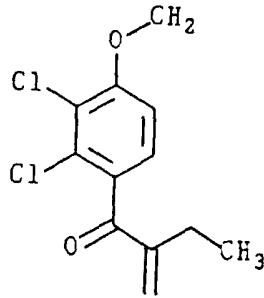


jossa

p on 1 - 3;

R^1 ja R^2 ovat toisistaan riippumatta vety tai asyy-
liryhmä R^6CO- , jossa R^6 on C_{1-6} -alkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli,
 C_{2-7} -alkenyyl, ariyli tai radikaali, jonka kaava on

5



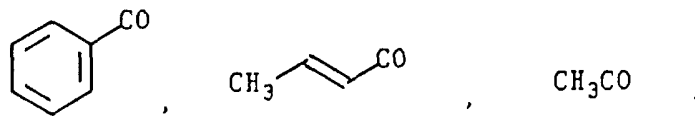
10

R^3 on vety tai kloori;

R^4 ja R^5 ovat kumpikin toisistaan riippumatta
15 C_{1-6} -alkyylejä, tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien
suolojen valmistamiseksi.

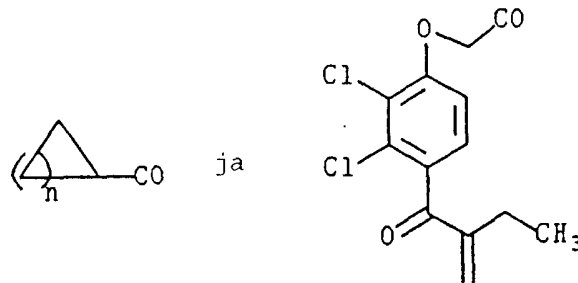
Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia
syöpälääkkeiden monilääkeresistenssin kumoamiseen.

Edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat sellai-
20 set, joissa p on 1, $-COR^6$ on radikaali, joka on valittu
seuraavista:



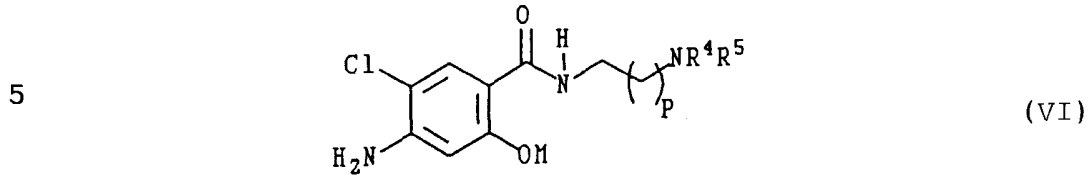
25

30



jossa n on 1 - 4.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että (a) yhdiste, jonka kaava on



jossa R^4 , R^5 ja p ovat edellä määriteltyjä ja M on kationi, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on

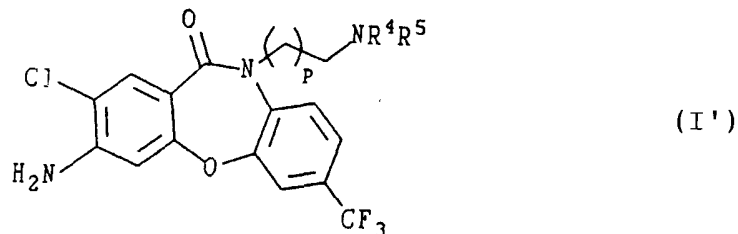
10



15

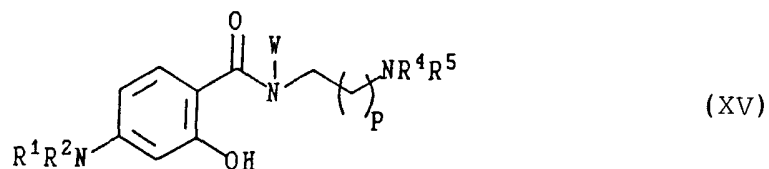
jossa Y on halogeeni, ja eristetään yhdiste, jonka kaava on

20



25 jossa R^1 , R^2 , R^4 , R^5 ja p ovat edellä määriteltyjä, tai (b) yhdistettä, jonka kaava on

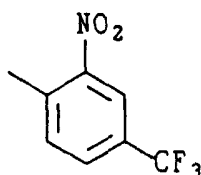
30



jossa R^1 , R^2 , R^4 , R^5 ja p ovat edellä määriteltyjä ja W on radikaali, jonka kaava on

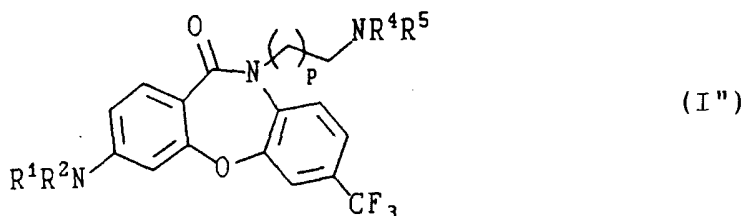
35

5



kuumennetaan lämmöllä, joka on noin 80 - 160 °C, ja eristetään yhdiste, jonka kaava on

10



15

jossa R^1 , R^2 , R^4 , R^5 ja p ovat edellä määritellyt, minkä jälkeen haluttaessa

(i) asyloidaan kaavan I' tai kaavan I'' mukaisen yhdisteen, jossa R^1 ja/tai R^2 on vety, 3-aminoryhmä, kaavan I mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa R^1 ja/tai R^2 on asyyli, tai

(ii) hydrogenolysoidaan kaavan I' tai I'' mukaisen yhdisteen 2-kloori kaavan I mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa R^3 on vety.

Kaavan I' mukaiset yhdisteet (kaavio A) muodostavat kaavan I mukaisten yhdisteiden osajoukon, jolloin R^1 ja R^2 ovat vetyjä ja R^3 on Cl. Menetelmävaihtoehtoa a) kuvataan yksityiskohtaisesti kaaviossa A.

Kaavion A vaiheessa 1 kaavan V mukaisessa yhdisteessä oleva fenolinen vety vaihdetaan kationiksi M, jolloin muodostuu kaavan VI mukainen yhdiste. Esimerkkeinä katioineista ovat natrium, kalium, tetrabutyyliammonium ja bentsyylietrietyyliammonium, muutamia mainitaksemme. Tämä muutos voidaan suorittaa emäksellä, kuten kaliumkarbonaa-

35

tilla, kaliumhydroksidilla, kaliumhydridillä, natriumhydridillä, natriumhydroksidilla, natriumkarbonaatilla tai kvaternaarisella ammoniumhydroksidilla, kuten tetrabutyyliammoniumhydroksidilla tai bentsyylitrietyyliammoniumhydroksidilla. Reaktio suoritetaan tavallisesti inertissä liuottimessa, kuten asetonissa, asetonitriilissä, metyleenikloridissa, dimetyyliformamidissa (DMF), dimetyyliasetamidissa, metanolissa, 2-metoksietanolissa, etanolissa, isopropanolissa tai diglyymissä.

10 Kaavion A vaihe 2 suoritetaan siten, että syntynyt kaavan VI mukainen fenolinen suola saatetaan reagoimaan kaavan VII mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa Y on halogeeni, edullisesti fluori tai kloori. Lisäys suoritetaan emäksen, kuten kaliumkarbonaatin, läsnä ollessa ja
15 inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten asetonitriilissä, DMF:ssä, dimetyyliasetamidissa, 2-metoksietanolissa, etanolissa, isopropanolissa tai diglyymissä. Edullinen liuotin on n-propanoli, 2-metoksietanoli tai DMF ja edullisempi liuotin on 2-metoksietanoli. Reaktio tapahtuu kohotetussa lämpötilassa ja edullisemmin käytetyn liuottimen palautusjäähdytyslämpötilassa.

Haluttaessa kaavan I' mukainen yhdiste voidaan monoasyloida tai diasyloida vapaasta 3-aminoryhmästä yhden tai kahden vetyatomin korvaamiseksi samoilla tai erilaisilla R^6CO- -radikaaleilla, joilla on edellä määritetyt merkitykset. Asylointimenetelmä vapaan aromaattisen aminin asyloimiseksi on kemiassa hyvin tunnettu. Esimerkiksi monoasyloitaessa kaavan I' mukainen yhdiste voidaan liittää ekvimolaarisen määrän kanssa happoa, R^6COOH , vettä
25 poistavan aineen, kuten disykloheksyylikarbodiimidin tai 1-etoksikarbonyyli-2-etoksi-1,2-dihydrokinoliinin (EEDQ) läsnä ollessa. Muut vettä poistavat aineet, kuten sellaiset, jotka ilmenevät julkaisussa Synthesis, ss. 453 - 463 (1972), voivat myös olla sopivia. Vaihtoehtoisesti R^6COOH :n
35 karboksiryhmä voidaan muuttaa reaktiiviseksi johdannaisek-

si, jota voidaan käyttää N-asyloinnissa. Karboksiryhmän reaktiivisia johdannaisia, joita voidaan käyttää, ovat happohalogenidit, happoimidatsolidit; happoatsidit; seos-
5 happoanhydridit; aktiiviset esterit, kuten sellaiset, jotka on muodostettu etyyliklooriformiaatin tai isobutyylim-
klooriformiaatin kanssa; fenyylikarbamaatit; N-hydroksi-
imidit, kuten sellaiset, jotka on muodostettu N-hydroksi-
sukkinimidin tai N-hydroksifthaali-imidin kanssa; ja sel-
10 laiset, jotka on muodostettu hydroksibentsotriatsolin (HBT) tai 4-metyylitetratsoli-5-tionin kanssa; tai vastaa-
vat aktiiviset karboksijohdannaiset. Muodostettaessa kaa-
van I mukaista yhdistettä, jossa R^1 ja R^2 ovat samoja asyy-
liryhmiä, tulee käyttää vähintään kaksi ekvivalenttia sa-
moja asyloivia reagensseja. Toisaalta, kun halutaan kaksi
15 erilaista asyyliryhmää, asylointi suoritetaan edullisesti
vaiheittain erilaisilla asyloivilla reagensseilla.

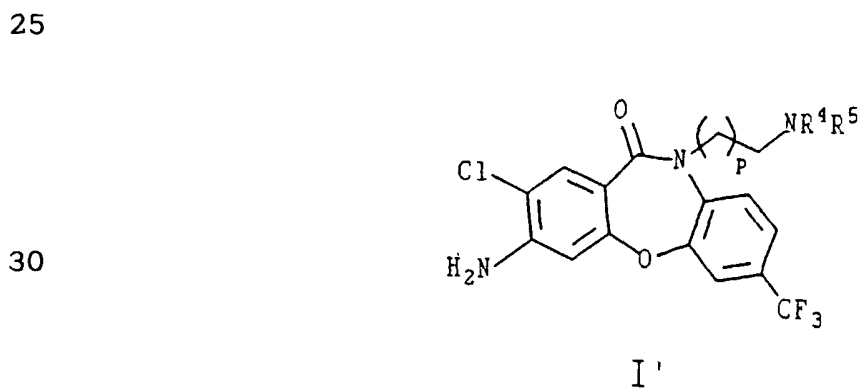
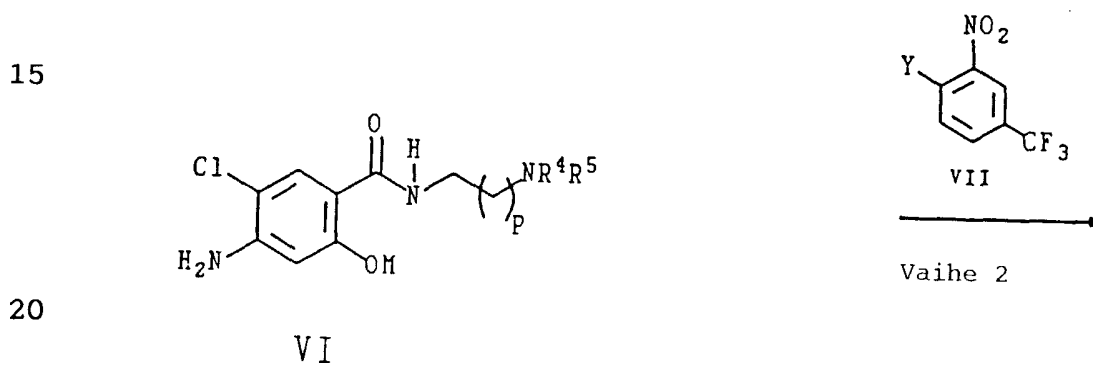
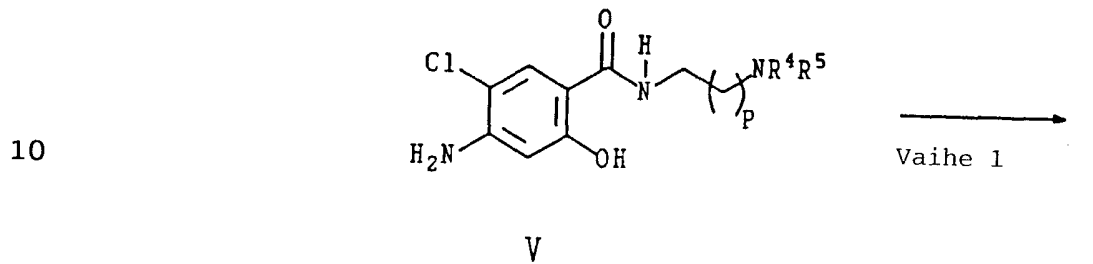
Muodostettaessa kaavan I mukaista yhdistettä, jossa R^3 on vety, kaavan I' mukaisen yhdisteen 2-klooriryhmä voi-
daan hydrogenolysoida ja haluttaessa 3-aminoryhmä voidaan
20 asyloida edellä kuvatulla tavalla. Vaihtoehtoisesti kaavan
I' mukainen yhdiste asyloidaan ensin ja sen jälkeen 2-
klooriryhmä hydrogenolysoidaan.

Kaavan V mukaisen yhdisteluokan synteesi kuvataan hyvin useissa patenttikirjallisuuksissa ja -julkaisuissa.
25 Tarkoituksenmukaisempia menetelmiä ovat sellaiset, joita on käytetty valmistettaessa lähtöaineita yhdisteille, jot-
ka on patentoitu US-patentissa nro 4 808 624. Muut mene-
telmät, joita voidaan käyttää kaavan V mukaisten yhdistei-
den valmistamiseksi, esitetään yhteenvetona saman US-pa-
30 tentin selitysosassa.

Menetelmävaihtoehdossa b) voidaan käyttää sarjaa vaiheita kaaviossa B esitetyllä tavalla kaavan I'' mukai-
sen yhdisteen saamiseksi. Kaaviossa R^1 ja R^2 , jotka esiin-
tyvät kaavan IX mukaisessa yhdisteessä, ovat kuten aikai-
35 semmin määritettiin. Siten kun R^1 ja R^2 ovat kumpikin ve-

tyjä, vaihetta 1 ei suoriteta. Edullisesti kuitenkin ainakin toinen R¹:stä tai R²:sta on asyyyliryhmä, R⁶CO-, jolla on aikaisemmin määritetty merkitys. Vielä edullisemmin jompi kumpi R¹:stä tai R²:sta on asetyyyliryhmä, kun taas toinen on vety.

Kaavio A



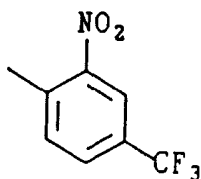
35 Asetyyyliryhmä voi toimia suojaryhmänä, joka voidaan helposti poistaa emäshydrolyysillä myöhemmässä vaiheessa.

Mono- tai diasylointi vaiheessa 1 voidaan suorittaa menetelmillä, jotka ovat vastaavia kuin yhdisteille I' kuvatut menetelmät.

5 Kaavan IX mukaisessa yhdisteessä oleva karboksiryhmä suojataan tunnetulla karboksiryhmän suojaryhmällä R¹¹ vaiheessa 2. Tunnetut karboksiryhmän suojaryhmät, joi-
ta voidaan käyttää esillä olevassa keksinnössä karboksyy-
lihappo-funktionaalisen ryhmän salpaamiseksi tai suojaami-
10 seksiksi, ovat alan asiantuntijoiden hyvin tuntemia, ja edullisesti mainitut ryhmät voidaan poistaa haluttaessa menetelmillä, jotka eivät tuhoa molekyylin jäljelle jäävää osaa, esimerkiksi kemiallisella tai entsyymaattisella hydrolyysillä, käsittelyllä kemiallisilla pelkistysaineilla lauhkeissa olosuhteissa, säteilyttämällä ultravioletti-
15 valolla tai katalyyttisesti hydraamalla. Esimerkkeinä tällaisista helposti poistettavista karboksiryhmän suojaryhmistä ovat ryhmät, kuten C₁₋₆-alkyyli, difenyyylimetyyli (bentshydriyyl), 2-naftyyylimetyyli, 4-pyridyyylimetyyli, fenasyyli, asetonyyli, 2,2,2-trikloorietyyli, silyyli, 20 kuten trimetyylisilyyli ja t-butyylidimetyylisilyyli, fenyyli, rengassubstituoitu fenyyli, esim. 4-kloorifenyyli, tolyyli ja t-butyylifenyyli, fenyyli-C₁₋₆-alkyyli, rengassubstituoitu fenyyli-C₁₋₆-alkyyli, esim. bentsyyli, 4-metoksibentsyyli, 4-nitrofenyyli (p-nitrobentsyyli), 2-nitrobentsyyli (o-nitrobentsyyli) ja trifenyyylimetyyli (trityyli), metoksimetyyli, 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli, bentsyylioksimetyyli, C₁₋₆-alkanoyylioksi-C₁₋₆-alkyyli, kuten asetoksimetyyli, propionyylioksimetyyli, C₂₋₆-alkenyli, 25 kuten vinyyli ja allyyli. Muita sopivia karboksiryhmän suojaryhmiä, jotka ovat kemiassa hyvin tunnettuja ja joita ei ole tuotu esille edellä, löytyy teoksesta "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, 1981), luku 5, joka liitetään tähän viitteellä. Tässä käytetty erityisesti edullinen karboksiryhmän suojaryhmä on allyyli.
35

Vaiheessa 3 fenolinen vety muutetaan kationiksi M menetelmällä, joka on vastaava kuin kaaviossa A vaiheelle 1 kuvattu menetelmä. Näin muodostunut kaavan XI mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan VII mukaisen yhdisteen kanssa vaiheessa 4, jolloin saadaan kaavan XII mukainen yhdiste, jossa W-radikaali on seuraava

10



Vaiheessa 4 käytetyt olosuhteet ovat samat kuin kaavion A vaiheessa 2 käytetyt olosuhteet.

Vaihe 5 käsittää tunnetun karboksiryhmän suojaryhmän poiston. Kun R^{11} on allyyli, se voidaan poistaa tris-(dibentsylideeniasetoni)dipalladium(0):lla ja trifenyylifosfiinilla.

Vaihe 6 käsittää amiinin, $H_2NCH_2(CH_2)_pNR^4R^5$, kondensaation kaavan XIII mukaisen bentsoehappojohdannaisen kanssa, jolloin saadaan kaavan XIV mukainen bentsamidi, ja sen jälkeen emäksellä aiheutetaan muuttuminen kaavan XV mukaiseksi yhdisteeksi. Käytettävissä on useita menetelmiä bentsamidien muodostamiseksi primaarisista amiineista ja ja tämääntyppisistä bentsoehappojohdannaisista, jotka on esitetty kaavalla XIII. Esimerkiksi US-patentin nro 4 808 624 selitysosassa tuodaan esille muutamia esimerkkimenetelmiä. Kaavan XIV mukaisia bentsamideja ei yleensä eristetä, mutta ne muutetaan välittömästi emäksellä, kuten kaliumkarbonaatilla, kaavan XV mukaiseksi yhdisteeksi.

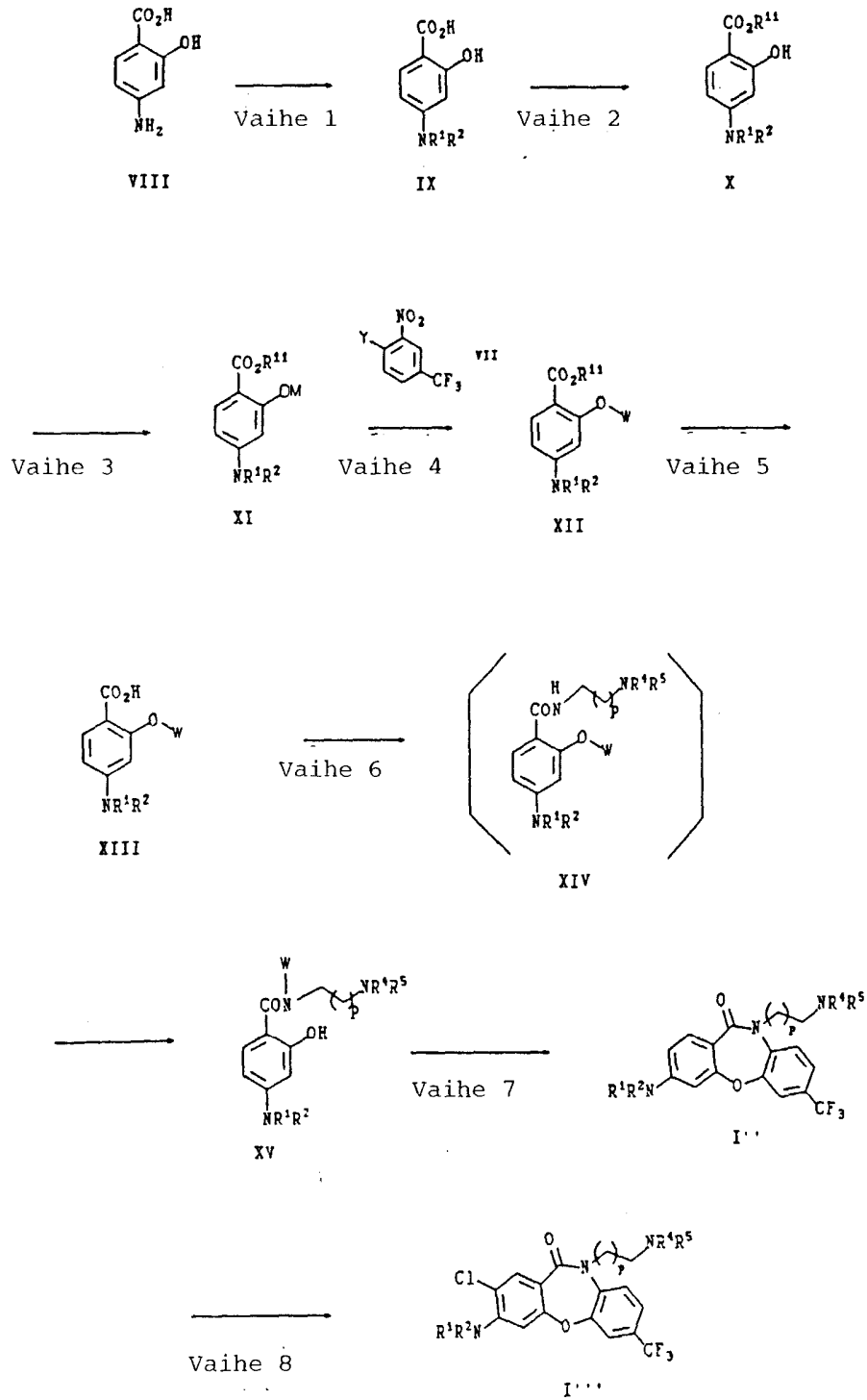
Kuumentamisen jälkeen, edullisesti käytetyn liuotimen palautusjäähdytyslämpötilassa kuumentamisen jälkeen, saadaan vaiheessa 7 kaavan I' mukaisista bents[b,f][1,4]-oksatsepiinia. Liuotin on edullisesti sellainen, ettei se ota osaa molekyyllinsisäiseen renkaanmuodostukseen; esimerkkeinä ovat asetonitriili, 2-metoksietanoli, dimetyy-

liasetamidi, metanoli, isopropanoli tai diglyymi. Erityisesti edullinen liuotin on 2-metoksietanoli.

5 Haluttaessa kaavan I'' mukainen yhdiste voidaan kloorata 2-asetemastaan vaiheessa 8. Klooraus voidaan suorittaa aromaattisten renkaiden peruskloorausmenetelmällä, kuten sulfuryylikloridilla metyleenikloridissa, kloorissa etikkahapossa, N-kloorisukkinimidillä tai muilla sopivilla kloorausmenetelmillä.

10 Kun R^1 ja R^2 ovat vety ja asetyyli, asetyyliryhmä voidaan poistaa emäshydrolyysillä, jolloin saadaan kaavan I'' tai I''' mukainen yhdiste, jossa $-NR^1R^2$ on vapaa aminoryhmä, joka voidaan haluttaessa mono- tai diasylöida R^6CO -radikaaleilla, jolloin saadaan edelleen yhdisteitä, jotka kuuluvat keksinnön suojapiiriin.

Kaavio B



Esillä olevassa hakemuksessa symbolin "C" perässä alaindekseinä olevat numerot määrittävät niiden hiiliatomien lukumäärän, jonka tietty ryhmä voi sisältää. Esimerkiksi C₁₋₆-alkyyli tarkoittaa suora- tai haaraketjuisia alkyyliiryhmiä, joissa on yhdestä kuuteen hiiliatomia, ja tällaisia ryhmiä ovat metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, t-butyli, n-pentyyli, n-heksyyli, 3-metyylipentyyli ja vastaavat alkyyliiryhmät; C₂₋₆-alkenyli tarkoittaa suora- tai haaraketjuisia alkenyyliiryhmiä, kuten vinyyliä, allyyliä, 1-propenyliä, isopropenyliä, 1-butenyyliä, 2-butenyyliä, 3-butenyyliä, metallyyliä, 1,1-dimetyyliallyyliä, 1-heksenyliä, 2-heksenyliä ja vastaavia ryhmiä; syklinen C₃₋₇-alkyyli tarkoittaa ryhmiä, kuten syklopropyyliä, syklobutyliä, syklopentyyliä, sykloheksyyliä, sykloheptyyliä, syklopropyyliimetyyliä, syklopropyylietyyliä, syklopropyylipropyyliä, syklobutyylimetyyliä, syklobutylietyyliä, syklopentyyliimetyyliä ja vastaavia ryhmiä; aryyliiryhmä tarkoittaa substituimatonta fenyyliä tai fenyyliä, joka on riippumattomasti substituoitu yhdestä kolmeen halogeenilla, C₁₋₆-alkyyliillä, C₁₋₆-alkoksilla tai C₁₋₆-alkyyliitiolla, kuten 4-metyylifenyyli, 2,3-dimetoksifenyyli, 2-metyyli-3-etoksifenyyli, 4-t-butoksifenyyli, 4-metyylitio-3-fluorifenyyli, 2,4-dikloorifenyyli, 2-kloori-4-bromifenyyli ja vastaavat ryhmät; C₁₋₆-alkyylioksi (alkoksi) tarkoittaa suora- tai haaraketjuisia alkyylioksiiryhmiä, kuten metoksia, etoksia, n-propoksia, i-propoksia, n-butoksia, t-butoksia, n-pentyylioksia, n-heksyylioksia, 3-metyylipentyylioksia, muutamia mainitaksemme; C₁₋₆-alkyyliitio tarkoittaa suora- tai haaraketjuisia alkyyliitioryhmiä, kuten metyyliitioa, etyyliitioa, n-propyyliitioa, i-propyyliitioa, n-butyliitioa, t-butyliitioa, n-pentyyliitioa, n-heksyyliitioa, 3-metyylipentyyliitioa ja vastaavia ryhmiä; ja halogeeni tarkoittaa fluoria, klooria, bromia tai jodia.

Tähän piirrettyjen rakennekaavojen uskotaan kuvaavan parhaiten esillä olevan keksinnön yhdisteiden rakenteita. Jotkut keksinnön suojapiiriin kuuluvat yhdisteet voivat kuitenkin esiintyä muissa tautomeerimuodoissa,
5 joissa vetyatomeja muutetaan toiseen paikkaan molekyyllissä ja molekyylien atomienvälisiä sidoksia järjestetään uudelleen jatkuvasti. Tulee ymmärtää, että rakennekaavat kuvaavat kaikkia tautomeerimuotoja, mikäli sellaisia on olemassa.

10 Erityisten esimerkkien, jotka seuraavassa valaisevat esillä olevan keksinnön esimerkkiyhdisteiden synteesiä, tarkoituksena ei ole rajoittaa keksinnön aluetta tai suojapiiriä. Menetelmille voidaan suorittaa muunnelmia tämän keksinnön suojapiiriin kuuluvien mutta ei erityisesti
15 esille tuotujen yhdisteiden valmistamiseksi. Edelleen menetelmien muunnelmat, joilla valmistetaan samoja yhdisteitä jonkin verran eri tavoin, ovat myös ilmeisiä alan asiantuntijoille.

Kaikki lämpötilat ovat celsiusasteina (C), ellei
20 toisin ole mainittu. Ydinmagneettiresonanssi (NMR) -spektriominaisuudet tarkoittavat kemiallisia siirtymiä (δ), jotka on ilmaistu miljoonasosina (ppm) vertailustandardina olevaa tetrametyylisilaania (TMS) vastaan. Suhteellinen ala, joka on annettu erilaisille siirtymille protoni-NMR-spektritiedoissa, vastaa molekyyllissä olevan tietyn funk-
25 tionaalisen ryhmätyypin vetyatomien lukumäärää. Siirtymien kerrannaisuusluonne kuvataan seuraavasti: leveä singletti (bs), leveä dupletti (bd), leveä tripletti (bt), leveä kvartetti (bq), singletti (s), multipletti (m), dupletti (d), kvartetti (q), tripletti (t), dupletin dupletti (dd),
30 tripletin dupletti (dt) ja kvartetin dupletti (dq). NMR:n määrittämiseksi käytetyt liuottimet ovat DMSO- d_6 (perdeuterodimetyylisulfoksidi), D_2O (deuteroitu vesi), $CDCl_3$ (deuterokloroformi) ja muut tunnetut deuteroidut liuottimet.
35 Infrapuna (IR) -spektrikuvaukset sisältävät ainoastaan

absorbtiotaaloluvut (cm^{-1}), joilla on funktionaalisen ryhmän identifiointiarvo.

Celite on Johns-Manville Products Corporationin rekisteröity tavaramerkki piimaalle.

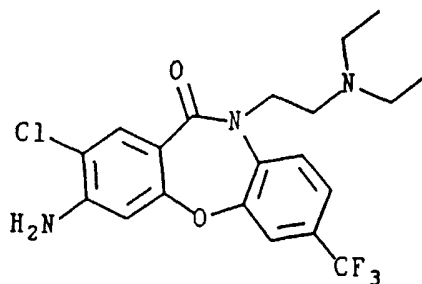
5 Tässä käytetyt lyhenteet ovat tunnettuja lyhenteitä, joita käytetään laajasti kemiassa. Niistä muutamia ovat:

MS : massaspektrometri
 HRMS : suuren erotuskyvyn omaava massaspektrometri
 10 DMF : dimetyyliformamidi
 Ac : asetyyli
 ADR : adriamysiini
 ActD : aktinomysiini D
 DMSO : dimetyylisulfoksidi
 15 Ph : fenyyli

Esimerkki 1

3-amino-2-kloori-10-[2-(dietyyliamino)etyyli]-7-(trifluorimetyyli)dibents[b, f][1,4]oksatsepin-11(OH)-oni (Ia)

20



25

Suspensiota, jossa oli 60 % natriumhydridiä mineraaliöljyssä (1,76 g, 44 mmol, pesty n-pentaanilla) typpi-atmosfäärissä, käsiteltiin n-propanolilla (80 ml). Tähän lisättiin 4-amino-5-kloori-N-[2-(dietyyliamino)etyyli]-2-hydroksibentsamidihydrokloridia (6,44 g, 20 mmol) ja 4-kloori-3-nitrobentsotrifluoridia (4,51 g, 20 mmol). Seosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa kuusi tuntia ja sitten se väkevöitiin tyhjässä. Jäännös jaettiin 35 NaHCO_3 :n vesiliuoksen ja seoksen, jossa oli 1:1:1 dikloori-

metaania, eetteriä ja n-heksaania, kesken. Orgaaninen faasi pestiin 1 N NaOH:lla ja vedellä, ja sitten sitä käsiteltiin 20 ml:lla 1 N HCl:a. Saostunut kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla ja pestiin asetonilla, jolloin
5 saatiin 1,65 g käsittelemätöntä 3-amino-2-kloori-10-[2-(dietyyliamino)etyyli]-7-(trifluorimetyyli)dibents-[b,f][1,4]oksatsepin-11(10H)-oni- (Ia) dihydrokloridia vaalean keltaisena kiinteänä aineena. Emäliuokset yhdistettiin, neutraloitiin NaHCO₃:n vesiliuoksella ja uutettiin
10 CH₂Cl₂:een. Uute kuivattiin ja väkevöitiin, ja jäännös kromatografoitiin piidioksidilla, käyttäen eluenttina CH₂Cl₂:a ja 2 - 8-%:ista MeOH:a, ja näin saatiin seuraavat kolme fraktiota.

a) Ensimmäinen fraktio oli 430 mg 4-amino-5-kloori-
15 N-[2-(dietyyliamino)etyyli]-N-[2-nitro-4-(trifluorimetyyli)fenoksi]bentsamidia, joka saatiin keltaisena, amorfisena kiinteänä aineena, sp. > 60 °C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,0 - 8,3 (m, 3H), 7,7 - 7,9 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,26 (m, 2H), 2,2 - 2,8
20 (m, 6H), 0,80 (m, 6H);

MS (m/e) 663;

Analalyysi, lasketut arvot yhdisteelle C₂₇H₂₄ClF₆N₅O₆:
C, 48,84, H, 3,64, N, 10,55. Saadut arvot: C, 50,75, H,
4,00, N, 9,85.

b) Toinen fraktio oli 359 mg 3-amino-2-kloori-10-
25 [2-(dietyyliamino)etyyli]-7-(trifluorimetyyli)dibents-[b,f][1,4]oksatsepin-11(10H)-onia (Ia), joka saatiin vaapaana emäksenä.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,42
30 (d, 1H), 4,42 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,09 (+2H), 2,77 (t, 3H), 2,52 (q, 4H), 6,96 (t, 6H);

Ms (m/e) 428 vastaa M+H⁺:a.

Näytettä käsiteltiin vedettömällä HCl:lla MeOH:ssa, ja tuote yhdistettiin aikaisemmin saadun kiinteän aineen
35 kanssa (1,65 g) ja uudelleenkiteytettiin MeOH-EtO₂:sta,

jolloin saatiin 1,85 g vaalean beigeä, kiinteää ainetta, sp. > 130 °C.

Analyysi, lasketut arvot yhdisteelle

5 $C_{20}H_{21}ClF_3N_3O_2 \cdot 2HCl$: C, 47,97, H, 4,63, N, 8,39. Saadut arvot: C, 47,74, H, 4,58, N, 8,33.

c) Kolmas fraktio oli 68 mg 4-amino-5-kloori-N-[2-(dietyyliamino)etyyli]-2-hydroksi-N-[2-nitro-4-(trifluorimetyyli)fenyyli]bentsamidi, joka saatiin keltaisena kiinteänä aineena, sp. > 100 °C.

10 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,10 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,2 - 4,4 (m, 2H), 2,7 - 3,2 (m, 6H), 1,2 (m, 6H);

MS (m/e) 474.

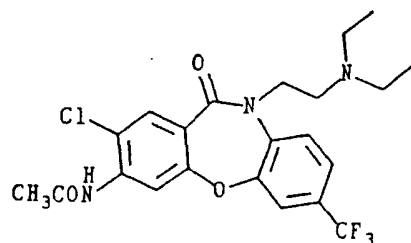
15 Toisessa suoritusmuodossa 3-amino-2-kloori-10-[2-(dietyyliamino)etyyli]-7-(trifluorimetyyli)dibents-[b,f][1,4]oksatsepin-11(10H)-onidihydrokloridi valmistettiin seuraavasti: Seosta, jossa oli 4-amino-5-kloori-N-[2-(dietyyliamino)etyyli]-2-hydroksibentsamidin tetrabutyyliammoniumsuolaa (13,82 g, 25 mmol), K_2CO_3 :a (1,73 g, 12,5 mmol) ja 4-kloori-3-nitrobentsotrifluoridia (5,63 g, 25 mmol) 100 ml:ssa n-propanolia, kuumennettiin palautus-
20 jäähdytyslämpötilassa 14 tuntia ja väkevöitiin sitten tyhjössä. Jäännös jaettiin Na_2CO_3 :n vesiliuoksen ja etyyliasettaatin (300 ml) kesken. Orgaaninen faasi pestiin 3 x
25 200 ml:llä vettä, 0,5 N NaOH:n vesiliuoksella (50 ml), vedellä, ja sitten sitä käsiteltiin n-pentaanilla, kunnes tummanruskeat pisarat erottuivat. Sakan yläpuolella oleva neste dekantoitiin, ja sitä käsiteltiin 30 ml:lla 2 N suolahappoa, mikä aiheutti sakanmuodostuksen. Kiinteä aine
30 otettiin talteen suodattamalla ja pestiin etyyliasetaatilla, jolloin saatiin, kuivaamisen jälkeen, 5,84 g (46,6 %) otsikon yhdistettä dihydrokloridina.

Edelleen toisessa suoritusmuodossa seosta, jossa on
35 4-amino-5-kloori-N-[2-(dietyyliamino)etyyli]-2-hydroksibentsamidin tetrabutyyliammoniumsuolaa (22,56 g, 0,1 mol)

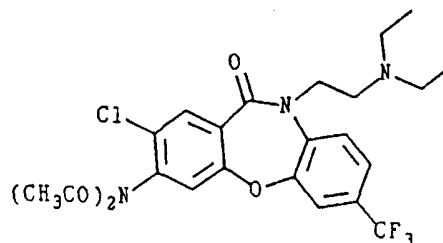
ja K_2CO_3 :a (6,92 g, 50 mmol) 300 ml:ssa 2-metoksietanolis-
sa, sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdytyslämpö-
tilassa 17 tuntia. Seos väkevöitiin tyhjössä, ja jäännös
5 jaettiin veden ja etyyliasetaatin kesken. Orgaaninen faasi
pestiin 2 x 50 ml:lla 1 N NaOH:a, 2 x 100 ml:lla vettä, ja
sitten sitä käsiteltiin 50 ml:lla 2 N HCl:a. Kiinteä saos-
tuma otettiin talteen suodattamalla ja pestiin CH_2Cl_2 :lla
ja etyyliasetaatilla, jolloin saatiin ilmassa kuivaamisen
jälkeen 29,44 g (58,9 %) otsikon yhdisteen dihydrokloridi-
10 suolaa.

Esimerkki 2

N-[2-kloori-10,11-dihydro-10-[2-(dietyyliamino)-
etyyli]-11-okso-7-(trifluorimetyyli)dibents[b,f][1,4]-
oksatsepin-3-yyli]asetamidi (Ib) ja N-asetyyli-N-[2-kloori-
15 ri-10,11-dihydro-10-[2-(dietyyliamino)etyyli]-11-okso-7-
(trifluorimetyyli)dibents[b,f][1,4]oksatsepin-3-yyli]-
asetamidi (Ic)



Ib



Ic

Liuosta, jossa oli yhdistettä Ia 10 ml:ssa etik-
kahapon anhydridiä, kuumennettiin palautusjäähdytyslämpö-
tilaan 12 minuuttia, ja sitten se väkevöitiin tyhjössä.
Jäännös kromatografoitiin piidioksidilla käyttäen eluent-
tina dikloorimetaania, jossa oli 1 - 5 % metanolia, ja
30 näin saatiin ensin 295 mg yhdistettä Ic keltaisena,
amorfisena kiinteänä aineena.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,97 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,49
(d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,2 (t, 2H), 2,89 (t,
35 2H);

MS (m/e) 511.

820 mg monoasetyyliä Ib saatiin seuraavaksi beigenä, kiinteänä aineena, sp. 143 - 4 °C.

Analyysi, lasketut arvot yhdisteelle

$C_{22}H_{23}ClF_3N_3O_3 \cdot 0,5 H_2O \cdot 0,5 CH_3CO_2H$: C, 54,31, H, 5,06,
5 N, 8,27. Saadut arvot: C, 54,68, H, 5,11, N, 7,93.

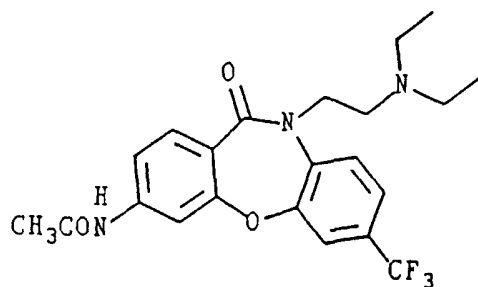
1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,43 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 4,18 (t, 2H), 2,87 (t, 3H), 2,63 (q, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,02 (s, 2H), 1,02 (t, 6H);

10 MS m/e 469.

Esimerkki 3

N-[10,11-dihydro-10-[2-(dietyyliamino)etyyli]-11-okso-7-(trifluorimetyyli)dibents[b,f][1,4]oksatsepin-3-yyli]asetamidi (Id)

15



20

Seokseen, jossa oli yhdistettä Ib (270 mg) ja ammoniumformiaattia (220 mg) 8 ml:ssa metanolia, lisättiin
25 10 mg 10 % Pd-hiiltä. Tätä sekoitettiin viisi tuntia, ja katalyytti suodatettiin pois. Suodos väkevöitiin, ja jäännös jaettiin $NaHCO_3$:n vesiliuoksen ja dikloorimetaanin läpi. Orgaaninen kerros kuivattiin ja väkevöitiin tyhjässä, jolloin saatiin 190 mg otsikon yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena, sp. 75 - 85 %.

30

1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,34 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,65 (t, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,10 (dd, 1H), 4,10 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,49 (q, 4H), 2,14 (s, 3H), 0,96 (t, 6H);

35

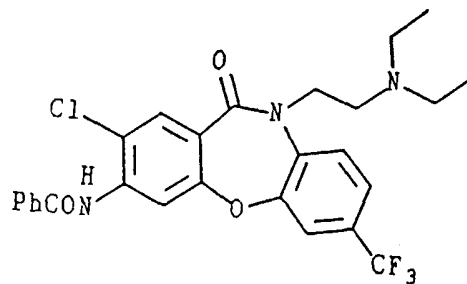
MS (m/e) 434;

HRMS Laskettu arvot yhdisteelle $C_{22}H_{24}F_3N_3O_3$ 436,1848.
 Saatu arvo: 436,1846.

Esimerkki 4

5 N-[2-kloori-10,11-dihydro-10-[2-(dietyyliamino)-
 etyyli]-11-okso-7-(trifluorimetyyli)dibents[b,f][1,4]-
 oksatsepin-3-yyli]bentsamidi (Ie)

10



15

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli yhdistettä Ia
 (250 mg, 0,5 mmol) ja trietyyliamiinia (102 mg, 1 mmol)
 2 ml:ssa vedetöntä CH_2Cl_2 :a, lisättiin bentsoylikloridia
 (141 mg, 1 mmol). Seosta sekoitettiin yksi tunti, ja sitten
 20 se jaettiin natriumkarbonaatin vesiliuoksen ja CH_2Cl_2 :n
 kesken. Orgaaninen faasi kuivattiin, väkevöitiin tyhjöissä,
 ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen
 eluenttina CH_2Cl_2 :a, jossa oli 5 - 10 % MeOH:a, ja näin
 saatiin 182 mg (68,3 %) otsikon yhdistettä keltaisena,
 25 kiinteänä aineena, sp. 67 - 69 °C.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,55 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,55
 (m, 8H), 4,05 (m, 2H), 2,72 (q, 2H), 2,50 (m, 5H), 0,96
 (m, 6H);

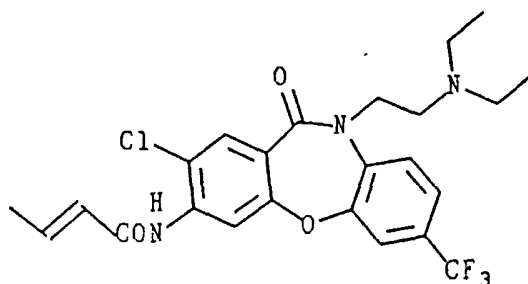
HRMS Laskettu arvo yhdisteelle $C_{27}H_{25}ClF_3N_3O_3$ 532,1615
 30 Saatu arvo: 532,1627.

Esimerkki 5

N-[2-kloori-10,11-dihydro-[2-(dietyyliamino)etyyli]-11-okso-7-(trifluorimetyyli)dibents[b,f][1,4]oksatsepin-3-yyli]krotonamidi (If)

5

10



15

Toistettiin yleinen menetelmä yhdisteen Ie valmistamiseksi paitsi, että siinä käytetty bentsoylikloridi korvattiin ekvimolaarisella määrällä krotonyylikloridia. Otsikon yhdisteen, keltaisen kiinteän aineen, saanto oli 61,3 %, sp. 106 - 107 °C.

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,50 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 5,82 (dd, 2H), 4,25 (m, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 1,85 (q, 6H), 1,10 (m, 6H).

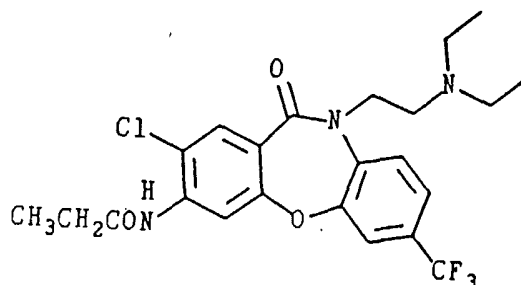
HRMS Laskettu arvo yhdisteelle $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_3\text{Cl}$ 496,1615. Saatu arvo: 496,1605.

Esimerkki 6

25

N-[2-kloori-10,11-dihydro-10-[2-(dietyyliamino)etyyli]-11-okso-7-(trifluorimetyyli)dibents[b,f][1,4]oksatsepin-3-yyli]propionamidi (Ig)

30



Yleinen menetelmä yhdisteen Ie valmistamiseksi toistettiin paitsi, että siinä käytetty bentsoyylikloridi korvattiin ekvimolaarisella määrällä propionyylikloridia ja reaktioaika oli 12 tuntia. Otsikon yhdiste saatiin 5 75,0 %:n saannolla keltaisena öljynä.

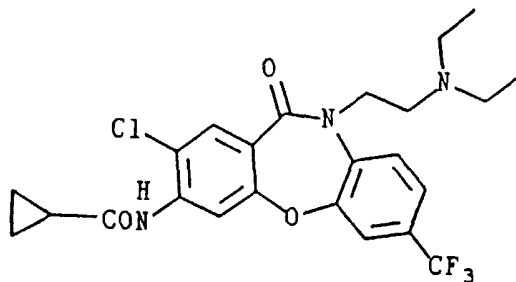
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,42 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 4,10 (t, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,45 (m, 6H), 1,25 (t, 3H), 0,95 (t, 6H).

10 HRMS: Laskettu arvo yhdisteelle $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 484,1615. Saatu arvo: 484,1612.

Esimerkki 7

N-[2-kloori-10,11-dihydro-10-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-11-okso-7-(trifluorimetyyli)dibents[b,f][1,4]-oksatsepin-3-yyli]syklopropanikarboksiamidi (Ih) 15

20



Yhdisteen Ie valmistamiseksi käytetty yleinen menetelmä toistettiin paitsi, että siinä käytetty bentsoyylikloridi korvattiin ekvimolaarisella määrällä syklopropanikarbonyylikloridia ja reaktioaika oli 12 tuntia. Otsikon yhdiste saatiin 80,7 %:n saannolla keltaisena kiinteänä aineena, sp. 115 - 116 °C.

30 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,39 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,25 (q, 1H), 4,10 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,50 (q, 3H), 1,55 (m, 3H), 1,07 (s, 1H), 1,05 (m, 2H), 0,95 (t, 6H).

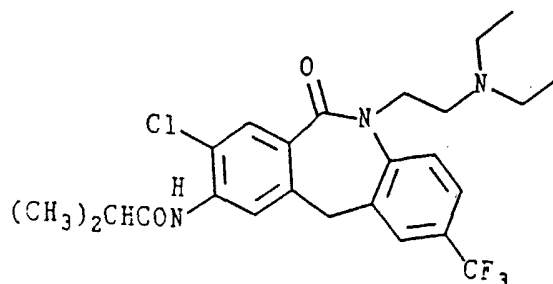
35 HRMS: Laskettu arvo yhdisteelle $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 496,1615. Saatu arvo: 496,1605.

Esimerkki 8

N-[2-kloori-10,11-dihydro-10-[2-(dietyyliamino)-
etyyli]-11-okso-7-(trifluorimetyyli)dibents[b,f][1,4]-
oksatsepin-3-yyli]-2-metyylipropionamidi (Ii)

5

10



15

Yleinen menetelmä yhdisteen Ie valmistamiseksi
toistettiin paitsi, että siinä käytetty bentsoylikloridi
korvattiin ekvimolaarisella määrällä isobutyryylikloridia
ja reaktioaika oli kaksi tuntia. Otsikon yhdiste saatiin
81,6 %:n saannolla keltaisena kiinteänä aineena, sp. 73 -
75 °C.

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,42 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57
(m, 3H), 7,35 (s, 1H), 4,0 (m, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,5 (m,
4H), 1,25 (d, 6H), 1,15 (s, 1H), 0,95 (m, 6H).

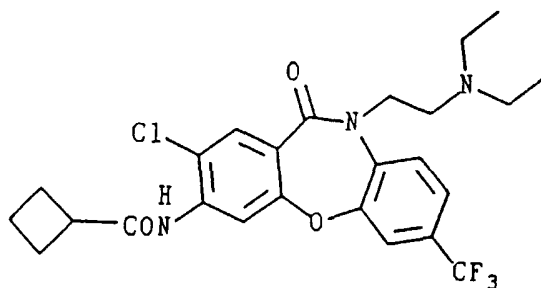
HRMS: Laskettu arvo yhdisteelle $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3$
498,1771. Saatu arvo: 498,1761.

Esimerkki 9

25

N-[2-kloori-10,11-dihydro-10-[2-(dietyyliamino)-
etyyli]-11-okso-7-(trifluorimetyyli)dibents[b,f][1,4]-
oksatsepin-3-yyli]syklobutaanikarboksiamidi (Ij)

30



35

Yleinen menetelmä yhdisteen (Ie) valmistamiseksi toistettiin paitsi, että siinä käytetty bentsoylikloridi korvattiin ekvimolaarisella määrällä syklobutaanikarbonylikloridia ja reaktioaika oli kaksi tuntia. Otsikon yh-

5

diste saatiin 54,3 %:n saannolla keltaisena öljynä.
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,48 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 4,04 (m, 3H), 3,18 (m, 1H), 2,70 (t, 3H), 2,48 (q, 4H), 2,30 (m, 3H), 1,98 (m, 1H), 0,97 (m, 6H).

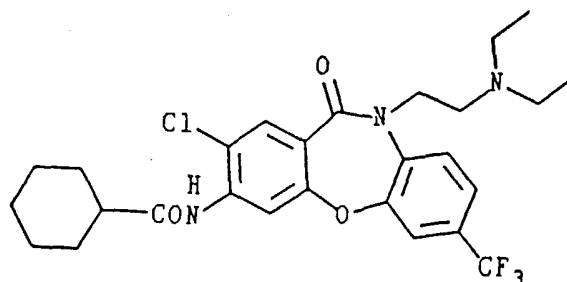
10

HRMS: Laskettu arvo yhdisteelle $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 510,1771. Saatu arvo: 510,1760.

Esimerkki 10

N-[2-kloori-10,11-dihydro-10-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-11-okso-7-(trifluorimetyyli)dibents[b,f][1,4]-oksatsepin-3-yyli]sykloheksakarboksiamidi (Ik)

15



20

Yleinen menetelmä yhdisteen Ie valmistamiseksi toistettiin paitsi, että siinä käytetty bentsoylikloridi korvattiin ekvimolaarisella määrällä sykloheksaanikarbonyylihapokloridia ja reaktioaika oli 20 tuntia. Otsikon yhdiste saatiin 83 %:n saannolla valkoisena kiinteänä aineena, sp. 137 - 138 °C.

25

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,50 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 4,15 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,56 (q, 4H), 2,35 (m, 1H), 1,2 - 2,1 (m, 10H), 1,00 (t, 6H).

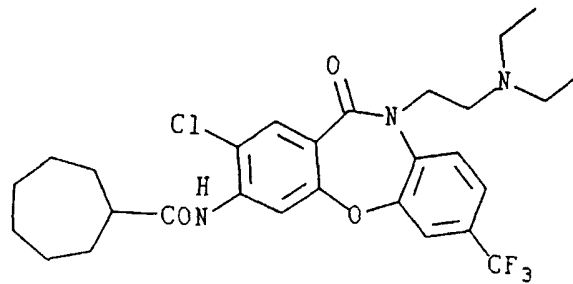
35

HRMS: Laskettu arvo yhdisteelle $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 538,2084. Saatu arvo: 538,2076.

Esimerkki 11

N-[2-kloori-10,11-dihydro-10-[2-(dietyyliamino)etyyli]-11-okso-7-(trifluorimetyyli)dibents[b,f][1,4]-
 oksatsepin-3-yyli]-N-(sykloheptylikarbonyyli)sykloheptaa-
 5 nikarboksiamidisykloheptaanikarboksylaatti (Im) ja N-[2-
 kloori-10,11-dihydro-10-[2-(dietyyliamino)etyyli]-11-okso-
 7-(trifluorimetyyli)dibents[b,f][1,4]oksatsepin-3-yyli]-
 sykloheptaanikarboksylaatti (In)

10

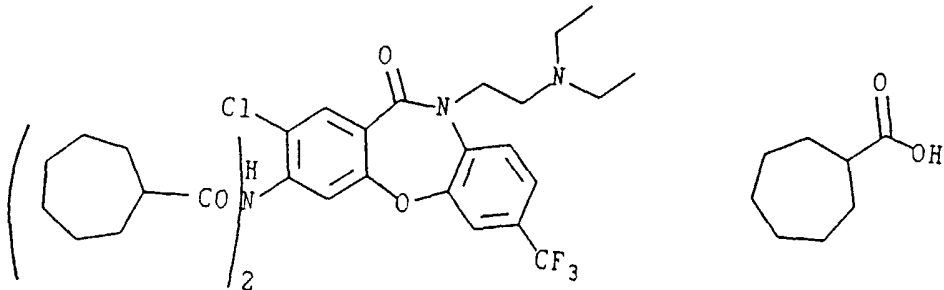


ja

15

In

20



25

Im

Sykloheptaanikarbonyylikloridi valmistettiin in
 30 situ reaktiolla, jossa reagoivat sykloheptaanikarboksyli-
 happo ja oksalyylikloridi CH_2Cl_2 :ssa 30 minuuttia. Ylimäärä
 oksalyylikloridia poistettiin tyhjössä. Tämän jälkeen
 toistettiin yleinen menetelmä yhdisteen Ie valmistamiseksi
 paitsi, että siinä käytetty bentsoyylikloridi korvat-
 35 tiin sykloheptaanikarbonyylikloridilla ja reaktioaika oli

kolme päivää. Tuote puhdistettiin silikageelillä käyttäen eluenttina CH₂Cl₂:a, jossa oli 0,4 % MeOH:a, ja näin saatiin ensin yhdiste Im (30 %) keltaisena puolikiinteänä aineena.

5 ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,08 (t, 2H), 2,75 (t, 3H), 2,48 (q, 4H), 2,23 (m, 2H), 1,1 - 2,0 (m, 36H), 0,91 (t, 6H).

HRMS: Laskettu arvo yhdisteelle C₃₆H₄₅ClF₃N₃O₄
10 676,3129. Saatu arvo: 676,3115.

Jatkamalla pylvään eluointia CH₂Cl₂:lla, jossa oli 1 - 4 % MeOH:a, saatiin toinen fraktio, joka sisälsi yhdisteen In, 43,9 %:n saannolla valkoisena kiinteänä aineena, sp. 120 - 125 °C.

15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,40 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 4,08 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,47 (q, 4H), 2,41 (m, 1H), 1,4 - 2,1 (m, 12H), 0,93 (t, 6H).

HRMS: Laskettu arvo yhdisteelle C₂₈H₃₃ClF₃N₃O₃
20 552,2241. Saatu arvo: 552,22413.

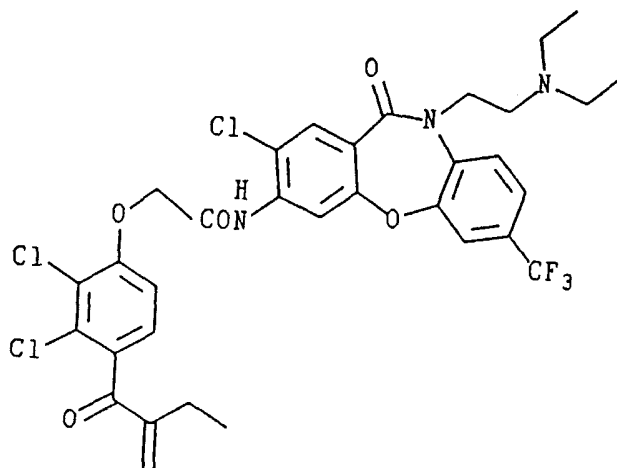
Esimerkki 12

N-[2-kloori-10,11-dihydro-10-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-11-okso-7-(trifluorimetyyli)dibents[b,f][1,4]-oksatsepin-3-yyli]etakrynyyliamidi (Io)

25

30

35



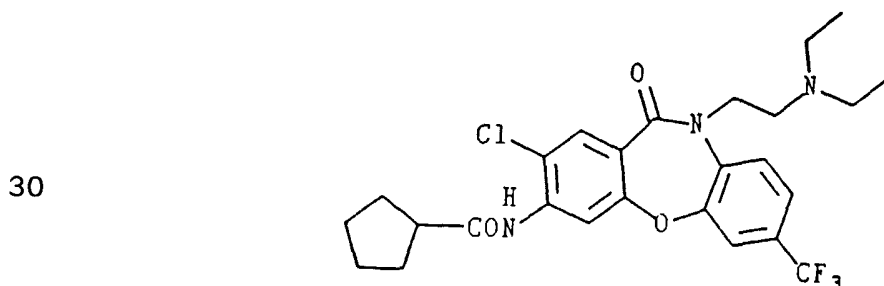
Etakryynihappoa (303 mg, 1 mmol), joka oli 5 ml:ssa CH_2Cl_2 :a, aktivoitiin saattamalla se reagoimaan 0,5 N kloorimetyyleeni-dimetyyliammoniumkloridiliuoksen kanssa kloroformissa (Arnoldin reagenssi) (2 ml, valmistettu saattamalla oksalyylikloridi ja DMF reagoimaan keskenään kloroformissa) 30 minuutiksi. Tähän lisättiin amiini Ia (250 mg, 0,585 mmol) ja trietyyliamiinia (153 mg, 1,5 mmol), ja seosta sekoitettiin 14 tuntia. Reaktioseos jaettiin NaHCO_3 :n vesiliuoksen ja CH_2Cl_2 :n kesken. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin ja väkevöitiin tyhjässä. Jäännös kromatografoitiin valmistavalla silikageelilevyllä käyttäen liikkuvana faasina CH_2Cl_2 :a, jossa oli 20 % MeOH:a, ja näin saatiin 250 mg (69,8 %) otsikon yhdistettä keltaisena kiinteänä aineena, sp. 173 - 175 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,46 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,07 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,60 (m, 3H), 2,40 (t, 2H), 1,10 (t, 3H), 1,10 (t, 6H).

HRMS: Laskettu arvo yhdisteelle $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 712,1360.

Esimerkki 13

N-[2-kloori-10,11-dihydro-10-[2-(dietyyliamino)etyyli]-10-okso-7-(trifluorimetyyli)dibents[b,f][1,4]-oksatsepin-3-yyli]syklopentaanikarboksiamidi (Ip)



Yleinen menetelmä yhdisteen Io valmistamiseksi toistettiin paitsi, että siinä käytetty etakryynihappo

korvattiin syklopentaanikarboksyylihapolla ekvimolaarisena määränä. Otsikon yhdiste saatiin 58,3 %:n saannolla keltaisena öljynä.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,45 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,7 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,42 (q, 1H), 4,15 (t, 2H), 2,80 (m, 4H), 2,55 (q, 5H), 1,85 (m, 5H), 1,65 (m, 1H), 0,95 (t, 6H);

HRMS: Laskettu arvo yhdisteelle $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_3\text{Cl}$ 524,1928. Saatu arvo: 524,1922.

10 Esimerkki 14

4-asetamidosalisyylihappo (IXa)

Sekoitetuun, palautusjäähdytyslämpötilassa kiehuvaan suspensioon, jossa oli 4-aminosalisyylihappoa (76,57 g, 0,5 mmol) 250 ml:ssa absoluuttista etanolia, lisättiin tipoitain 30 minuutin aikana etikkahappoanhydridiä (83,2 g, 0,815 mmol). Kun lisäys oli suoritettu, seosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa vielä 15 minuuttia ja sitten jäähdytettiin. Tuote otettiin talteen suodattamalla, se pestiin pienellä määrällä etanolia ja kuivattiin ilmassa, jolloin saatiin 72,3 g (74,15 %) otsikon yhdistettä harmaana, kiinteänä aineena, sp. 242 - 4 °C. Aikaisemmin raportoitu sp.: 234 - 5 °C [P. Barraclough et al., Eur. J. Chem. 25 (1990) 467].

25 Esimerkki 15

4-asetamidosalisyylihappoallyyliesteri (Xa)

Sekoitettuun suspensioon, jossa oli natriumhydridiä (4,0 g 60 %, 0,1 mmol) 25 ml:ssa DMF:a, lisättiin tipoitain liuos, jossa oli 4-asetamidosalisyylihappoa (19,5 g, 0,1 mmol) 50 ml:ssa DMF:a. Kun vedyn kehitys oli päättynyt, lisättiin allylibromidia, ja seosta sekoitettiin 8,6 tuntia. DMF poistettiin tyhjässä, ja jäännös kiteytettiin metanoli/vedestä, jolloin saatiin 14,76 g (62,76 %) otsikon yhdistettä valkoisena, kiinteänä aineena, sp. 156 - 8 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,80 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,95 - 6,08 (m, 1H), 5,29 - 5,44 (m, 2H), 4,80 - 4,83 (m, 2H), 2,19 (s, 3H).

MS (m/e) 236 vastaa $\text{M} + \text{H}^+$:ta.

5 **Esimerkki 16**

N-[4-(allylikarbonyyli)-3-(2-nitro-4-trifluorimetyylifenoksi)]fenyyliasetamidi (XIIa)

Sekoitettuun suspensioon, jossa oli natriumhydridiä (1,69 g, 60 %, 42 mmol) 16 ml:ssa DMF:a, lisättiin 4-asetamidosalisyylihappoallyyliesteriä (10,0 g, 42 mmol). Kun vedynkehitys oli päättynyt, tähän lisättiin 4-kloori-3-nitrobensofluoridia (0,46 g, 42 mmol), ja seosta kuumentettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 45 minuuttia. DMF poistettiin tyhjössä, ja jäännös kromatografoitiin silikaageelillä käyttäen liuotinsysteeminä dikloorimetaania ja 3 % metanolia, ja näin saatiin 13,0 g (72,95 %) otsikon yhdistettä valkoisena, kiinteänä aineena, sp. 160 - 163 °C.

20 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,22 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 - 7,65 (m, 3H), 7,36 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,65 - 5,78 (m, 1H), 5,10 - 5,21 (m, 2H), 4,57 - 4,60 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).

MS (m/e) 385 vastaa $\text{M} + \text{H}^+$:ta.

Esimerkki 17

25 **N-[4-(hydroksikarbonyyli)-3-(2-nitro-4-trifluorimetyylifenoksi)]fenyyliasetamidi (XIIIa)**

30 Seokseen, jossa oli tris(dibentsylideeniasetoni)dipalladium(0):a (550 mg) ja trifenyylifosfiinia (660 mg), lisättiin vedetöntä dikloorimetaania (20 ml), ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia. Tähän lisättiin N-[4-(allylikarbonyyli)-3-(2-nitro-4-trifluorimetyylifenoksi)]fenyyliasetamidia (20,0 g, 47 mmol), joka oli 200 ml:ssa dikloorimetaania, sen jälkeen liuos, jossa oli 2-etyyli-
35 kapronihapon kaliumsuolaa (9,61 g, 57 mmol) 50 ml:ssa seosta, jossa oli etyyliasettaattia ja dikloorimetaania

(3:1). Seosta sekoitettiin 16 tuntia, ja se tehtiin happamaksi 75 ml:lla 1 N HCl:n vesiliuosta. Vesikerros erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin ja väkevöitiin tyhjöissä. Jäännös jauhettiin kuivaksi eetterin kanssa, jolloin saatiin 14,91 g (82,6 %) otsikon yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena. Uudelleenkiteyttämällä eetteristä saatiin näyte, jonka sulamispiste oli 196 - 200 °C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 2,01 (s, 3H).

MS (m/e) 385 vastaa M + H⁺:ta.

Esimerkki 18

4-asetyyliamido-N-[2-(dietyyliamino)etyyli]-2-(2-nitro-4-trifluorimetyylifenoksi)bentsamidi (XIVa)

Kylmään dikloorimetaaniin (20 ml) lisättiin oksalyylikloridia (432 mg, 3,4 mmol). Tähän liuokseen lisättiin tipoittain sekoittaen liuos, jossa oli DMF:a (0,3 ml) 5 ml:ssa dikloorimetaania. Kun oli sekoitettu 15 minuuttia, lisättiin N-[4-hydroksikarbonyyli]-3-(2-nitro-4-trifluorimetyylifenoksi)]fenyyliasetamidia (1,153 g, 3 mmol) ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia. Tähän lisättiin N,N-dietyylietyleenidiamiinia (415 mg, 3,57 mmol) ja trietyyliamiinia (460 mg, 4,55 mmol). Seosta sekoitettiin 1,5 tuntia huoneenlämpötilassa, se pestiin natriumkarbonaatin vesiliuoksella, kuivattiin ja väkevöitiin tyhjöissä, jolloin saatiin otsikon yhdiste oranssina kiintenä aineena.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 2,60 - 2,80 (m, 2H), 2,35 - 2,55 (m, 6H), 2,08 (s, 3H), 0,89 (t 6H).

MS (m/e) 483 vastaa M + H⁺:ta.

Esimerkki 19**Biologinen koe**

Soluviljelmä: HCT116/VM46 -soluja valittiin ihmisen paksunsuolensyöpä-HCT116 -solulinjasta VM26-resistenssiä varten, ja MCF-7/ADR-soluja valittiin ihmisen rintasyöpä-MCF-7 -solulinjasta adriamysiiniresistenssiä varten. Kummatkin solutyypit olivat MDR-fenotyyppiä ja ilmensivät korkeita MDR-1-mRNA-tasoja. Solulinjoja kasvatettiin kudosviljelmäpulloissa, joissa oli McCoy'n 5A-elatusainetta ja 10 % naudan sikiöseerumia. Soluja pidettiin 37 °C:ssa kosteutetussa ilmakehässä, jossa oli 5 % CO₂:ta, ja niistä siirrostettiin jatkoviljelmiä joka viides päivä.

Solumyrkkykoe: Solut ympätettiin 96-kuoppaisille mikrotiitterilevyille siten, että soluja oli 5×10^3 kuoppaa kohden, ja niiden annettiin kasvaa 24 tuntia 37 °C:ssa. Soluja inkuboitiin sitten vähenevien määrien kanssa syöväntä vastaisia aineita: adriamysiini D (100 µM, maksimikonsentraatio) tai aktinomysiini D (17,6 ng/ml), MCF-7- ja HCT-116-soluille, vastaavassa järjestyksessä. Kemiallisia herkistimiä lisättiin vaihtelevina konsentraatioina, jotka olivat suuruusluokkaa 0,08 µM - 40 µM. Verapamiilia käytettiin rinnakkain positiivisena kontrollina samoina konsentraatioina. Kun oli inkuboitu 48 tuntia, solut pestiin, kiinnitettiin ja värjätettiin violettisinisellä. Absorbanssi luettiin Molecular Devices'ien mikrotiitterilevylukijalla aallonpituudella 595 nm. IC₅₀-arvo (50 % solujen kasvun esto) määritettiin suhteellisista selviytymismääristä, jotka saatiin kahdesta kolmeen erillisestä tutkimuksesta. Termi "kerrannaisresistenssi" määritettiin syöväntä vastaisen lääkeaineen IC₅₀-arvona resistenteissa soluissa, kun mukana oli tai ei ollut kemiallista herkistintä, jaettuna IC₅₀-arvolla, joka on saatu syöväntä vastaiselle aineelle sen herkässä kaksoiskappaleessa. Tämän arvon avulla saadaan arvio kunkin kumoavan aineen selvästä voimakkuudesta parannettaessa lääkeaineen tehoa.

Taulukossa I ja II esitetään joitakin esimerkkejä esillä olevan keksinnön mukaisista kemiallisista herkistimistä, joilla ilmeni suurempi MDR:n kumoamisvaikutus verrattuna verapamiilin vastaavaan vaikutukseen ihmisen paksunsuolensyöpä-HCT-116-resistenteissä soluissa ja ihmisen rintasyöpä-MCF-7-resistenteissä soluissa, vastaavassa järjestyksessä.

Taulukko I

Kemiallisten herkistimien MDR:n kumoamisvaikutukset ihmisen paksunsuolensyöpä-HCT-116-soluissa

Solulinja	Yhdiste (0,24 μ M)	ActD IC ₅₀ (ng/ml)	Kerrannais- vastustuskyky
HCT116	--	0,5	1,0
HCT-116/VM46	--	8,9	15,6
HCT-116/VM46	In	1,2	2,4
HCT-116/VM46	Ik	1,2	2,4
HCT-116/VM46	Im	1,4	2,8
HCT-116/VM46	Ih	1,4	2,8
HCT-116/VM46	Ip	1,7	3,4
(0,4 μ M)			
HCT116	--	0,5	1,0
HCT-116/VM46	--	1,0	20,0
HCT-116/VM46	Id	1,2	2,4
HCT-116/VM46	If	1,6	3,2
HCT-116/VM46	Ij	1,6	3,2
HCT-116/VM46	Ii	1,7	3,4
HCT-116/VM46	Io	1,8	3,6
HCT-116/VM46	Ig	2,0	4,0
HCT-116/VM46	Ie	2,5	5,0
HCT-116/VM46	Ib	3,0	6,0
HCT-116/VM46	Verapamiili	5,8	11,6

Taulukko II
Kemiallisten herkistimien MDR:n kumoamisvaikutukset ihmisen rintasyöpä-MCF-7-soluissa

5	Solulinja	Yhdiste (0,24 μ M)	ADR IC ₅₀ (μ M)	Kerrannais- vastustuskyky
	MCF-7	- -	0,36	1
	MCF-7/ADR	- -	50	138,9
	MCF-7/ADR	In	<2	<5,6
10	MCF-7/ADR	Ik	3,7	10,3
	MCF-7/ADR	Im	4,8	13,3
		(0,67 μ M)		
	MCF-7/ADR	Ij	7,0	19,4
	MCF-7/ADR	Ih	10,0	27,8
15	MCF-7/ADR	Ii	10,4	28,9
	MCF-7/ADR	If	11,4	31,7
	MCF-7/ADR	Ig	14,3	39,7
	MCF-7/ADR	Id	23	63,9
20	MCF-7/ADR	Verapamiili	23	63,9

Edellä olevat kokeet osoittavat, että esillä olevan keksinnön yhdisteet ovat käyttökelpoisia syöpälääkkeiden MDR:n kumoamiseksi. Siten kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää aineina, joita käytetään kemiallisena lisähoitona kasvaimiin, jotka ovat resistenttejä monille lääkeaineille.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat muodostaa farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja. Mainitut suolat ovat sellaisia, joissa anioni ei merkittävästi myötävaikuta suolan myrkyllisyyteen, ja ne ovat yhteensopivia tunnetujen farmaseuttisten vehikkelien kanssa ja sopivat annettaviksi suun kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolelle. Farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja ovat kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat, jotka on muo-

dostettu mineraalihappojen, kuten suolahapon, vetybromihapon, fosforihapon ja rikkihapon kanssa; orgaanisten karboksyylihappojen tai orgaanisten sulfonihappojen, kuten etikkahapon, sitruunahapon, maleiinihapon, meripihkahapon, bentsoehapon, viinihapon, fumaarihapon, mantelihapon, askorbiinihapon, omenahapon, metaanisulfonihapon, isetionihapon, p-tolueenisulfonihapon ja muiden sellaisten tunnettujen happojen kanssa, joita tiedetään käytettävän galeenisessa farmasiassa. Siten tämän keksintö koskee edelleen
5 kaavan I mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.
10

Systeemisen annon muoto, annostus ja annostusohje täytyy kussakin tapauksessa sovittaa huolellisesti, käyttämällä hyväksi ammatillista harkintaa ja ottamalla huomioon saajan ikä, paino ja tila. Tavallisesti päivittäinen annos on noin 0,1 - noin 10 g, edullisesti 0,5 g - 5 g, kun se annetaan suun kautta. Joissakin tapauksissa riittävä terapeuttinen vaikutus voidaan saada alhaisemmilla annoksilla, kun taas toisissa tapauksissa tarvitaan suurempia annoksia. Kuten kliinisen farmakologian asiantuntijoille on ilmeistä, kaavan I mukaisen yhdisteen määrä, joka käsittää päivittäisen annoksen, voidaan antaa yksittäisenä tai jaettuina annoksina, ottaen huomioon perussäännöt, jotka asiantuntijalääkäri tuntee ja jotka ovat välttämättömiä ammatin harjoittamiseksi.
15
20
25

Tässä käytettävällä termillä "systeeminen anto" tarkoitetaan antoa suun kautta, kielen alle, poskeen, nenän kautta, ihon kautta, peräsuoleen, lihakseen, suonensisäisesti ja ihon alle. Tavallisesti havaitaan, että kun esillä olevan keksinnön mukainen yhdiste annetaan suun kautta, saatetaan tarvita hiukan suurempi määrä vaikuttavaa lääkeainetta, jotta saadaan sama vaikutus kuin jonkin verran pienemmällä määrällä ruoansulatuskanavan ulkopuolelle annettavalla lääkeaineella. Hyvän kliinisen käytännön mukaisesti on edullista, että esillä olevat yhdisteet
30
35

annetaan konsentraatitasona, joka tuottaa tehokkaat vaikutukset aiheuttamatta haitallisia tai kiusallisia sivuvaikutuksia.

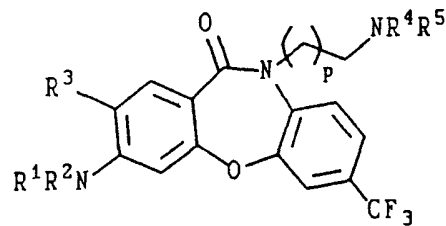
5 Terapeuttisesti esillä olevat yhdisteet annetaan tavallisesti farmaseuttisina formulaatioina, jotka koostuvat tehokkaasta MDR:n kumoavasta määrästä kaavan I mukais-
ta yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää hap-
10 poadditiosuolaa ja farmaseuttisesti hyväksyttävästä kantaja-aineesta. Farmaseuttiset koostumukset, joilla suoritetaan tällainen hoito, sisältävät suuren tai pienen määrän (esim. 95 % - 0,5 %) vähintään yhtä esillä olevan keksinnön mukaista yhdistettä yhdessä farmaseuttisen kantaja-
15 aineen kanssa, ja mainittu kantaja-aine käsittää yhtä tai useampaa kiinteää, puolikiinteää tai nestemäistä laimenninta, täyteainetta ja formulaation apuainetta, joka on myrkytöntä, inerttiä ja farmaseuttisesti hyväksyttävää. Tällaiset farmaseuttiset formulaatit ovat edullisesti yksikkölääkemuodoissa; se on fyysisesti erillisissä yksiköissä, joissa on ennalta määrätty määrä lääkeainetta, joka
20 vastaa sen annoksen osaa tai monikertaa, jonka on laskettu tuottavan haluttu terapeuttinen vaste. Yleensä käytännössä annostusyksiköt sisältävät 1, 1/2, 1/3 tai vähemmän yksikköannoksesta. Yksittäinen annos sisältää edullisesti määrän, joka on riittävä tuottamaan haluttu terapeuttinen
25 vaikutus sen jälkeen, kun on annettu yksi tai useampi annostusyksikkö ennalta määrätyn annostusohjeen mukaan, tavallisesti kokonainen annos, puolet, kolmasosa tai vähemmän päivittäisestä annostuksesta, joka on annettu yhdesti, kahdesti, kolmesti tai useampina kertoina päivässä. On
30 ajateltu, että muita terapeuttisia aineita voi olla myös läsnä tällaisessa formulaatiossa. Farmaseuttiset formulaatit, joiden avulla saadaan 0,1 - 1 g vaikuttavaa aineosaa yksikköannosta kohden, ovat edullisia, ja tavallisesti ne valmistetaan tabletteina, pastilleina, kapseleina, jauheina,
35 vesi- tai öljysuspensioina, siirappeina, eliksiireinä

ja vesiliuoksina. Edulliset suun kautta annettavat formulaatiot ovat tablettien, kapseleiden muodossa, ja ne voivat sisältää tunnettuja apuaineita, kuten sideaineita (esim. siirappia, akaasiaa, gelatiinia, sorbitolia, traganttia tai polyvinyylipyrrolidonia), täyteaineita (esim. laktoosia, sokeria, maissitärkkelystä, kalsiumfosfaattia, sorbitolia tai glysiiniä), liukuaineita (esim. magnesiumstearaattia, talkkia, polyetyleeniglykolia ja piidioksidia), hajotusaineita (esim. tärkkelystä) ja kostutusaineita (esim. natriumlauryylisulfaattia). Liuoksia ja suspensioita, joissa on kaavan I mukaista yhdistettä ja tunnettuja farmaseuttisia vehiikkelejä, käytetään ruoansulatuskanavan ulkopuolelle annettavissa koostumuksissa, kuten vesiliuoksissa, jotka annetaan ruoansulatuskanavan ulkopuolelle injektiona, tai öljysuspensioissa, jotka annetaan injektiona lihakseen. Tällaisia koostumuksia, joilla on haluttu kirkkaus, pysyvyys ja soveltuvuus ruoansulatuskanavan ulkopuolelle tapahtuvaan antoon, saadaan siten, että liuotetaan 0,1 - 10 paino-% vaikuttavaa yhdistettä veteen tai vehiikkeliin, joka koostuu moniarvoisesta alkoholista, kuten glyseriinistä, propyleeniglykolista ja polyetyleeniglykoleista tai näiden seoksista. Polyetyleeniglykolit koostuvat ei-haihtuvien, tavallisesti nestemäisten polyetyleenien seoksesta, jotka polyetyleenit liukenevat sekä veteen että orgaanisiin nesteisiin ja joiden molekyylipainot ovat noin 200 - 1500.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on

5



(I)

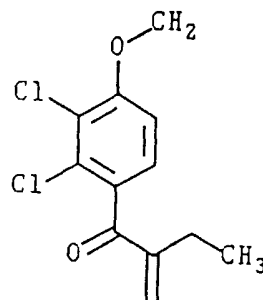
10

jossa

p on 1 - 3;

15 R^1 ja R^2 ovat toisistaan riippumatta vety tai asyyliiryhmä R^6CO- , jossa R^6 on C_{1-6} -alkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli, C_{2-7} -alkenylyli, aryyli tai radikaali, jonka kaava on

20



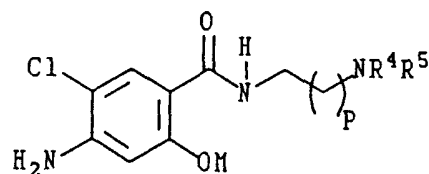
25

R^3 on vety tai kloori; ja

R^4 ja R^5 ovat toisistaan riippumatta C_{1-6} -alkyyli; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, tunnettu siitä, että

(a) yhdiste, jonka kaava on

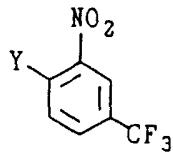
30



(VI)

35

jossa R^4 , R^5 ja p ovat edellä määritellyjä ja M on kationi, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on

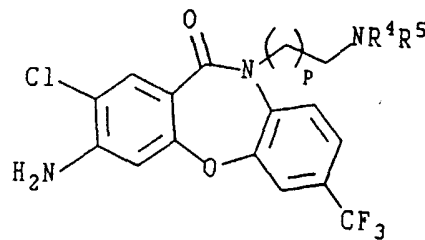


(VII)

5

jossa Y on halogeeni, ja eristetään yhdiste, jonka kaava on

10



(I')

15

jossa R^1 , R^2 , R^4 , R^5 ja p ovat edellä määriteltyjä, tai (b) yhdistettä, jonka kaava on

20

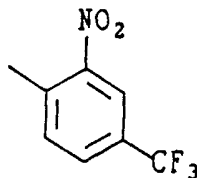


(XV)

25

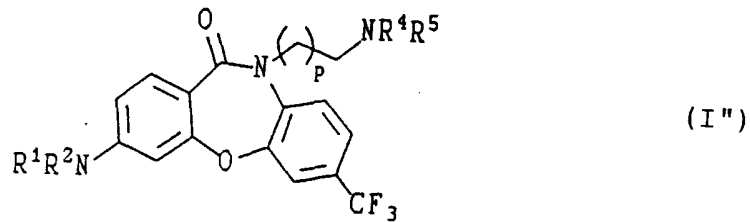
jossa R^1 , R^2 , R^4 , R^5 ja p ovat edellä määriteltyjä ja W on radikaali, jonka kaava on

30



kuumennetaan lämmöllä, joka on noin 80 - 160 °C, ja eristetään yhdiste, jonka kaava on

5



10

jossa R^1 , R^2 , R^4 , R^5 ja p ovat edellä määriteltyjä, minkä jälkeen haluttaessa

(i) asyloidaan kaavan I' tai kaavan I'' mukaisen yhdisteen, jossa R^1 ja/tai R^2 on vety, 3-aminoryhmä, kaavan I mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa R^1 ja/tai R^2 on asyyli, tai

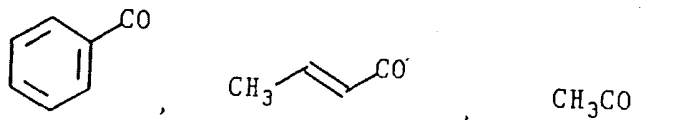
15

(ii) hydrogenolysoidaan kaavan I' tai I'' mukaisen yhdisteen 2-kloori kaavan I mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa R^3 on vety.

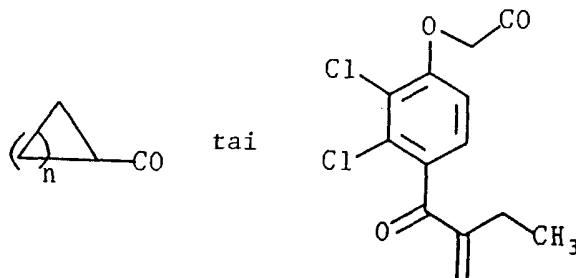
20

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa p on 1 ja R^6CO- on radikaali, joka on

25



30



jolloin n on 1 - 4.

35

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan N-[2-kloori-10,11-di-

hydro-10-[2-(dietyyliamino)etyyli]-11-okso-7-(trifluorimetyyli)dibents[b,f][1,4]oksatsepin-3-yyli]bentsamidi.

4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan N-[2-kloori-10,11-dihydro-10-[2-(dietyyliamino)etyyli]-11-okso-7-(trifluorimetyyli)dibents[b,f][1,4]oksatsepin-3-yyli]krotonamidi.

5
10 5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan N-[2-kloori-10,11-dihydro-10-[2-(dietyyliamino)etyyli]-11-okso-7-(trifluorimetyyli)dibents[b,f][1,4]oksatsepin-3-yyli]propionamidi.

15 6. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan N-[2-kloori-10,11-dihydro-10-[2-(dietyyliamino)etyyli]-11-okso-7-(trifluorimetyyli)dibents[b,f][1,4]oksatsepin-3-yyli]syklopropani-karboksiamidi.

20 7. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan N-[2-kloori-10,11-dihydro-10-[2-(dietyyliamino)etyyli]-11-okso-7-(trifluorimetyyli)dibents[b,f][1,4]oksatsepin-3-yyli]-2-metyylipropionamidi.

25 8. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan N-[2-kloori-10,11-dihydro-10-[2-(dietyyliamino)etyyli]-11-okso-7-(trifluorimetyyli)dibents[b,f][1,4]oksatsepin-3-yyli]syklobutaanikarboksiamidi.

30 9. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan N-[2-kloori-10,11-dihydro-10-[2-(dietyyliamino)etyyli]-11-okso-7-(trifluorimetyyli)dibents[b,f][1,4]oksatsepin-3-yyli]sykloheksakarboksiamidi.

35 10. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että N-[2-kloori-10,11-dihydro-10-[2-(dietyyliamino)etyyli]-11-okso-7-(trifluorimetyyli)dibents[b,f][1,4]oksatsepin-3-yyli]-N-(sykloheptyyli-karbonyyli)sykloheptaanikarboksiamidi,

N-[2-kloori-10,11-dihydro-10-[2-(dietyyliamino)-
etyyli]-11-okso-7-(trifluorimetyyli)dibents[b,f][1,4]-
oksatsepin-3-yyli]sykloheptaanikarboksylaatti,

5 N-[2-kloori-10,11-dihydro-10-[2-(dietyyliamino)-
etyyli]-11-okso-7-(trifluorimetyyli)dibents[b,f][1,4]-
oksatsepin-3-yyli]etakrynyyliamidi,

N-[2-kloori-10,11-dihydro-10-[2-(dietyyliamino)-
etyyli]-11-okso-7-(trifluorimetyyli)dibents[b,f][1,4]-
oksatsepin-3-yyli]syklopentaanikarboksiamidi,

10 N-[2-kloori-10,11-dihydro-10-[2-(dietyyliamino)-
etyyli]-11-okso-7-(trifluorimetyyli)dibents[b,f][1,4]-
oksatsepin-3-yyli]asetamidi, tai

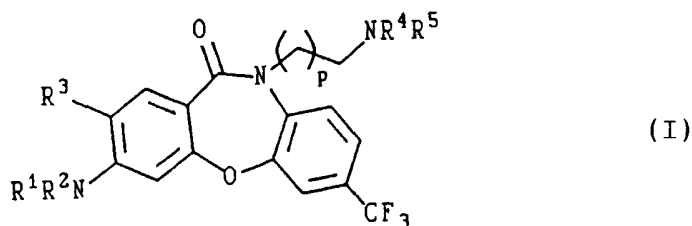
15 N-[10,11-dihydro-10-[2-(dietyyliamino)etyyli]-11-
okso-7-(trifluorimetyyli)dibents[b,f][1,4]oksatsepin-3-
yyli]asetamidi.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en terapeutiskt användbar förening med formeln

5

10

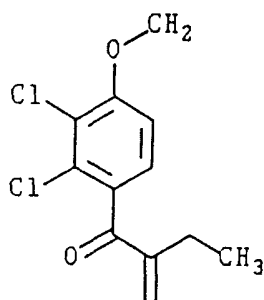


i vilken

p är 1 - 3;

R^1 och R^2 är oberoende av varandra väte eller en acylgrupp R^6CO- , i vilken R^6 är C_{1-6} -alkyl, C_{3-7} -cykloalkyl, C_{2-7} -alkenyl, aryl eller en radikal med formeln

20



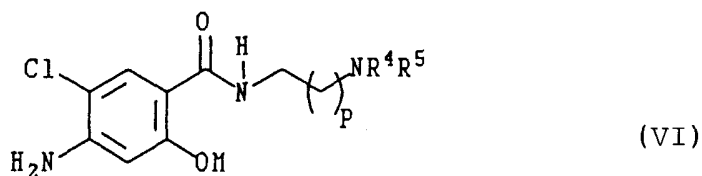
25

R^3 är väte eller klor; och

R^4 och R^5 är oberoende av varandra en C_{1-6} -alkyl; eller för framställning av ett farmaceutiskt godtagbart salt därav, k ä n n e t e c k n a t av att

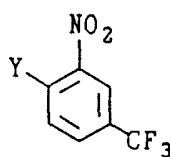
(a) en förening med formeln

30



35

i vilken R^4 , R^5 och p är ovan definierade och M är en kation, bringas att reagera med en förening med formeln

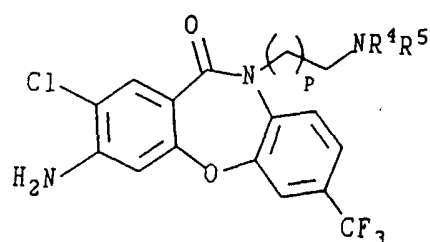


(VII)

5

i vilken Y är halogen, och en förening med formeln

10



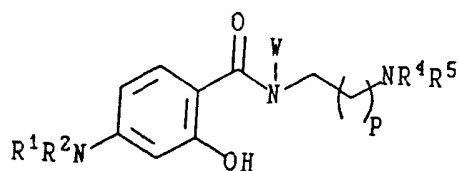
(I')

15

i vilken R^1 , R^2 , R^4 , R^5 och p är ovan definierade, isoleras eller

(b) en förening med formeln

20

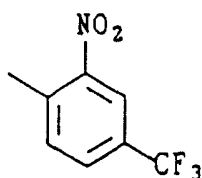


(XV)

25

i vilken R^1 , R^2 , R^4 , R^5 och p är ovan definierade och W är en radikal med formeln

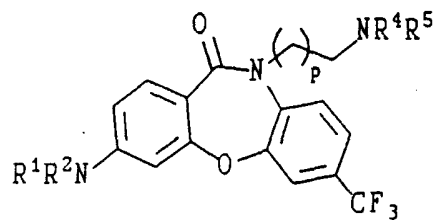
30



uppvärms med värme av ca 80 - 160 °C, och en förening med formeln

35

5



(I'')

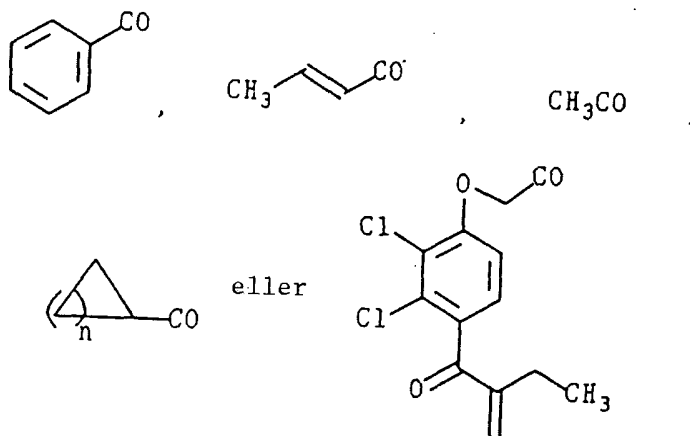
10 i vilken R^1 , R^2 , R^4 , R^5 och p är ovan definierade, isoleras, varefter, om så önskas,

(i) 3-aminogruppen i en förening med formeln I' eller I'', i vilken R^1 och/eller R^2 är väte, acyleras för erhållande av en förening enligt formeln I, i vilken R^1 och/eller R^2 är acyl eller

15 (ii) 2-klor i en förening med formeln I' eller I'' hydrogenolyseras för erhållande av en förening enligt formeln I, i vilken R^3 väte.

20 2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t av, att en förening enligt formeln I, i vilken p är 1 och R^6CO- är radikalen

25



30

varvid n är 1 - 4, framställs.

35 3. Förfarande enligt patentkrav 2, k ä n n e - t e c k n a t av, att N-[2-klor-10,11-dihydro-10-[2-(diethylamino)etyl]-11-oxo-7-(trifluormetyl)dibens[b, f][1,4]-oxazepin-3-yl]bensamid framställs.

4. Förfarande enligt patentkrav 2, k ä n n e -
t e c k n a t av, att N-[2-klor-10,11-dihydro-10-[2-di-
etylamo)etyl]-11-oxo-7-(trifluormetyl)dibens[b,f]-
[1,4]oxazepin-3-yl]krotonamid framställs.

5 5. Förfarande enligt patentkrav 2, k ä n n e -
t e c k n a t av, att N-[2-klor-10,11-dihydro-10-[2-(di-
etylamo)etyl]-11-oxo-7-(trifluormetyl)dibens[b,f]-
[1,4]oxazepin-3-yl]propionamid framställs.

10 6. Förfarande enligt patentkrav 2, k ä n n e -
t e c k n a t av, att N-[2-klor-10,11-dihydro-10-[2-(di-
etylamo)etyl]-11-oxo-7-(trifluormetyl)dibens[b,f]-
[1,4]oxazepin-3-yl]cyklopropankarboxiamid framställs.

15 7. Förfarande enligt patentkrav 2, k ä n n e -
t e c k n a t av, att N-[2-klor-10,11-dihydro-10-[2-(di-
etylamo)etyl]-11-oxo-7-(trifluormetyl)dibens[b,f]-
[1,4]oxazepin-3-yl]-2-metylpropionamid framställs.

20 8. Förfarande enligt patentkrav 2, k ä n n e -
t e c k n a t av, att N-[2-klor-10,11-dihydro-10-[2-(di-
etylamo)etyl]-11-oxo-7-(trifluormetyl)dibens[b,f]-
[1,4]oxazepin-3-yl]cyklobutankarboxiamid framställs.

25 9. Förfarande enligt patentkrav 2, k ä n n e -
t e c k n a t av, att N-[2-klor-10,11-dihydro-10-[2-(di-
etylamo)etyl]-11-oxo-7-(trifluormetyl)dibens[b,f]-
[1,4]oxazepin-3-yl]cyklohexakarboxiamid framställs.

30 10. Förfarande enligt patentkrav 2, k ä n n e -
t e c k n a t av, att N-[2-klor-10,11-dihydro-10-[2-(di-
etylamo)etyl]-11-oxo-7-(trifluormetyl)dibens[b,f][1,4]-
oxazepin-3-yl]-N-(cykloheptylkarbonyl)cykloheptankarboxi-
amid,

35 N-[2-klor-10,11-dihydro-10-[2-(dietylamo)etyl]-
11-oxo-7-(trifluormetyl)dibens[b,f][1,4]oxazepin-3-yl]-
cykloheptankarboxylat,

N-[2-klor-10,11-dihydro-10-[2-(dietylamo)etyl]-
11-oxo-7-(trifluormetyl)dibens[b,f][1,4]oxazepin-3-yl]et-
akrynylamid,

N-[2-klor-10,11-dihydro-10-[2-(dietylamo)etyl]-11-oxo-7-(trifluormetyl)dibens[b,f][1,4]oxazepin-3-yl]-cyklopentankarboxiamid,

5 N-[2-klor-10,11-dihydro-10-[2-(dietylamo)etyl]-11-oxo-7-(trifluormetyl)dibens[b,f][1,4]oxazepin-3-yl]-acetamid eller

N-[10,11-dihydro-10-[2-(dietylamo)etyl]-11-oxo-7-(trifluormetyl)dibens[b,f][1,4]oxazepin-3-yl]acetamid framställs.