

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 922827 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 922827

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D487/14
C07D471/14
C07D495/20
C07D235:00
C07D239:00
C07D243:00
C07D235:00
C07D221:00
C07D243:00
C07D235:00
C07D243:00
C07D221:00
C07D333:00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 17.06.1992

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 17.06.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 18.12.1992

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

17.06.1991 CH 1791/91 08.04.1992 CH 1140/92

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • F. Hoffmann - La Roche AG, 124 Grenzacherstrasse, 4002 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Borer, Rene, Switzerland, SVEITSI, (CH)
2 • Gassner, Walter, Switzerland, SVEITSI, (CH)
3 • Gerecke, Max, Switzerland, SVEITSI, (CH)
4 • Kyburz, Emilio, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

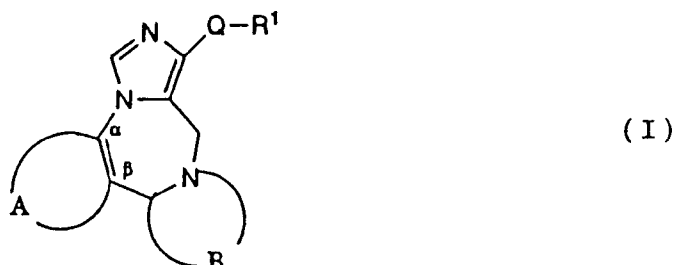
Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Imidatsodiatsepiinit
Imidazodiazepiner

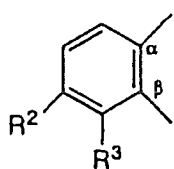
Imidatsodiatsepiinit

Tämä keksintö koskee uusia yhdisteitä, joilla on yleinen kaava

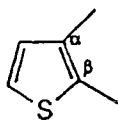


10 jossa

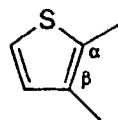
A esittää yhdessä α:lla ja β:lla merkittyjen hiiliatomien kanssa yhtä ryhmistä



(a)



(b)



(c)

20

B tarkoittaa yhtä jäänöksistä



(d)



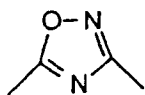
(e)



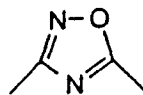
(f)

25

Q tarkoittaa yhtä ryhmistä



(g)



(h)

30

35 R¹ tarkoittaa mahdollisesti hydroksilla, alemmalla alkoksilla, aryyllillä, C₃₋₆-sykloalkyyllillä, aroyyllillä, aryylioksilla, heteroaroyylioksilla, asyylioksilla, aryyli(alemmalla)alkoksilla, halogeenilla, ryhmällä -NR⁴R⁵ tai

hiiliatomin tai typpiatomin avulla sitoutuneella viisijäsenisellä heterosyklisellä renkaalla substituotua alempaa alkyyliryhmää, alempaa alkenyyli- tai alkinyyli-ryhmää, aroyyliryhmää, hiiliatomin kautta sitoutunutta viisijäsenistä heterosyklistä rengasta tai mahdollisesti asyyllillä tai alemmalla alkyyllillä substituotua C_{3-6} -sykloalkyyliä;

R^2 ja R^3 tarkoittavat kumpikin vetyä, halogeenia tai alempaa alkyyliä;

R^4 tarkoittaa vetyä tai alempaa alkyyliä;

R^5 tarkoittaa vetyä, aryyliä, asyyliä, C_{3-6} -sykloalkyyliä, aralkoksikarbonyyliä tai mahdollisesti aryyllillä, morfolinolla, alemmalla alkoksilla, hydroksilla, 2,2-dimetyyli-1,3-dioksolan-4-yyllillä, alkoksikarbonyyllillä, karbamoyyllillä, alkoksikarbonyyliaminolla, aralkoksikarbonyyllillä tai aminolla substituotua alempaa alkyyliä tai R^4 ja R^5 tarkoittavat yhdessä typpiatomin kanssa joko ftaaliiminoä tai kuusijäsenistä tyydyttynyttä heterosyklistä rengasta,

ja kaavan I mukaisten emäksisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja.

Imidatsodiatsepiini johdannaisilla on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia ja niitä voidaan käyttää sairauksien hoitoon tai ennaltaehkäisyyn. Ne ovat erityisen sopivia epileptisten kohtausten, pelko-, jännitys- ja ärtyneisyystilojen, unihäiriöiden, skitsofrenian oireiden, hepaattisen enkefalopatian ja vanhuuden dementioiden hoitamiseksi, sekä bentsodiatsepiinireseptoriin vaikuttavien aineiden sivuvaikutusten vastustamiseksi osittain tai kokonaan niiden yliannostuksen jälkeen tai sen jälkeen kun niitä on käytetty tehohoidossa tai nukutuksessa.

Tämän keksinnön aiheena ovat edellä mainitut kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden mainitut suolat sinällään, menetelmä ja sivutuotteet niiden valmistamiseksi, edellä mainitut kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden mainitut suolat käytettäväksi terapeuttisina vaikuttavina aineina,

näihin uusiin vaikuttaviin aineisiin perustuvat lääkeaineet ja niiden valmistus, näiden vaikuttavien aineiden käyttö sairauksien hoitamiseksi tai ennaltaehkäisemiseksi sekä niiden käyttö lääkkeiden valmistamiseksi.

5 Ilmaisu "alempi" tarkoittaa jäännöksiä ja yhdisteitä, joissa on korkeintaa seitsemän, edullisesti korkeintaan neljä hiiliatomia. Ilmaisu "alkyyli" tarkoittaa suoraketjuisia tai haaroituneita tyydyttyneitä hiilivetyjäännöksiä, kuten metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä ja t-butyliä. Ilmaisu "alkoksi" tarkoittaa happiatomin kautta sitoutuneita alkyyli-ryhmiä kuten metoksia ja etoksia.

Ilmaisu "sykloalkyyli" tarkoittaa jäännöksiä kuten syklopropyyliä.

15 Ilmaisu "halogeeni" tarkoittaa fluoria, klooria, bromia ja jodia.

Ilmaisu "aryyli" tarkoittaa mahdollisesti alemmalla alkyyli- tai substituoituja fenyylijäännöksiä, kuten ksylyyliä, tai mahdollisesti halogeenilla, hydroksilla, alemmalla alkoksilla, trifluorimetyyli- tai trifluorimetyylioksilla tai alkyleenidioksilla, kuten esimerkiksi metyleenidioksilla, tai puolestaan mahdollisesti substituoitua bentsyylioksilla, kuten esimerkiksi 4-bromibentsyylioksilla, substituoitua fenyyliä.

25 Ilmaisut "aryylioksi" ja "heteroaryylioksi" tarkoittavat happiatomin kautta sitoutuneita aryylijäännöksiä tai heteroaryyli- tai heteroaryylijäännöksiä.

Ilmaisu "heteroaryyli" tarkoittaa tällöin aromaattisen heterosyklisen renkaan, erityisesti kuusijäsenisen heterosyklisen renkaan, jäännöstä, joka sisältää yhden tai useamman typpi- tai happiatomin, kuten pyridyyliä, esimerkiksi 3-pyridyyliä.

Hiiliatomin kautta sitoutunut viisijäseninen heterosyklinen rengas voi olla aromaattinen tai tyydyttynyt; se voi sisältää typpi-, happi- tai rikkiatomin ja mahdol-

lisesti lisäksi typpiatomin renkaan jäsenenä ja se voi olla substituoimaton tai se voi olla substituoitu alemmalla alkyyllillä tai se voi sisältää oksoryhmän ollessaan ei-aromaattisen typpiatomin naapurina. Esimerkkejä tästä ovat
 5 2-tienyyli-, 3-tienyyli-, 2-furyyli-, 5-oksatsolyyli- tai 2-tetrahydrofuryyliryhmät.

Typpiatomin kautta sitoutunut viisijäseninen heterosyklinen rengas on aromaattinen ja se voi sisältää renkaan jäsenenä lisäksi toisen typpiatomin, kuten esimerkiksi
 10 1-imidatsolyyliryhmä.

Kuusijäseninen tyydyttynyt heterosyklinen rengas voi sisältää renkaan jäsenenä lisäksi happiatomin tai ryhmän $>N-R^6$, jossa R^6 tarkoittaa alempaa alkyyliä, aryyliä, alempaa alkenyyliä tai alempaa alkinyyliä. Esimerkkejä
 15 tästä ovat 4-morfolino- tai 1-piperatsinyyliryhmä, joka on substituoitu 4-asemaan liittyen alemmalla alkyyllillä, aryyllillä, alemmalla alkenyyllillä tai alemmalla alkinyyllillä.

Symboli R^1 tarkoittaa edullisesti syklopropyyliä.
 20 Edullisessa suoritusmuodossa symboli A tarkoittaa ryhmää (a).

Toisessa edullisessa suoritusmuodossa R^3 tarkoittaa vetyä ja R^2 tarkoittaa vetyä, fluoria tai klooria.

Symboli B tarkoittaa edullisesti jäännöstä d) tai
 25 e).

Seuraavassa esitetyt yhdisteet ovat erityisen edullisia kaavan I avulla määritellyn aineluokan edustajia.

10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]-
 30 bentsodiatsepiini;

10-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]-
 bentsodiatsepiini;

10-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini;

10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini;

10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-3-fluori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini;

10-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-3-fluori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini;

10-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-9H-di-imidatso[1,5'-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini;

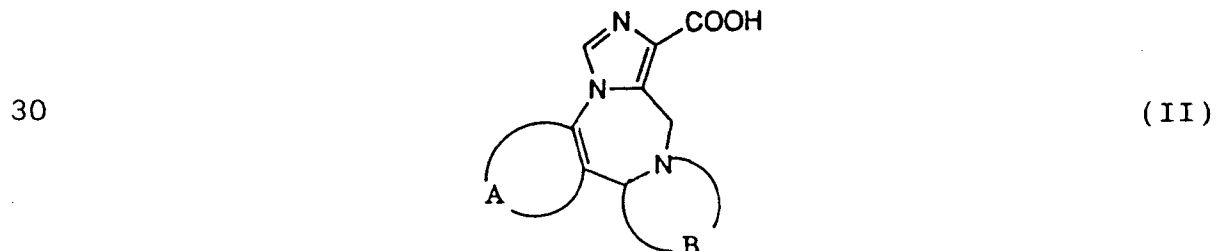
15 3-kloori-10-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2']][1,4]bentsodiatsepiini;

4-kloori-10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini;

20 4-kloori-10-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja kaavan I mukaisten emäksisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan valmistaa keksinnön mukaisesti siten, että

25 a) saatetaan reagoimaan karboksyylihapon reaktiokykyinen funktionaalinen johdannainen, jolloin karboksyylihapolla on yleinen kaava



35 jossa A:lla ja B:llä on edellä annettu merkitys, oksiimin kanssa, jolla on kaava

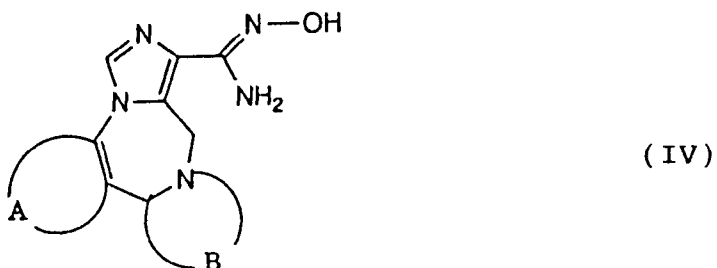


5

jossa R^1 :llä on edellä annettu merkitys, tai

b) saatetaan reagoimaan yhdiste, jolla on yleinen kaava

10



15

jossa A:lla ja B:llä on edellä annettu merkitys, reaktio-
kykyisen funktionaalisen karboksyylihapon johdannaisen
kanssa, jolloin karboksyylihapolla on yleinen kaava

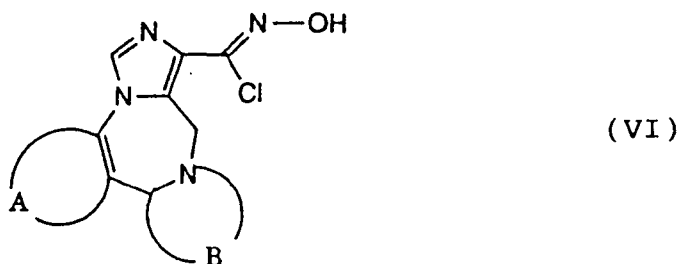
20



jossa R^1 :llä on edellä annettu merkitys, tai

c) saatetaan reagoimaan yhdiste, jolla on yleinen
kaava

25



30

jossa A:lla ja B:llä on edellä annettu merkitys, nitriilin
kanssa, jolla on kaava

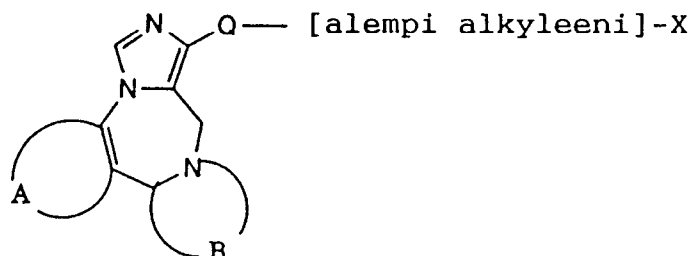


35

jossa R^{11} tarkoittaa aryyliaminoalkyyliä, tai

d) saatetaan reagoimaan yhdiste, jolla on yleinen kaava

5



(Ib)

10

jossa A:lla, B:llä ja Q:lla on edellä annettu merkitys ja X tarkoittaa poistuvaa ryhmää, amiinin kanssa, jolla on kaava

15

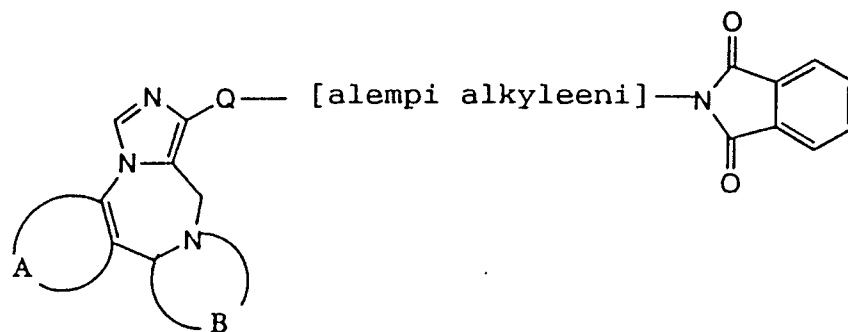


(VII)

jossa R⁴:llä ja R⁵:llä on edellä annettu merkitys, tai

e) muutetaan vastaavaksi amiiniksi yhdiste, jolla on yleinen kaava

20



(Ic)

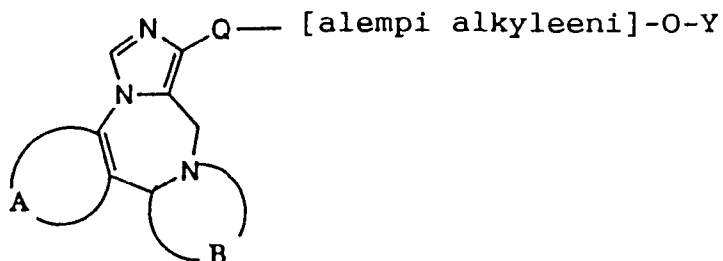
25

30

jossa A:lla, B:llä ja Q:lla on edellä annettu merkitys, tai

f) lohkaistaan pois eetteri yhdisteestä, jolla on yleinen kaava

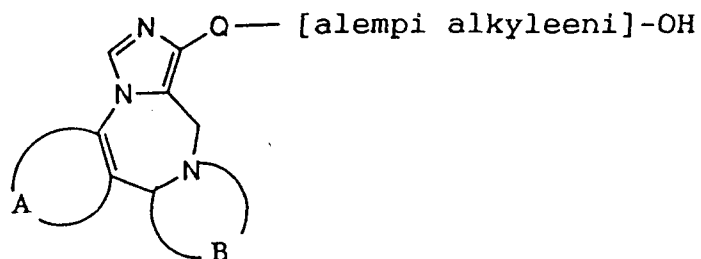
5



10

jossa A:lla, B:llä ja Q:lla on edellä annettu merkitys ja Y esittää helposti poislohkeavaa aryylialkyyli-ryhmää, tai g) esteröidään yhdiste, jolla on yleinen kaava

15

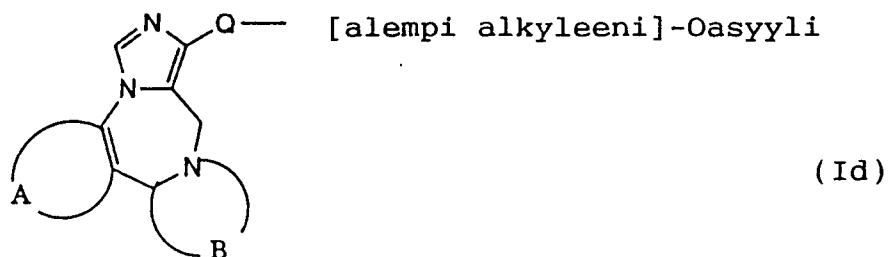


20

tai

h) saippuoidaan yhdiste, jolla on yleinen kaava

25

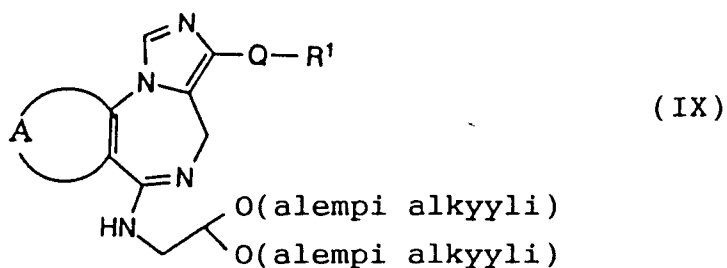


30

jossa A:lla, B:llä ja Q:lla on edellä annettu merkitys, tai

i) käsitellään hapolla yhdiste, jolla on yleinen kaava

5



10

jossa A:lla ja Q:lla on edellä annettu merkitys, tai

j) saatetaan reagoimaan yhdiste, jolla on yleinen kaava

15



20

jossa A:lla ja B:llä on edellä annettu merkitys ja Z tarkoittaa poistuvaa ryhmää, emäksen läsnä ollessa isonitriilin kanssa, jolla on kaava

25



jossa Q:lla ja R¹:llä on edellä annettu merkitys ja

k) haluttaessa saatu emäksinen kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happo-additiosuolaksi.

30

Menetelmän muunnelman a) mukaisesti voidaan valmistaa yhdisteitä, joilla on kaava I, jossa A:lla ja B:llä on edellä annettu merkitys ja Q tarkoittaa ryhmää g).

Toivottu reaktio voidaan toteuttaa siten, että siinänsä tunnetulla tavalla valmistettu kaavan II mukaisen

35

karboksyylihapon reaktiivinen johdannainen saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa tarkoituksenmukaisesti emäksen läsnä ollessa. Reaktiivisina johdannaisina käytetään esimerkiksi vastaavia karboksyylihappoklorideja, jotka valmistetaan edullisesti tionyylikloridin avulla, kun läsnä on pieni määrä N,N-dimetyyliformamidia toluolissa. Edullisesti käytetään kuitenkin reaktiivisina karboksyylihappojohdannaisina vastaavia imidatsolideja, jotka valmistetaan vastaavista karboksyylihapoista käsittelemällä ne 1,1'-karbonyylidi-imidatsolilla inertissä liuottimessa kuten esimerkiksi N,N-dimetyyliformamidissa.

Emäksinä sopivia ovat esimerkiksi amiinit, kuten trietyyliamiini, pyridiini ja vastaavat. Reaktio toteutetaan edullisesti lämpötila-alueella, joka on suunnilleen huoneenlämpötilasta reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilaan, jolloin työskennellään tarkoituksenmukaisesti huoneenlämpötilassa.

Menetelmän muunnelman b) mukaisesti voidaan valmistaa yhdisteitä, joilla on kaava I, jossa A:lla ja B:llä on edellä annettu merkitys ja Q tarkoittaa ryhmää (h).

Toivottu reaktio voidaan toteuttaa kuten menetelmän muunnelma a) eli että muutetaan kaavan V mukainen karboksyylihappo ensin sinänsä tunnetulla tavalla reaktiiviseksi johdannaiseksi ja tämä saatetaan sitten reagoimaan mahdollisesti emäksen läsnä ollessa kaavan IV mukaisen yhdisteen kanssa. Reaktiivisina johdannaisina voidaan käyttää esimerkiksi vastaavia karboksyylihappoklorideja, jotka valmistetaan edullisesti käsittelemällä vastaava karboksyylihappo tionyylikloridilla, kun läsnä on vähäinen määrä N,N-dimetyyliformamidia toluolissa. Edelleen voidaan käyttää reaktiivisina johdannaisina vastaavia imidatsolideja, jotka ovat saatavissa vastaavista karboksyylihapoista käsittelemällä ne 1,1-karbonyylidi-imidatsolilla inertissä liuottimessa kuten dimetyyliformamidissa.

Emäksinä voidaan käyttää esimerkiksi amiineja, kuten trietyyliamiinia, pyridiinia ja vastaavia. Reaktio voidaan toteuttaa edullisesti lämpötilassa, joka on huoneenlämpötilasta reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilaan, jolloin tarkoituksenmukaisesti työskennellään huoneenlämpötilassa.

Menetelmän muunnelman c) mukaisesti voidaan valmistaa yhdisteitä, joilla on yleinen kaava I, jossa A:lla ja B:llä on edellä annettu merkitys, Q tarkoittaa ryhmää (h) ja R^{11} tarkoittaa aryyliaminoalkyyliä kuten esimerkiksi 2,6-dimetyyliksylidinoa.

Toivottu reaktio voidaan toteuttaa siten, että yleisen kaavan VI mukainen karbonyylikloridioksiimi suspendoidaan inerttiin liuottimeen, kuten esimerkiksi 1,2-dimetoksietaaniin, ja saatetaan reagoimaan kaavan VII mukaisen nitriilin kanssa emäksen läsnäollessa. Tämä reaktio toteutetaan edullisesti reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilassa. Emäksinä voidaan käyttää esimerkiksi amiineja, kuten trietyyliamiinia, pyridiinia ja vastaavia.

Menetelmän muunnelman d) mukaisesti voidaan valmistaa yhdisteitä, joilla on yleinen kaava I, jossa A:lla, B:llä ja Q:lla on edellä annettu merkitys ja R^1 esittää ryhmällä $-NR^4R^5$ substituoitua hiilivetyryhmää.

Kaavassa Ib X:llä merkitty ryhmä on helposti poislouheava ryhmä, kuten esimerkiksi halogeeni, tosylaatit tai vastaava. Tässä reaktiossa käytetyt kaavan Ib mukaiset yhdisteet ovat saatavissa menetelmän muunnelman a) tai b) mukaisesti tai niitä vastaavalla tavalla. Kaavan Ib mukaiset yhdisteet liuotetaan sopivaan liuottimeen, kuten esimerkiksi dimetyyliformamidiin, ja saatetaan reagoimaan kaavan VIII mukaisen vastaavan amiinin kanssa. Tämä reaktio toteutetaan lämpötila-alueella, joka on huoneenlämpötilasta reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilaan, jolloin edullisia ovat 80 - 100 °C:n lämpötilat.

Emäksinä voidaan käyttää tässä reaktiossa kaavan VIII esittämiä reaktiokomponentteina käytettyjä amiineja, jolloin käytetään tällaisen amiinin ylimäärää. Reaktio voidaan toteuttaa emästen, kuten trietyyliamiinin, pyridiinin ja vastaavien läsnäollessa.

Menetelmän muunnelman e) mukaisesti voidaan valmistaa yhdisteitä, joilla on yleinen kaava I, jossa A:lla, B:llä ja Q:lla on edellä annettu merkitys ja R^1 tarkoittaa aminoalkyyliiryhmää. Tässä reaktiossa käytetyt kaavan Ic mukaiset yhdisteet ovat saatavissa menetelmän muunnelman a) tai b) mukaisesti tai niitä vastaavalla tavalla.

Kaavan Ic mukaiset ftaali-imidit suspendoidaan sopivaan liuottimeen. Edullisesti tähän tarkoitukseen käytetään alempaa alkoholia. Tässä reaktiossa käytetään edullisesti hydratsiinihydraattia ja liuottimena edullisesti alempaa alkoholia kuten metanolia tai etanolia. Edullisesti työskennellään lämpötila-alueella, joka on huoneenlämpötilasta reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilaan.

Menetelmän muunnelman f) mukaisesti voidaan valmistaa yhdisteitä, joilla on yleinen kaava I, jossa A:lla, B:llä ja Q:lla on edellä annettu merkitys ja R^1 tarkoittaa hydroksialkyyliiryhmää. Tässä reaktiossa käytetyt kaavan If mukaiset yhdisteet ovat saatavissa menetelmän muunnelmien a) tai b) mukaisesti tai niitä vastaavasti. Kaavan If mukaiset yhdisteet liuotetaan sopivaan liuottimeen kuten esimerkiksi etikkahappoon. Tämä reaktio toteutetaan edullisesti bromivetykäsittelyn avulla. Reaktiolämpötila on edullisesti huoneenlämpötila. Saadut esterit saippuoidaan huoneenlämpötilassa etanolissa natriummetylaattiliuoksen avulla ja lisäämällä vettä.

Menetelmän muunnelman g) mukaisesti voidaan valmistaa yhdisteitä, joilla on yleinen kaava I, jossa A:lla, B:llä ja Q:lla on edellä annettu merkitys ja R^1 tarkoittaa asyylioksialkyyliiryhmää. Tässä reaktiossa käytetyt kaavan Ie mukaiset yhdisteet ovat saatavissa menetelmän muunnel-

mien a), b) tai f) mukaisesti tai niitä vastaavalla tavalla.

Kaavan Ie mukaiset yhdisteet saatetaan reagoimaan karboksyylihapon reaktiokykyisten johdannaisten kanssa. Karboksyylihappojohdannaisina sopivia ovat esimerkiksi etikkahappoanhydridi, asetyylikloridi ja vastaavat. Tarkoituksenmukaisesti reaktio tapahtuu liuottimessa kuten pyridiinissa.

Menetelmän muunnelman j) mukaisesti voidaan valmistaa yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä yleisen kaavan X mukaisista yhdisteistä ja yleisen kaavan XI mukaisesta isonitriilistä. Kaavassa X symbolilla Z merkitty poistuva ryhmä on esimerkiksi helposti poislohkeava fosfinyyli-ryhmä, esimerkiksi ryhmä, jota esittää kaava



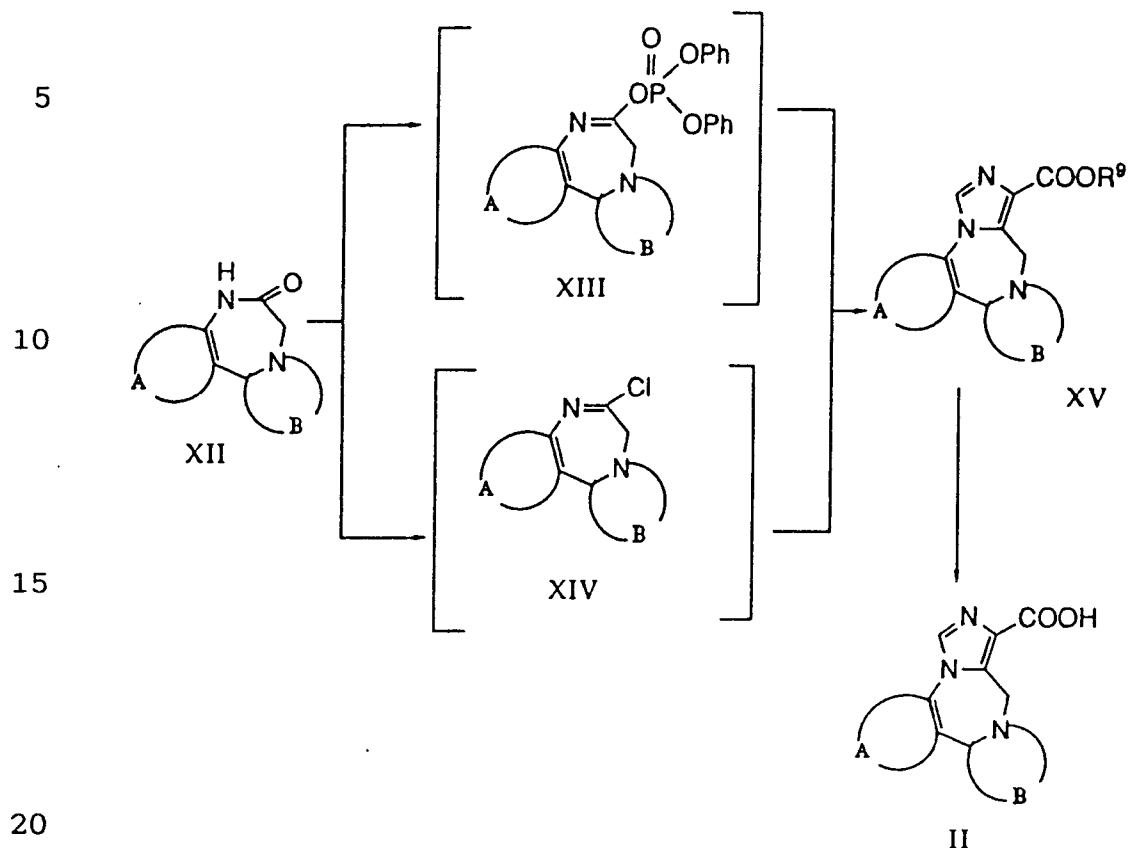
joissa R^6 tarkoittaa alempaa alkyyliä ja R^7 ja R^8 tarkoittavat kumpikin alempaa alkyyliä, allyyliä, fenyyliä tai substituoitua fenyyliä tai yhdessä typpi-atomin kanssa ne tarkoittavat substituoimatonta tai substituoitua heterosyklistä rengasta, jossa on 3 - 8 jäsentä (kuten morfoliinia), halogeeniatomia, alkyyli-itioryhmää, aralkyyli-itioryhmää, N-nitrosoalkyyliamiinoryhmää, alkyylioksi-ryhmää, merkaptoryhmää ja vastaavia. Yleisen kaavan X mukaisen yhdisteen reaktio kaavan XI mukaisen isonitriilin kanssa tapahtuu inertissä liuottimessa, kuten dimetyyli-formamidissa, heksametyyli-fosforihappotriamidissa, dimetyyli-sulfoksidissa, tetrahydrofuraanissa, tai jossakin muussa sopivassa orgaanisessa liuottimessa ja emäksen läsnä ollessa, joka on riittävän voimakkaasti emäksinen isonitriilin anionin muodostamiseksi. Emäksinä sopivia ovat alkalimetallialkoksidit, kuten natriummetoksidi tai kalium-t-butoksidi,

alkalimetallihydridit kuten natriumhydridi, alkalimetalli-
amidit, kuten litiumamidi tai litiumdi-isopropyyliamidi,
butyyllilitium, tertiaariset amiinit, kuten trietyyliamiini
ja vastaavat. Reaktiolämpötila on tarkoituksenmukaisesti
5 noin -70 °C:n ja huoneenlämpötilan välillä.

Menetelmän muunnelman k) mukaisesti kaavan I mukai-
set emäksiset yhdisteet voidaan muuttaa farmaseuttisesti
hyväksyttäväksi happoadditiosuoloiksi. Tällöin tulevat
kysymykseen sekä suolat, jotka on muodostettu epäorgaanis-
10 ten happojen kanssa, että suolat, jotka on muodostettu
orgaanisten happojen kanssa. Esimerkkejä tällaisista suo-
loista ovat hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit, nit-
raatit, sitraatit, asetaatit, maleaatit, sukkinaatit, me-
taanisulfonaatit, p-toluolisulfonaatit ja vastaavat. Näitä
15 suoloja voidaan valmistaa sinänsä tunnettujen ja jokaisen
ammattimiehen osaamien menetelmien avulla.

Erilaisia lähtöaineina käytettyjä yhdisteitä voi-
daan valmistaa esimerkiksi seuraavien reaktiokaavioiden
I - IV ja kullonkin erilaisten reaktioiden yhteyteen kuu-
20 luvien kuvausten mukaisesti.

Reaktiokaavio I



R⁹ tarkoittaa alempaa alkyyliä, kuten tert-butyylä tai etyyliä; A:lla ja B:llä on edellä annettu merkitys.

Käsittelemällä kaavan XII mukainen yhdiste ensin alkalihydridin, esimerkiksi natriumhydridin dispersiolla inertissä suspensioaineessa kuten mineraaliöljyssä, ja toiseksi difenyylifosforyylikloridilla, saadaan kaavan XIII mukainen yhdiste. Tämä reaktio toteutetaan edullisesti noin -10 - -60 °C asteen lämpötilassa inertissä liuotimessa, kuten esimerkiksi N,N-dimetyyliformamidissa.

Toisaalta käsittelemällä kaavan XII mukainen yhdiste N,N,4-trimetyylianiiliinilla ja fosforioksikloridilla inertissä suspensioaineessa, edullisesti kloroformissa, saadaan yleisen kaavan XIV mukainen yhdiste. Tämä reaktio toteutetaan edullisesti reaktioseoksen palautusjäähdytys-

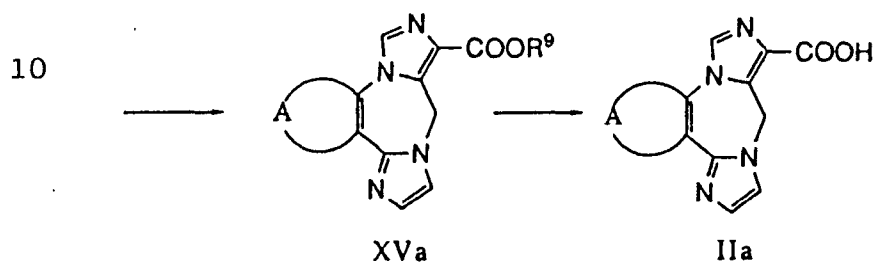
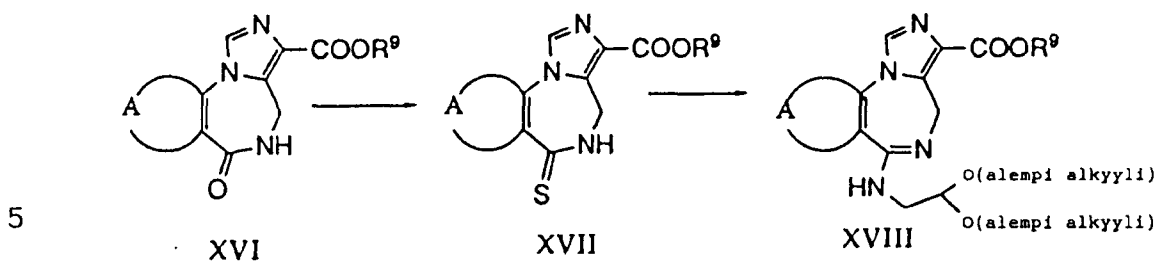
lämpötilassa. Tarkoituksenmukaisesti muodostettuja yleisten kaavojen XIII ja XIV mukaisia yhdisteitä ei eristettä, vaan niiden käsittelyä jatketaan suoraan.

5 Yleisen kaavan XV mukaisten estereiden valmistamiseksi sekoitetaan kaavan XIII tai XIV mukaiset yhdisteet kaavan XI mukaisen isonitriilin kanssa.

Tämä reaktio tapahtuu inertissä liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, heksametyylifosforihappotriamidissa, dimetyylisulfoksidissa, tetrahydrofuraanissa tai jos-
 10 sakin muussa sopivassa orgaanisessa liuottimessa ja emäksen läsnä ollessa, joka on riittävän vahvasti emäksinen isonitriilin anionin muodostamiseksi. Emäksinä sopivia ovat alkalimetallialkoksidit, kuten natriumetoksidi tai kalium-t-butoksidi, alkalimetallihydridit, kuten natrium-
 15 hydridi, alkalimetalliamidit, kuten litiumamidi tai litiumdi-isopropyyliamidi, tertiaariset amiinit, kuten trietyyliamiini ja vastaavat. Reaktiolämpötila on tarkoituksenmukaisesti noin -60 °C:n ja huoneenlämpötilan välillä.

Yleisen kaavan II mukaisia karboksyylihappoja voidaan saada hydrolysoimalla esteriryhmä kaavan XV esittämissä yhdisteissä tavanomaisten menetelmien mukaisesti, esimerkiksi käsittelemällä ne vesipitoisella natrium- tai kaliumhydroksidilla tai käsittelemällä trifluorietikkahapolla tai muulla voimakkaalla hapolla.

25 Laktaamit, joilla on yleinen kaava XII, jossa B tarkoittaa ryhmää d), ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti, katso julkaisu Breuer, Tetrahedron Letters 1976, 1935 - 1938. Lisäksi joihinkin seuraavista esimerkeistä sisältyvät
 30 seikkaperäiset tiedot koskien tällaisten kaavan XII esittämien yhdisteiden valmistusta.



15 A:lla on edellä annettu merkitys, R^9 tarkoittaa alempaa alkyyliä kuten esimerkiksi etyyliä.

Kaavan XVI mukaiset yhdisteet kuuluvat johonkin sinänsä tunnettuun aineluokkaan tai niitä voidaan valmistaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti, katso esimerkiksi EP-patenttijulkaisu 27 214, joka on päivätty 22.4. 1981.

25 Käsittelemällä kaavan XVI mukainen yhdiste ditiadifosfetaanilla ("Lawesson-reagenssi") inertissä korkeassa lämpötilassa kiehuuassa liuottimessa, kuten esimerkiksi pyridiinissa tai toluolissa, saadaan kaavan XVII mukainen yhdiste. Tämä reaktio toteutetaan edullisesti reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilassa.

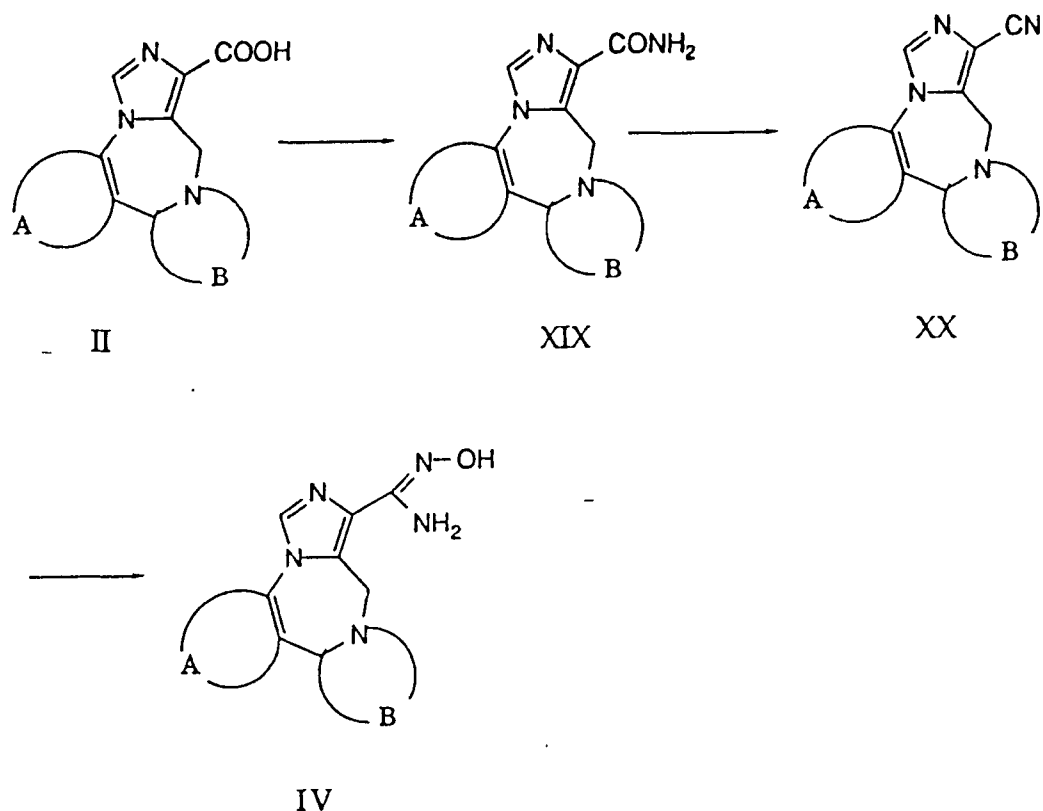
30 Kaavan XVII mukainen esteri käsitellään aminoasetaldehydi(alemmalla)alkyyliasetaatilla, jolloin muodostuu kaavan XVIII esittämiä yhdisteitä. Työskennellään tarkoituksenmukaisesti korkeassa lämpötilassa, edullisesti lämpötila-alueella, joka on noin 80 - 100 °C.

35 Kuumentamalla kaavan XVIII mukainen yhdiste orgaanisen hapon kuten esimerkiksi etikkahapon läsnä ollessa saadaan toivottu kaavan XVa mukainen yhdiste, so. yhdiste,

jolla on kaava XV, jossa B tarkoittaa ryhmää $=N-CH=CH-$. Tämä renkaanmuodostus toteutetaan tarkoituksenmukaisesti noin 70 - 110 °C:n lämpötilassa.

Yleisen kaavan IIa mukaisia karboksyylihappoja valmistetaan tavanomaisten menetelmien mukaisesti kaavan XVa mukaisista yhdisteistä esimerkiksi käsittelemällä ne alka-

Reaktiokaavio III



A:lla ja B:llä on edellä annettu merkitys.

Kaavan II mukaisista karboksyylihapoista saadaan sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti kaavan XIX mukaisia karboksamideja esimerkiksi saattamalla ne reagoimaan ammoniakkiveden kanssa sopivassa liuottimessa, kuten N,N-dimetyyliformamidissa, tai muuttamalla kaavan II mu-

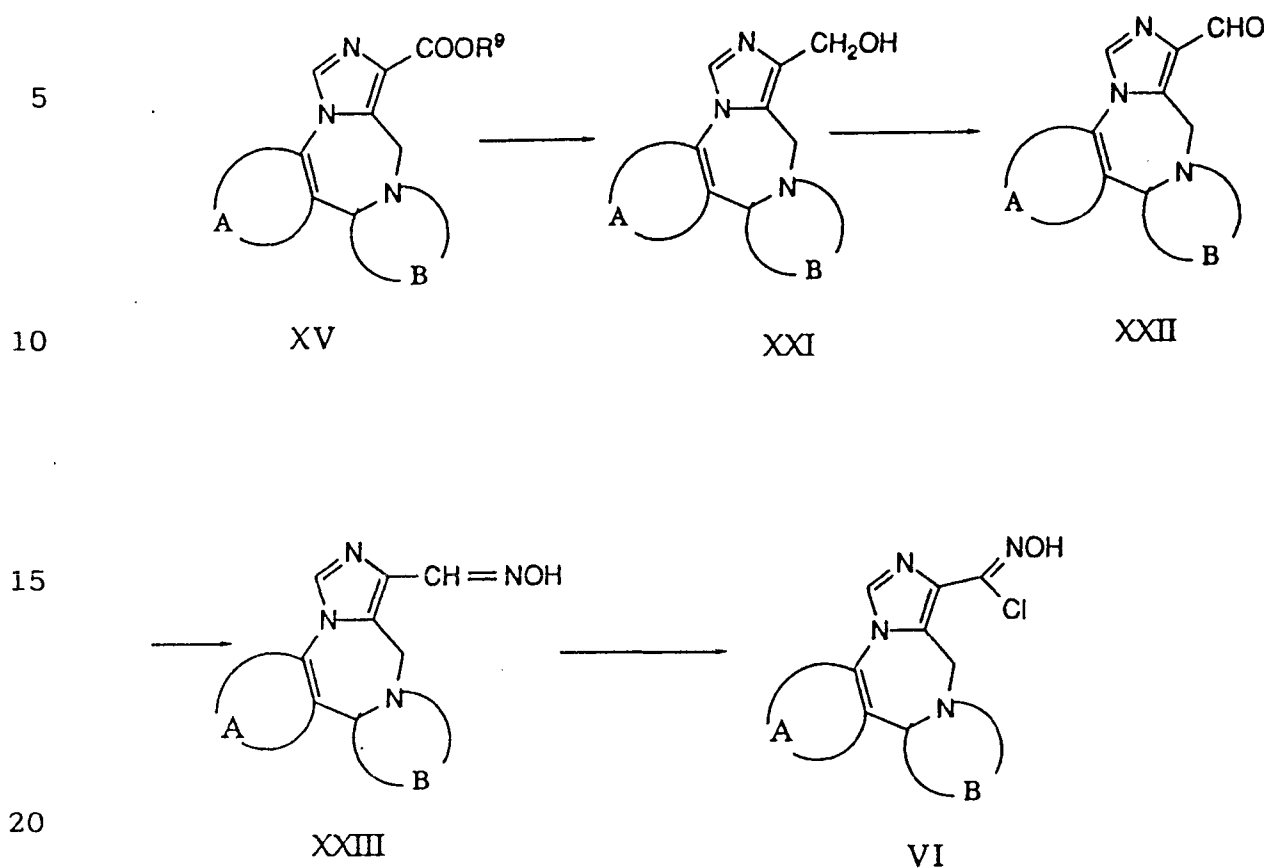
kainen yhdiste reaktiokykyiseksi johdannaiseksi, kuten esimerkiksi karboksyylihappokloridiksi tai karboksyylihap-poimidatsoliksi, ja sitten saattamalla se reagoimaan am-moniakin kanssa.

5 Käsitlemällä kaavan XIX mukainen yhdiste trifluo-rietikkahappoanhydridillä, kun läsnä on suunnilleen sama määrä pyridiiniä dioksaanissa tai vastaavassa, saadaan kaavan XX mukainen nitriili. Tämä reaktio toteutetaan edullisesti huoneenlämpötilassa.

10 Käsitlemällä kaavan XX mukainen yhdiste hydrok-syyliamiinihydrokloridilla saadaan toivottu kaavan IV mu-kainen yhdiste. Liuottimena käytetään edullisesti alempaa alkoholia, kuten etanolia tai metanolia, ja työskennellään tarkoituksenmukaisesti korkeassa lämpötilassa, joka on
15 enintään reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötila.

Reaktiokaaviossa III annettuja vaiheita vastaavasti voidaan kaavan V mukaiset karboksyylihapot muuttaa kaavan III esittämiksi oksiimeiksi.

Reaktiokaavio IV



R⁹ tarkoittaa alempaa alkyyliä, kuten etyyliä, A:lla ja B:llä on edellä annetut merkitykset.

25 Käsittelemällä karboksyylihapoesterit XV pelkistäväällä aineella, kuten esimerkiksi litiumboorihydridillä, inertissä liuottimessa, saadaan kaavan XXI mukainen hydroksiyhdiste. Tämä reaktio toteutetaan lämpötila-alueella, joka on huoneenlämpötilasta palautusjäähdytyslämpötilaan, jolloin palautusjäähdytyslämpötila on erityisen edullinen. Liuottimena käytetään esimerkiksi tetrahydrofuraania tai vastaavalla tavalla inerttiä liuotinta.

35 Näin saatu kaavan XXI mukainen yhdiste muutetaan sopivan hapettavan aineen avulla, esimerkiksi mangaanioksidin avulla, yleisen kaavan XXII mukaiseksi aldehydiksi.

Reaktio tapahtuu inertin liuottimen, esimerkiksi dikloorimetaanin läsnäollessa. Tarkoituksenmukaisesti työskennellään huoneenlämpötilassa tai korkeammassa lämpötilassa.

Saattamalla kaavan XXII mukainen yhdiste reagoimaan
 5 hydroksyyliamiinihydrokloridin kanssa inertin liuottimen, kuten esimerkiksi tetrahydrofuraanin, ja emäksen, edullisesti amiinin, kuten trietyyliamiinin, pyridiinin ja vastaavan läsnä ollessa, saadaan kaavan XXIII mukainen oksiimi. Edullisesti tämä reaktio toteutetaan reaktioseoksen
 10 palautusjäähdytyslämpötilassa.

Käsittelemällä kaavan XXIII mukainen oksiimi N-kloorisukkinimidillä ja kloorivedyllä saadaan toivottu kaavan V mukainen yhdiste. Tämä reaktio toteutetaan edullisesti lämpötilassa, joka on noin huoneenlämpötilan ja
 15 noin 40 °C:n välillä. Liuottimena käytetään inerttejä liuottimia, kuten esimerkiksi dimetyyliformamidia.

Välituotteina käytetyt kaavojen II, IV, VI, IX, X, XIII - XV ja XVII - XXIII mukaiset yhdisteet sekä yhdisteet, joilla on kaava XII, jossa B tarkoittaa ryhmää (e)
 20 tai (f), ovat uusia ja samaten tämän keksinnön aiheena. Muut lähtöaineina tai välituotteina käytetyt yhdisteet kuuluvat sinänsä tunnettuihin aineluokkiin.

Kuten jo on mainittu, kaavan I mukaiset yhdisteet ovat uusia; niillä on äärimmäisen arvokkaita farmakodynaamisia ominaisuuksia ja ne osoittavat vain vähäistä myrkyllisyyttä. Yhteisenä tunnusmerkkinä niillä on selvä affiniteetti keskeisiin bentsodiatsepiinireseptoreihin ja
 25 niillä on joko ilmeisiä ahdistuneisuutta vähentäviä, lihaskouristuksia estäviä, lihaksia rentouttavia ja rauhoittavia, unta-antavia ominaisuuksia ja/tai ne toimivat valikoivasti joitakin tai kaikkia vaikutuksia vastaan, joita rauhoittavasti vaikuttavat 1,4-bentsodiatsepiinit tai muut aineet kehittävät keskeisten bentsodiatsepiinireseptoreiden kautta, joko osittain tai kokonaan. Nämä ominaisuudet
 30 voidaan saada esiin seuraavassa kuvatuissa kokeissa.
 35

3H-flumatseniili-sitoutumiskoe

Kaavan I esittämien yhdisteiden affiniteetti keskeisiin benstodiatsepiinireseptoreihin todettiin in vitro julkaisuissa Nature 294, 763 - 765 (1981) ja J. Neurochemistry, 37, 714 - 722 (1981) kuvattujen menetelmien mukaisesti. Näiden menetelmien mukaisesti määritettiin kulloinkin kysymyksessä olevan tutkittavan aineen aiheuttama tritiumilla merkityn flumatseniilin sitoutumisen estyminen spesifisiin bentsodiatsepiinireseptoreihin rotan aivokuoressa. IC_{50} -arvon (50 % estävä konsentraatio) avulla ilmaistaan kunkin tutkittavan aineen tietty konsentraatio, joka saa aikaan sen, että tritiumilla merkityn flumatseniilin spesifinen sitoutuminen rotan aivokuoren spesifisiin bentsodiatsepiinireseptoreihin estyy 50-%:s-
esti.

Rotalla toteutettu ristiriitakoe

Koelaite on Eintasten-Skinner-laatikko (kosketusrankaisu-laatikko), jossa on ravintopillereiden jakolaite. Mahdollisten ahdistusta vähentävien ominaisuuksien tutkimiseksi ainetta ja annosta kohden käytettiin yleensä vähintään 8 nälkäistä rottia. Tällöin käytettiin rottia, joihin tunnettu ahdistusta vähentävä lääke, klooridiats-epoksidi, oli tehonnut. Tutkittavat aineet, jotka on liuotettu tai suspendoitu seokseen, jossa on 10 ml tislattua vettä ja 2 tippaa Tween 80:tä, annetaan koe-eläimille nie-
lusondin avulla 30 minuuttia ennen 1-tuntista ristiriitakoetta. Kokeen aikana, jossa jokaiseen ravintopillerein saamiseksi tapahtuvaan kosketuspainallukseen on yhdistetty jalkaan kohdistuva shokki (ristiriita), rekisteröidään kosketustapahtumien lukumäärä. Jokainen koe-eläin toimii tällöin omana kontrollinaan siten, että kerran sille annetaan tutkittavaa ainetta ja kerran keittosuolaliuosta.

Ensimmäinen merkitsevästi ahdistusta lievittävästi vaikuttava annos (FSD) määritetään testin (pari-vertailu) avulla, jolloin kosketustapahtumien lukumäärää pääkokeessa

(ravintopilleri + jalkashokki, sen jälkeen kun eläimelle on annettu tutkittava aine) verrataan suoraan kosketusta-
 pahtumien lukumäärään kontrollikokeessa (ravintopilleri +
 jalkashokki, sen jälkeen kun eläimelle on annettu keitto-
 5 suolaliuosta).

Audiogeeniset kohtaukset

Kaavan I esittämien yhdisteiden lihaskouristuksia estävät ominaisuudet voidaan osoittaa esimerkiksi seuraavassa kuvatun kokeen avulla.

10 Koelaite on äänieristetty kosketus-laatikko, johon on rakennettu sisään äänilähde. Aineiden tutkimiseksi käytetään 7 - 11 g:n painoisia, 21 päivän ikäisiä, koiraspuolisia DBA/2J-hiiriä. Tällaiset hiiret muodostavat eläinmallin epilepsiaa varten, jolloin ääni aiheuttaa kohtauksia.
 15 Tutkittavia aineita käytetään vesipitoisina suspensioina konsentraatioiden vaihdellessa ja koe-eläimille annetaan 30 minuuttia ennen kokeen alkua suun kautta tai vatsakalvonsisäisesti 10 ml/kg tutkittavaa ainetta. Koe-eläimet asetetaan 60 sekunnin ajaksi 110 dB/14 KHz:n
 20 äänelle alttiiksi; tämä saa aikaan käsittelemättömissä eläimissä oireita, kuten juoksentelua, nykiviä kouristuskohtauksia ja yhtämittaisia lihaskouristuksia. Määritetään ED₅₀-arvo, so. se lääkeaineen annos, joka estää 50 %:lla koe-eläimistä äänen aiheuttamat yhtämittaiset lihaskouristukset.
 25

Meklonatsepamin vaikutuksen kumoaminen pyörivän sauvan kokeessa

Kokeen kuvaus: Käytetään naaraspuolisia hiiriä (Charles-River, Pariisi), joiden paino on 19 - 21 g. Niillä on vapaa pääsy ruuan ja juomaveden luokse siihen asti,
 30 kunnes kokeen alkuun on 1 tunti aikaa. Ne tuodaan koelaboratorioon vähintään 30 minuuttia ennen koetta.

Pyörivän sauvan kokeessa eläimet asetetaan vaakasuoraan asetetun sileän metallisauvan päälle, jonka halkaisija on 3 cm ja joka pyörii 2 kierrosta minuutissa.
 35

Ensin eläimille annetaan 30 sekuntia aikaa tutustua koetilan tienteeseen. Sitten valitaan ne eläimet, joiden onnistuu pysytellä sauvan päällä vähintään 1 minuutin ajan.

Meklonatsepamin vaikutuksen kumoamisen määrittämisen: Eläimille annetaan 5 mg/kg meklonatsepamia suspensiona 0,3-%:isessa Tween 80:n liuoksessa vatsakalvonsisäisesti. Tämä saa aikaan usemman tunnin kestävän kyvyttömyyden pysyä pyörivän sauvan päällä. Sitten 20 minuuttia myöhemmin eläimille annetaan hienojakoinen suspensio tutkittavaa valmistetta 0,3-%:isessa Tween 80:n vesiliuoksessa laskimonsisäisesti. Sitten 30 minuuttia myöhemmin määritetään, voivatko eläimet pysyä vähintään 1 minuutin ajan sauvan pinnalla. Määritetään annos, jota käyttäen 50 % eläimistä kykenee pysymään sauvan päällä (ID₅₀).

Seuraavassa taulukossa esitetään tulokset, jotka on saatu käyttäen yleisen kaavan I avulla määritetyn yhdisteluokan edustavia jäseniä edellä kuvatuissa kokeissa.

Yhdiste	³ H-flumatseliini-sitoutumiskoe in vitro, IC ₅₀ , nmol/l	Ristiriitakoe, rotta FSD mg/kg suun kautta	Angigensiiniset kohtaukset, hiiri, ED ₅₀ , mg/kg suun kautta	Anti-meklonatsepaami, pyörivä sauva, hiiri, ED ₅₀ , mg/kg suun kautta
A	1,3	0,3	-	1,5
B	2,5	0,1	0,27	0,8
C	0,91	0,003	0,015	0,17
D	0,33	3,0	4,2	0,08
E	2,9	1,0	0,21	-
F	3,0	0,1	0,11	1,8
G	0,6	3,0	-	0,0047
H	0,29	0,001	0,0039	0,1
I	0,3	0,3	0,00011	-

A = 10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini;

B = 10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]-bentsodiatsepiini;

C = 10-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]-bentsodiatsepiini;

5 D = 10-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini;

E = 3-kloori-10-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-9H-di-imidatso[1,5-a:1,'2'-d][1,4]bentsodiatsepiini;

10 F = 10-[5-(etoksimetyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini;

15 G = 4-kloori-10-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini;

H = 4-kloori-10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini;

20 I = 4-kloori-10-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan käyttää lääkkeinä, esimerkiksi farmaseuttisten valmisteiden muodossa. Farmaseuttiset valmisteet voidaan antaa potilaalle suun kautta, esimerkiksi tablettien, imeskelytablettien, rakeiden, kova- ja pehmeägelatiinikapseleiden, liuosten, emulsioiden tai suspensioiden muodossa. Lääke voidaan antaa kuitenkin myös peräsuolen kautta, esimerkiksi peräpuikkojen muodossa, tai ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti, esimerkiksi injektiooliuosten muodossa.

35 Farmaseuttisten valmisteiden tuottamiseksi keksinnön mukaiset tuotteet voidaan muokata farmaseuttisesti inerttien epäorgaanisten tai orgaanisten kantaja-aineiden kanssa. Tällaisina kantaja-aineina voidaan käyttää tablet-

teja, imeskelytabletteja, rakeita ja kovagelatiinikapseleita varten esimerkiksi laktoosia, maissitärkkelystä tai sen johdannaisia, talkkia, steariinihappoa tai sen suoloja ja vastaavia. Pehmeägelatiinikapseleita varten kantaja-

5 aineiksi sopivat esimerkiksi kasviöljyt, vahat, rasvat, puolikiinteät ja juoksevat polyolit ja vastaavat; kulloinkin vaikuttavan aineen ominaisuuksien mukaan pehmeägelatiinikapseleissa kantaja-aineet eivät ylipäättään ole tarpeellisia. Liuosten ja siirappien valmistamiseksi kantaja-

10 aineiksi sopivat esimerkiksi vesi, polyolit, sakkaroosi, inverttisokeri, glukoosi ja vastaavat. Injektioruiskeita varten kantaja-aineiksi sopivat esimerkiksi vesi, alkoholit, polyolit, glyseriini, kasviöljyt ja vastaavat. Peräpuikkoja varten kantaja-aineiksi sopivat esimerkiksi luon-

15 nolliset ja kovetetut öljyt, vahat, rasvat, puolikiinteät ja juoksevat polyolit ja vastaavat.

Farmaseuttiset valmisteet voivat edellä mainittujen ohella sisältää vielä säilöntäaineita, liuotinvälitysaineita, stabiloimisaineita, kostutusaineita, emulgointi-

20 aineita, makeutusaineita, väriaineita, aromiaineita, suoloja osmoottisen paineen muuttamiseksi, puskureita, päällystysaineita tai hapettumisenestoaineita. Ne voivat sisältää vielä myös muita terapeuttisesti arvokkaita aineita.

Kuten jo on mainittu, lääkkeet, jotka sisältävät kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan, ovat samaten tämän keksinnön aiheena sekä myös tällaisten lääkkeiden valmistusmenetelmä, joka on tunnettu siitä, että yksi tai useampi

30 kaavan I mukainen yhdiste tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola ja mahdollisesti yksi tai useampi muu terapeuttisesti arvokas aine saatetaan galeenisen valmisteeseen muotoon.

Kuten jo on mainittu, kaavan I esittämiä yhdisteitä

35 ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuo-

loja voidaan käyttää hoidettaessa tai ennalta ehkäistäessä sairauksia ja erityisesti hoidettaessa tai ehkäistäessä epileptisiä kohtauksia, pelko-, jännitys- ja ärtyneisyystiloja, unihäiriöitä, skitsofrenian oireita, hepaattista enkefalopatiaa ja vanhuuden dementiaa, sekä osittain tai kokonaan bentsodiatsepiinireseptoreihin vaikuttavien aineiden ei-toivottuja sivuvaikutuksia vastaan yliannostuksen jälkeen tai niiden käytön jälkeen tehohoidossa tai nukutuksessa. Annostus voi vaihdella laajoissa rajoissa ja on luonnollisesti sovitettava jokaisessa yksittäisessä tapauksessa yksilöllisten tosiasioiden mukaan. Yleensä suun kautta otettava päiväannos on noin 0,1 - 100 mg.

Seuraavat esimerkit kuvaavat tätä keksintöä lähemmin, mutta ne eivät rajoita keksinnön piiriä millään tavoin. Kaikki lämpötilat on annettu celsiusasteina.

Esimerkki 1

1) 1.1. Liuotetaan 177 g 2-aminobentsonitriiliä ja 135,9 g klooriasetonitriiliä 1,5 l:aan absoluuttista dioksaania ja liuos jäähdytetään 5 °C:n lämpötilaan. Sitten 7 tunnin aikana liuokseen johdetaan heikko kuivan suolahappokaasun virta 5 °C:n lämpötilassa. Seosta sekoitetaan 15 tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja sen jälkeen se jäähdytetään jälleen 5 °C:n lämpötilaan. Lisätään seokseen vielä 68,0 g klooriasetonitriiliä, siihen johdetaan vielä 7 tunnin ajan suolahappokaasua ja sekoitetaan 15 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Suspensio haihdutetaan sitten tyhjiössä 30 °C:n lämpötilassa. Kiteinen jäännös sekoitetaan sitten 2,5 l:aan vettä, seos jäähdytetään 0 - 5 °C:n lämpötilaan ja suodatetaan. Kiteet pestään vedellä ja kuivataan tyhjiössä. Saadaan 245 - 288 g 4-kloori-2-(kloorime-tyyli)-kinatsoliinia, jonka sulamispiste on 99 - 101 °C. Saanto: 76,5 - 90 %.

Vastaavalla tavalla saadaan:

1) 1.2. 4,5-dikloori-2-(kloorimetyyli)kinatsoliini, sulamispiste 140 - 143 °C, 6-kloori-2-aminobentsonitriilistä;

5 1) 1.3. 4-kloori-2-(kloorimetyyli)-6-fluorikinatsoliini, sulamispiste 123 - 124 °C, 5-fluori-2-aminobentsonitriilistä;

10 1) 1.4. 4,6-dikloori-2-(kloorimetyyli)kinatsoliini, sulamispiste 97 - 98 °C, 5-kloori-2-aminobentsonitriilistä.

Kirjallisuus: C. J. Shishoo et al., Tetrahedron Lett., 1983, 4611 - 4612.

15 1) 2.1. Suspendoidaan 46,0 g 4-kloori-2-(kloorimetyyli)kinatsoliinia 600 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania. Liuos jäähdytetään 0 °C:n lämpötilaan. Siihen ti-
putetaan 23,0 ml hydratsiinihydraattia 5 minuutin kulues-
sa, jolloin muodostuu liuos ja lämpötila nousee 15 -
20 °C:seen. Liuosta sekoitetaan 4 tunnin ajan huoneenläm-
pötilassa ja sitten reaktioseos haihdutetaan tyhjössä.
20 Jäännös sekoitetaan 0,5 l:aan dikloorimetaania ja 1
l:aan natriumvetykarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja
suodatetaan sitten. Kiteet pestään sitten vedellä neut-
raaliksi ja kuivataan tyhjössä. Saadaan 38 g 2-(kloorime-
tyyli)-4-hydratsinokinatsoliinia. Suodoksen dikloorimetaa-
25 nifaasi erotetaan ja vesipitoinen faasi uutetaan dikloo-
rimetaanilla. Haihduttamalla orgaaninen faasi saadaan vie-
lä 5,8 g 2-(kloorimetyyli)-4-hydratsinokinatsoliinia. Yh-
teensä saadaan 43,8 g 2-(kloorimetyyli)-4-hydratsinokinat-
soliinia. Sulamispiste 192 °C (hajoaminen).

30 Vastaavalla tavalla saadaan:

1) 2.2. 5-kloori-2-(kloorimetyyli)-4-hydratsinoki-
natsoliini, sulamispiste 128 - 129 °C, 4,5-dikloori-2-
(kloorimetyyli)kinatsoliinista;

1) 2.3. 2-(kloorimetyyli)-6-fluori-4-hydratsinokinatsoliini, sulamispiste yli 162 °C (hajoaminen) 6-fluori-4-kloori-2-(kloorimetyyli)kinatsoliinista;

5 1) 2.4. 6-kloori-2-(kloorimetyyli)-4-hydratsinokinatsoliini, sulamispiste yli 160 °C (hajoaminen), 4,6-dikloori-2-(kloorimetyyli)kinatsoliinista;

1) 3.1. suspendoidaan 88 g 2-(kloorimetyyli)-4-hydratsinokinatsoliinia 1,2 l:aan ortomuurahaishappotrietyyliesteriä. Suspensiota kuumennetaan (hauteen lämpötila 125 °C) sekoittaen ja muodostuva etanoli tislataan pois. Yhden tunnin kuluttua tuote jäähdytetään 15 °C:n lämpötilaan, sakka suodatetaan pois ja pestään 100 ml:lla dietyylieetteriä. Tuote kuivataan tyhjöissä. Saadaan 80 g raakaa 5-(kloorimetyyli)-1,2,4-triatsolo[4,3-c]kinatsoliinia. Suodos väkevöidään tyhjöissä ja jäännös kiehautetaan 20 ml:ssa etanolia. Tuote jäähdytetään 0 °C:n lämpötilaan, suodatetaan, suodatinkakku pestään dietyylieetterillä ja kiteet kuivataan tyhjöissä. Saadaan toinen 5,3 g:n osuus raakaa 5-(kloorimetyyli)-1,2,4-triatsolo[4,3-c]kinatsoliinia. Molempia raakakidetuotteita (yhteensä 85,3 g) sekoitetaan 8,5 l:ssa dioksaania yhden tunnin ajan 85 °C:n lämpötilassa. Liukenematon osuus suodatetaan pois ja suodos väkevöidään tyhjöissä noin 300 ml:n tilavuuteen. Suspensio jäähdytetään, suodatetaan ja suodatinkakku pestään 25 100 ml:lla dietyylieetteriä. Saadaan 66 g 5-(kloorimetyyli)-1,2,4-triatsolo[4,3-c]kinatsoliinia, jonka sulamispiste on 189 °C (hajoaminen). Suodoksen väkevöimisen jälkeen saadaan toinen 2,5 g:n annos 5-(kloorimetyyli)-1,2,4-triatsolo[4,3-c]kinatsoliinia.

30 Vastaavalla tavalla saadaan:

1. 3.2. 10-kloori-5-(kloorimetyyli)-1,2,4-triatsolo[4,3-c]kinatsoliini, sulamispiste 184 - 186 °C, 5-kloori-2-(kloorimetyyli)-4-hydratsinokinatsoliinista;

1. 3.3. 5-(kloorimetyyli)-9-fluori-1,2,4-triatsolo-[4,3-c]kinatsoliini, sulamispiste 183 °C (hajoaminen), 2-(kloorime-tyyli)-6-fluori-4-hydratsinokinatsoliinista;

5 1) 3.4. 9-kloori-5-(kloorimetyyli)-1,2,4-triatsolo-[4,3-c]kinatsoliini, sulamispiste 187 - 188 °C, 6-kloori-2-(kloorimetyyli)-4-hydratsinokinatsoliinista;

1) 4.1. Suspendoidaan 77 g 5-(kloorimetyyli)-1,2,4-triatsolo[4,3-c]kinatsoliinia 2,0 l:aan asetonia (tai dioksaania) ja suspensio jäädytetään 5 °C:n lämpötilaan.
 10 Lisätään 410 ml 1 N natriumhydroksidiliuosta siten, että lämpötila nousee noin 13 °C:seen. Sekoitetaan 17 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseos tehdään sitten heikosti happamaksi (pH-arvo 6) 3 N suolahapolla ja väkevöidään tyhjössä. Kiteinen sakka suodatetaan pois, pestään ja
 15 kuivataan. Saadaan 65 g raakaa 5H-[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-6(7H)-onia. Suodos kyllästetään natriumkloridilla ja uutetaan 3 kertaa kulloinkin 0,5 l:lla dikloorimetaania. Orgaaniset faasit haihdutetaan tyhjössä. Saadaan 12 g raakaa 5H-[1,2,4]triatsolo[1,5-d]-
 20 [1,4]bentsodiatsepin-6(7H)-onia. Molemmat raakakidetuotteet (77 g) liuotetaan yhdessä 5 l:aan dikloorimetaania ja 250 ml:aan etanolia palautusjäädytyslämpötilassa. Pieni liukenematon osuus erotetaan suodattamalla, suodos jäädytetään huoneenlämpötilaan ja suodatetaan pylvään läpi,
 25 jossa on 1,5 kg pihappogeeliä. Pylväs pestään vielä seoksella, jossa on 5,7 l dikloorimetaania ja 0,3 l etanolia. Kaiken eluaatin väkevöimisen jälkeen saadaan 62 g keltaisia kiteitä. Ne sekoitetaan 600 ml:aan etikkahappoetyyli-
 30 esterinä suspensioksi palautusjäädytyslämpötilassa ja sitten suspensio jäädytetään 0 °C:n lämpötilaan. Kiteet suodatetaan pois, pestään dietyylieetterillä ja kuivataan. Saadaan 51 g 5H-[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-6(7H)-onia, jonka sulamispiste on 223 - 225 °C.

Vastaavalla tavalla saadaan:

1) 4.2. 11-kloori-5H-[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]-bentsodiatsepin-6(7H)-oni, sulamispiste 280 - 282 °C, 10-kloori-5-(kloorimetyyli)-1,2,4-triatsolo[4,3-c]kinatso-
5 liinista;

1) 4.3. 10-fluori-5H-[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]-bentsodiatsepin-6(7H)-oni, sulamispiste 243 - 245 °C, 9-fluori-5-(kloorimetyyli)-1,2,4-triatsolo[4,3-c]kinatsolii-
nista;

10 1) 4.4. 10-kloori-5H-[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]-bentsodiatsepin-6(7H)-oni, sulamispiste 227 - 228 °C, 9-kloori-5-(kloorimetyyli)-1,2,4-triatsolo[4,3-c]kinatsolii-
nista.

Kirjallisuus: Breuer, Tetrahedron Lett., 1976,
15 1935 - 1938.

1) 5.1. Suspendoidaan 16 g 5H-[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-6(7H)-onia 1 l:aan kloroformia ja 60 ml:aan N,N,4-trimetyyllianiliinia. Lisätään 23 ml fosforioksikloridia ja seosta sekoitetaan 16,5 tuntia palautusjäähdytyslämpötilassa. Lisätään vielä 12 ml N,N,4-trimetyyllianiliinia ja 4 ml fosforioksikloridia ja seosta kuumennetaan taas 1,5 tunnin ajan palautusjäähdytyslämpötilassa. Jäähdytetty reaktioseos kaadetaan 4 l:aan kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta ja seosta sekoitetaan voimakkaasti 30 minuutin ajan. Vesipitoinen faasi erotetaan ja uutetaan vielä 2 kertaa kulloinkin 0,5 l:lla kloroformia. Yhdistetyt kloroformi-uutteet haihdutetaan tyhjiössä. Jäännös koostuu 6-kloori-5H-[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinin ja N,N,4-trimetyyllianiliinin seoksesta, joka liuotetaan 100 ml:aan tetrahydrofuraa-
20
25
30 nia.

Liuos, jossa on 15,3 g isosyaanietikkahappo-tert-butyyliesteriä 480 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäähdytetään -25 °C:n lämpötilaan. Lisätään 13,4 g kalium-tert-butylaattia. Tätä liuosta sekoitetaan 1 tunnin ajan -10 °C:n
35

lämpötilassa, se jäädytetään -60 °C:n lämpötilaan ja siihen sekoitetaan liuos, jossa on 6-kloori-5H-[1,2,4]triatso-
 solo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinia ja N,N,4-trimetyyliani-
 liinia, jolloin lämpötila nousee -15 °C:seen. Reaktioseos-
 5 ta sekoitetaan vielä 2,5 tuntia huoneenlämpötilassa ja
 sitten se kaadetaan 5 l:aan kyllästettyä natriumkloridin
 vesiliuosta. Seos uutetaan neljä kertaa kloroformilla.
 Orgaaniset uutteet väkevöidään tyhjössä. Jäännös liuote-
 taan kloroformiin ja kromatografoidaan piihappogeelin lä-
 10 pi. Kloroformilla/etanolilla (99,8 : 0,2 - 99 : 1) eluoi-
 daan 18,6 g raakaa 9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatso-
 solo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihap-
 po-tert-butyyliesteriä. Se kiteytetään uudelleen etikkahap-
 poetyyliesteristä/di-isopropyylieetteristä. Saadaan 15,1 g 9H-imidat-
 15 so[1,5-a][1,2,4]triatso[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-
 karboksyylihap-
 po-tert-butyyliesteriä, jonka sulamispiste
 on 247 - 249 °C (hajoaminen).

Vastaavalla tavalla saadaan:

1) 5.2. 4-kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatso-
 20 lo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihap-
 po-tert-butyyliesteri, sulamispiste 271 °C, 11-kloori-5H-[1,2,4]-
 triatso[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-6(7H)-onista;

1) 5.3. 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatso-
 lo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihap-
 25 po-tert-butyyliesteri, sulamispiste 192 - 193 °C, 10-fluori-5H-
 [1,2,4]triatso[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-6(7H)-onista;

1) 5.4. 3-kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatso-
 lo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihap-
 po-tert-butyyliesteri, sulamispiste 217 - 218 °C, 10-kloori-5H-
 30 [1,2,4]triatso[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-6(7H)-onista.

1) 6.1. Liuotetaan 9,5 g 9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]-
 triatso[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihap-
 po-tert-butyyliesteriä 200 ml:aan trifluorietikkahap-
 poa ja liuos jätetään seisomaan 5 tunnin ajaksi huoneenlämpöti-
 35 laan. Trifluorietikkahap-
 po haihdutetaan tyhjössä. Jäännös

kiteytetään uudelleen etikkahappoetyyliesteristä. Saadaan 7,5 g 9H-imidatso-[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]-bentsodiatsepiini-10-karboksyylihappoa, jonka sulamispiste on 283 - 285 °C.

5 Vastaavalla tavalla saadaan:

1) 6.2. 4-kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihappo, sulamispiste 276 - 277 °C (hajoaminen), 4-kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihappo-tert-butyyliesteristä;

1) 6.3. 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihappo, sulamispiste 276 °C (hajoaminen), 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihappo-tert-butyyliesteristä;

1) 6.4. 3-kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihappo, sulamispiste 270 - 271 °C, 3-kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihappo-tertbutyyliesteristä;

1) 7.1. Liukseen, jossa on 10,9 g 9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihappoa 700 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään 13,6 g 1,1'-karbonyylidi-imidatsolia. Tätä seosta sekoitetaan 4 tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja sitten siihen lisätään 485 ml 25-%:ista ammoniakkin vesiliuosta. Sekoitetaan 5 minuutin ajan, minkä jälkeen kirkkaaseen liukseen sekoitetaan 1,2 l vettä. Muodostuva sakka suodatetaan pois, pestään vedellä ja kuivataan tyhjässä. Saadaan 10,0 g 9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]-bentsodiatsepiini-10-karboksamidia, jonka sulamispiste on 324 - 329 °C.

Vastaavalla tavalla saadaan:

1) 7.2. 4-kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidi, sula-

mispiste 311 - 312 °C, 4-kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]-
 triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylia-
 posta;

5 1) 7.3. 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatso-
 lo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidi, sulamis-
 piste 340 - 343 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]-
 triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyyli-
 haposta;

10 1) 7.4. 3-kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatso-
 lo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidi, sulamis-
 piste yli 295 °C, 3-kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triat-
 solo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyyliahaposta;

15 1) 7.5. 3-metyyli-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatso-
 lo-[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidi, sulamis-
 piste yli 300 °C, 3-metyyli-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]-
 triatsolo-[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyyliha-
 posta (valmistettu esimerkin 19) 7. mukaisesti).

20 1) 8.1. Liuokseen, jossa oli 10,0 g 9H-imidatso[-
 1,5-a][1,2,4]triatso[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-
 karboksamidia 280 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 7,3 ml:ssa
 pyridiinia, lisätään 6,25 ml trifluorietikkahappoanhydri-
 diä 15 minuutin kuluessa 5 - 10 °C:n lämpötilassa ja seos-
 ta sekoitetaan 2 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Lisätään
 vielä 1,45 ml pyridiinia ja 1,4 ml trifluorietikkahappoan-
 25 hydridiä. Seosta sekoitetaan 1 tunnin ajan huoneenlämpöti-
 lassa, minkä jälkeen se kaadetaan 2,0 l:aan jääkylmää kyl-
 lästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta. Seos uute-
 taan 5 kertaa kloroformilla. Kloroformiuutteet pestään
 kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivataan ja
 30 haihdutetaan tyhjiössä. Jäännös kiteytetään uudelleen etik-
 kahappoetyyliesteristä/di-isopropyylieetteristä. Saadaan
 8,35 g 9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatso[1,5-d][1,4]-
 bentsodiatsepiini-10-karbonitriiliä, jonka sulamispiste on
 228 - 232 °C.

Vastaavalla tavalla saadaan:

1) 8.2. 4-kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatso-
solo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karbonitriili, sula-
mispiste 283 - 285 °C, 4-kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]-
5 triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidista;

1) 8.3. 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatso-
lo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karbonitriili, sulamis-
piste 257 - 258 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]-
triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidista;

10 1) 8.4. 3-kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatso-
lo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karbonitriili, sulamis-
piste 255 - 256 °C, 3-kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]-
triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidista;

15 1) 8.5. 3-metyyli-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatso-
lo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karbonitriili, sulamis-
piste 275 - 276 °C, 3-metyyli-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]-
triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidista.

1) 9.1. Suspensioon, jossa on 8,35 g 9H-imidat-
so[1,5-a][1,2,4]triatso[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-
20 karbonitriiliä 160 ml:ssa etanolia, lisätään ensin 2,7 g
hydroksyyliamiinihydrokloridia, sitten liuos, jossa on
3,34 g natriumvetykarbonaattia 40 ml:ssa vettä. Seosta
sekoitetaan 1,5 tunnin ajan palautusjäähdytyslämpötilassa.
Muodostunut sakka suodatetaan pois ja pestään vedellä.
25 Saadaan 7,6 g 9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d]-
[1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimia. Väkevöi-
mällä suodos voidaan saada vielä 0,5 g tätä yhdistettä.

Vastaavalla tavalla saadaan:

1) 9.2. 4-kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatso-
30 lo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimi,
sulamispiste 298 - 300 °C, 4-kloori-9H-imidatso[1,5-a]-
[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karbonit-
riilistä;

1) 9.3. 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatso-
35 lo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimi,

sulamispiste 287 - 288 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a]-[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karbonitriilistä;

5 1) 9.4. 3-kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimi, sulamispiste 279 - 280 °C, 3-kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karbonitriilistä;

10 1) 9.5. 3-metyyli-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimi, sulamispiste 282 - 283 °C, 3-metyyli-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karbonitriilistä;

15 1) 10.1. Liuotetaan 3,46 ml syklopropanikarboksyyliliappoa 240 ml:aan dimetyyliformamidia ja liuokseen sekoitetaan 35 °C:n lämpötilassa 7,0 g 1,1'-karbonyylidiimidatsolia. Seosta sekoitetaan 1 tunnin ajan 35 °C:n lämpötilassa ja 2 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, sitten siihen lisätään 8,1 g 9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo-

20 [1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimia ja seosta sekoitetaan 15 tunnin ajan 80 °C:n lämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan suurtyhjössä. Jäännös liuotetaan 50 ml:aan syklopropanikarboksyyliliappoa ja liuosta kuumennetaan 3,5 tunnin ajan 130 °C:n lämpötilassa. Liuos

25 haihdutetaan tyhjössä. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelin avulla. Dikloorimetaanilla/etanolilla suhteessa 99 : 1 eluoidaan 7,8 g raakaa 10-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksa-

30 diatsol-3-yyli)-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinia. Se kiteytetään uudelleen etanolista. Saadaan 7,4 g puhdasta 10-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksa-

 diatsol-3-yyli)-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinia, jonka sulamispiste on 216 - 217 °C.

Vastaavalla tavalla saadaan:

1) 10.2. 4-kloori-10-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksa-
diatsol-3-yyli)-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-
d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 266 - 267 °C, 4-
5 kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bent-
sodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista;

1) 10.3. 10-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksa-
diatsol-3-yyli)-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d]-
[1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 223 - 224 °C, 3-fluo-
10 ri-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodi-
atsepiini-10-karboksamidioksiimista;

1) 10.4. 3-kloori-10-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksa-
diatsol-3-yyli)-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-
d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 261 - 262 °C, 3-
15 kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bent-
sodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista;

1) 10.5. 10-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksa-
diatsol-3-yyli)-3-metyyli-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-
d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 238 - 239 °C, 3-
20 metyyli-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-
d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista.

1) 10.6. Liuokseen, jossa on 1,1 ml propionihappoa
90 ml:ssa dimetyyliformamidia, sekoitetaan 35 °C:n lämpö-
tilassa 2,3 g 1,1'-karbonyylidi-imidatsolia. Seosta sekoit-
tetaan 2 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, sitten siihen
lisätään 3,0 g 3-kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo-
25 lo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimiaja
saatua seosta sekoitetaan 16 tunnin ajan 80 °C:n lämpöti-
lassa. Reaktioseos haihdutetaan suurtyhjössä. Jäännös liu-
otetaan 25 ml:aan propionihappoa ja liuosta kuumennetaan 4
30 tunnin ajan 130 °C:n lämpötilassa. Liuos haihdutetaan
suurtyhjössä. Jäännös liuotetaan dikloorimetaaniin ja pes-
tään hahdesti kyllästetyllä natriumvetykarbonaatin vesi-
liuoksella. Orgaaninen faasi haihdutetaan tyhjössä. Jään-
35 nös (3,1 g) kromatografoidaan piihappogeelin läpi. Dikloo-

rimetaanilla/etikkahappoetyyliesterillä (8 : 2 - 6 : 4) eluoidaan 3,0 g raakaa 3-kloori-10-(5-etyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d]-[1,4]bentsodiatsepiinia. Se kiteytetään uudelleen dikloorimetaanista/etikkahappoetyyliesteristä. Saadaan 2,9 g puhdasta 3-kloori-10-(5-etyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-9H-imidatso[1,5-a](1,2,4)triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinia, jonka sulamispiste on 267 - 269 °C.

Vastaavalla tavalla saadaan:

10 1) 10.7. 3-fluori-10-(5-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]-bentsodiatsepiini, sulamispiste 293 - 294 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja etikkahaposta;

15 1) 10.8. 3-fluori-10-(5-isopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d]-[1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 207 - 209 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja isovoihaposta;

20 1) 10.9. 3-kloori-10-(5-isopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d]-[1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 222 - 223 °C, 3-kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja isovoihaposta;

25 1) 10.10. 10-(5-allyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]-bentsodiatsepiini, sulamispiste 290 - 292 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja vinyylietikkahaposta;

30 1) 10.11. Liuotetaan 1,9 ml 3-metoksiopropionihappoa 100 ml:aan dimetyyliformamidia ja liuokseen sekoitetaan 3,2 g 1,1'-karbonyylidi-imidatsolia. Seosta sekoitetaan 3 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, sitten siihen lisätään 4,0 g 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d]-[1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimia ja sekoite-

35

taan 18 tunnin ajan 80 °C:n lämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan suurtyhjössä. Jäännös liuotetaan 50 ml:aan etikkahappoa ja saatua liuosta kuumennetaan 5 tunnin ajan palautusjäähdytyslämpötilassa. Liuos haihdutetaan tyhjössä. Jäännös liuotetaan dikloorimetaaniin ja pestään kyl-
 5 lästetyllä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella. Orgaaninen faasi haihdutetaan tyhjössä. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelin läpi. Dikloorimetaanilla/metanolilla (99 : 1 - 97 : 3) eluoidaan 3,6 g tuotetta, joka kiteytetään
 10 uudelleen etikkahappoetyyliesteristä. Saadaan 3,1 g puhdasta 10-[5-(2-metoksietyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinia, jonka sulamispiste on 196 - 197 °C.

Vastaavalla tavalla saadaan:

15 1) 10.12. 3-fluori-10-(5-vinyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 270 - 272 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja akryylihaposta;

20 1) 10.13. 10-[5-(etoksimetyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 187 - 188 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja etoksietikka-
 25 haposta;

1) 10.14. 10-[5-[2-(bentsyylioksi)etyyli]-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 123 - 124 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentso-diatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja 3-
 30 (bentsyyli-
 oksi)propionihaposta;

1) 10.15. 3-(3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiin-10-yyli)- α,α -dimetyyli-1,2,4-oksadiatsoli-5-metanolii, sulamispiste 248 -
 35

249 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentso-diatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja 2-metyyli-2-hydroksipropionihaposta;

5 1) 10.16. 3-[3-(3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-10-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]propiofenoni, sulamispiste 178 - 179 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentso-diatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja 3-bentso-yyli-2-propionihaposta;

10 1) 10.17. 10-[5-(2-kloori-1,1-dimetyylietyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 192 - 193 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja 3-kloori-2,2-dimetyyli-2-propionihaposta;

15 1) 10.18. 10-[5-((dimetyyliamino)metyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 196 - 197 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja N,N-dimetyylliglysiinistä;

20 1) 10.19. 3-fluori-10-[5-(2,6-ksylidinometyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 201 - 205 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja N-(2,6-dimetyyllifenyyli)glysiinistä;

25 1) 10.20. N-[3-(3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-10-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]metyyli]asetamidi, sulamispiste 228 - 229 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimistaja N-asetyylliglysiinistä;

30 1) 10.21. N-[3-(3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-10-yyli)-

1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]metyyli]ftaali-imidi, sulamispiste 265 - 266 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja N,N-ftaloyylyglysiinistä;

5 1) 10.22. 3-fluori-10-[5-(imidatsol-1-yyli)metyyli]-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 219 - 220 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja 1H-imidatsoli-1-etikkahaposta;

10 1) 10.23. 3-fluori-10-[5-(2-tenyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 182 - 183 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja tiofeeni-2-etikkahaposta;

15 1) 10.24. 3-fluori-10-[5-(2-imidatsol-1-yylietyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 196 - 198 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja 1H-imidatsoli-1-propionihaposta;

20 1) 10.25. Raseeminen 5-[2-[3-(3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-10-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]etyyli]-2-pyrrolidinoni, sulamispiste 211 - 212 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja raseemisesta 5-okso-2-pyrrolidiinipropionihaposta;

30 1) 10.26. N-[2-[3-(3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-10-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]etyyli]ftaali-imidi, sulamispiste 258 - 259 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimistaja
35 N,N-ftaloyyli-β-alaniinista;

1) 10.27. 3-fluori-10-[5-(2-furyyli)-1,2,4-oksa-
diatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-
d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste yli 295 °C, 3-fluo-
ri-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsod-
5 iatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja furaani-2-karbok-
syylihaposta;

1) 10.28. 3-fluori-10-[5-(3-furyyli)-1,2,4-oksa-
diatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-
d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 293 - 296 °C, 3-
10 fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]-
bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja furaani-2-
karboksyylihaposta;

1) 10.29. 3-fluori-10-[5-(2-tienyyli)-1,2,4-oksa-
diatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-
15 d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste yli 315 °C, 3-fluo-
ri-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsod-
iatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja tiofeeni-2-karbok-
syylihaposta;

1) 10.30. 3-fluori-10-[5-(3-tienyyli)-1,2,4-oksa-
20 diatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-
d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste yli 315 °C, 3-fluo-
ri-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsod-
iatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja tiofeeni-2-karbok-
syylihaposta;

1) 10.31. Raseeminen 3-fluori-10-[5-(tetrahydro-2-
furyyli)-1,2,4-oksa-
25 diatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a]-
[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispis-
te 181 - 182 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triats-
solo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimis-
30 ta ja raseemisesta tetrahydrofuraani-2-karboksyylihaposta;

1) 10.32. 3-fluori-10-[5-(4-oksatsolyyli)-1,2,4-
oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo-
[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 301 - 302 °C,
3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]-

bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja oksatsoli-4-karboksyyliahaposta;

1) 10.33. 3-fluori-10-[5-(3-metyyli-5-iso-oksatsolyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 303 - 304 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja 3-metyyli-iso-oksatsoli-5-karboksyyliahaposta;

1) 10.34. (S)-5-[3-(3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-10-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-2-pyrrolidinoni, sulamispiste 229 - 232 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimistaja 5-okso-L-proliinista;

1) 10.35. 3-kloori-10-[5-(2-metoksietyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 190 - 192 °C, 3-kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja 3-metoksi-propionihaposta;

1) 10.36. 10-[5-[2-(bentsyylioksi)etyyli]-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 143 - 145 °C, 3-kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentso-diatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja 3-(bentsyylioksi)propionihaposta;

1) 10.37. 3-kloori-10-[5-(2,6-ksylidino)metyyli]-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 236 - 237 °C, 3-kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentso-diatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja N-2,6-ksylyylylglysiinistä;

1) 10.38. 3-fluori-10-(5-bentsyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 182 - 183 °C, 3-fluo-

ri-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja fenyylietikkahaposta;

5 1) 10.39. 3-fluori-10-(5-fenetyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 180 - 181 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja 3-fenyylipropionihaposta;

10 1) 10.40. 3-fluori-10-[5-(3-fenyylipropyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 180 - 181 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja 4-fenyyli-
15 voihaposta;

 1) 10.41. 3-fluori-10-[5-(2-fluoribentsyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 202 - 204 °C, -
20 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja 2-fluorifenyylietikkahaposta;

 1) 10.42. 3-fluori-10-[5-(3-fluoribentsyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 188 - 189 °C,
25 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja 3-fluorifenyylietikkahaposta;

 1) 10.43. 3-fluori-10-[5-(4-fluoribentsyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 191 - 192 °C,
30 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja 4-fluorifenyylietikkahaposta;

 1) 10.44. 3-fluori-10-[5-(2-metoksibentsyyli)-
35 1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja 2-metoksy-4-fluorifenyylietikkahaposta;

solo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 237 - 238 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja 2-metoksifenyylietikkahaposta;

5 1) 10.45. 3-fluori-10-[5-(3-metoksibentsyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 174 - 175 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja 3-metoksifenyylietikkahaposta;

10 1) 10.46. 3-fluori-10-[5-(4-metoksibentsyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 205 - 206 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja 4-metoksifenyylietikkahaposta;

15 1) 10.47. 3-fluori-10-[5-(3,4-metyleenidioksibentsyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 237 - 238 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja 3,4-metyleenidioksisfenyylietikkahaposta;

20 1) 10.48. 3-fluori-10-[5-(2-metyyli-bentsyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 203 - 204 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja otolylietikkahaposta;

25 1) 10.49. 3-fluori-10-[5-(3-metyyli-bentsyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 182 - 183 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja m-tolylietikkahaposta;

30

1) 10.50. 3-fluori-10-[5-(4-metyylibentsyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 233 - 234 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja p-
 5 tolyylietikkahaposta;

1) 10.51. 3-fluori-10-[5-(3-trifluorimetyylibentsyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a]-[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 128 - 129 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja 3-trifluorimetyyllifenyylietikkahaposta;
 10

1) 10.52. 3-fluori-10-[5-(4-trifluorimetyylibentsyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 206 - 207 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja 4-trifluorimetyyllifenyylietikkahaposta;
 15

1) 10.53. 3-fluori-10-[5-(4-trifluorimetoksibentsyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 175 - 176 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja 4-trifluorimetoksifenyylietikkahaposta;
 20

1) 10.54. 3-fluori-10-(5-bentsoyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 224 - 226 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja 4-fenyyliglyoksyylihaposta;
 25
 30

1) 10.55. Raseeminen 3-fluori-10-[5-(2-fenyylipropyyli)-[1,2,4]-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste noin 100 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo-

lo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja raseemisesta 3-fenyyliivohaposta;

1) 10.56. 3-fluori-10-[5-(1-fenyyliisyklopropyyli)-[1,2,4]-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 187 - 189 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja 1-fenyyli-1-syklopropanikarboksylihaposta;

1) 10.57. 3-fluori-10-[5-(3-tienyyliimetyyli)-[1,2,4]-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 187 - 189 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja tiofeeni-3-etikkahaposta;

1) 10.58. 10-[5-(3-etoksipropyyli)-[1,2,4]-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 125 - 126 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja 4-etoksivohaposta;

1) 10.59. 3-fluori-10-[5-(fenoksimetyyli)-[1,2,4]-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 208 - 209 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja fenoksi-etikkahaposta;

1) 10.60. 10-(5-bentsyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-3-metyyli-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 184 - 185 °C, 3-metyyli-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja fenyylietikkahaposta;

1) 10.61. 10-[5-[4-(4-bromibentsyylioksi)bentsyyli]-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamis-

piste 176 - 177 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]-
triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidiok-
siimista ja 4-(4-bromibentsyylioksi)fenyylietikkahaposta;

5 1) 10.62. N-[3-[3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]-
triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-10-yyli]-1,2,4-oksa-
diatsol-5-yyli]metyyli]-N-metyylikarbamiinihappobentsyyli-
esteri, sulamispiste 171 - 173 °C, 3-fluori-9H-imidatso-
[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-
karboksamidioksiimista ja N-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-N-
10 metyylylglysiinistä;

1) 10.63. 3-fluori-10-(5-isobutyyli-1,2,4-oksadiat-
sol-3-yyli)-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d]-
[1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 181 - 182 °C, 3-fluo-
ri-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsod-
15 iatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja isovaleriaanaha-
posta;

1) 10.64. 3-fluori-10-(5-etyyli-1,2,4-oksadiatsol-
3-yyli)-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]-
bentsodiatsepiini, sulamispiste 245 - 247 °C, 3-fluori-9H-
20 imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatse-
piini-10-karboksamidioksiimista ja propionihaposta;

1) 10.65. (S)-1-[3-[3-fluori-9H-imidatso[1,5-a]-
[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-10-yyli]-
1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]metyyli]karbamiinihappobentsyyli-
25 ester, sulamispiste 119 - 121 °C, 3-fluori-9H-imidatso-
[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-
karboksamidioksiimista ja N-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-L-
alaniinista;

1) 10.66. 3-fluori-10-[5-(1-pyridin-3-yylioksi-1-
30 metyylietyyli)-[1,2,4]oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-
a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamis-
piste 104 - 105 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]-
triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidiok-
siimista ja 2-metyyli-2-(3-pyridyylioksi)propionihaposta;

1) 10.67. 3-fluori-10-[5-(syklopropyyylimetyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 179 - 181 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja syklopropaanietikkahaposta.

Esimerkki 2

2) 1. Suspendoidaan 3,62 g 6-fluori-2H-1,3-bentsoksatsin-2,4(1H)-dionia 15 ml:aan formamidia. Noin 10 minuutin ajan suspensioon johdetaan kaasumaista ammoniakia sekoittaen kyllästykseen saakka ja seosta sekoitetaan vielä 1 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Sitten sitä sekoitetaan 16 tunnin ajan 125 °C:n lämpötilassa (hauteen lämpötila). Liuotin tislataan sitten pois suurtyhjössä. Jäännös sekoitetaan 50 ml:aan vettä ja seosta jäähdytetään kevyesti. Muodostuneet kiteet suodatetaan pois, pestään jääkylmällä vedellä ja kuivataan tyhjössä kalsiumkloridin päällä. Saadaan 2,9 g raakaa 6-fluori-3H-kinatsolin-4-onia. Aine kiteytetään uudelleen etikkahappoetyyliesteristä, minkä jälkeen se sulaa 252 - 255 °C:n lämpötilassa.

2) 2. Sekoitetaan 2,7 g 6-fluori-3H-kinatsolin-4-onia ja 7,5 g 2,4-bis(4-metoksifenyyli)-2,4-ditiokso-1,3,2,4-ditiofosfetaania ("Lawesson-reagenssia") 50 ml:ssa pyridiinia 8 tunnin ajan 110 °C:n haudelämpötilassa. Reaktioseos väkevöidään kiertohaihduttimessa. Jäännös sekoitetaan 80 ml:aan kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta ja seosta sekoitetaan 30 minuutin ajan huoneenlämpötilassa. Seos jäähdytetään 15 °C:n lämpötilaan, kiteet suodatetaan pois ja pestään jääkylmällä vedellä. Ne kuivataan tyhjössä, jolloin saadaan 3,0 g raakaa 6-fluori-3H-kinatsolin-4-tionia. Aine kiteytetään uudelleen etikkahappoetyyliesteristä, jolloin saadaan keltaisia kiteitä, joiden sulamispiste on 294 - 297 °C.

2) 3. Suspendoidaan 2,9 g raakaa 6-fluori-3H-kinatsolin-4-tionia 75 ml:aan tetrahydrofuraania. Sitten lisä-

tään huoneenlämpötilassa sekoittaen 7,9 ml hydratsiinihydraattia. Noin 15 minuutin kuluttua muodostuu lyhyeksi ajaksi liuos, sitten saostuu sakka. Seosta sekoitetaan 3 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, sitten siihen lisätään 75 ml ortomuurahaishappotrietyyliesteriä ja tetrahydrofuraani tislataan pois. Jäljelle jäävää suspensiota sekoitetaan 3 tunnin ajan palautusjäähdytyslämpötilassa. Reaktioliuos väkevöidään tyhjössä. Jäännös sekoitetaan 300 ml:aan vettä, seosta sekoitetaan 1 tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja sitten se jäähdytetään 15 °C:n lämpötilaan. Kiteet suodatetaan pois ja kuivataan tyhjössä. Saadaan 2,9 g raakatuotetta. Tuote kiteytetään uudelleen etanolista, jolloin saadaan 2,4 g 9-fluori-1,2,4-triatsolo[1,5-c]kinatsoliinia, jonka sulamispiste on 193 - 195 °C.

15 2) 4. Sekoitetaan 2,3 g 9-fluori-1,2,4-triatsolo[1,5-c]kinatsoliinia 40 ml:ssa 6 N suolahappoa 1 tunnin ajan 95 °C:n lämpötilassa, sitten seos jäähdytetään jäähauteessa. Reaktioliuos kaadetaan 30 ml:aan 25-%:ista ammoniakkin vesiliuosta ja saatua seosta sekoitetaan 10 minuuttia jäähauteessa. Kiteet suodatetaan pois, pestään 20 30 ml:lla jääkylmää vettä ja kuivataan tyhjössä. Saadaan 2,0 g 4-fluori-2-(1H-1,2,4-triatsol-3-yyli)aniliinia, jonka sulamispiste on 142,5 - 144,5 °C.

25 2) 5. Liuotetaan 4,3 g 4-fluori-2-(1H-1,2,4-triatsol-3-yyli)aniliinia 200 ml:aan dioksaania ja 2,3 ml:aan absoluuttista pyridiinia. Liuosta sekoitetaan argonin alla ja se jäähdytetään 12 °C:n lämpötilaan. Sitten siihen lisätään tipoittain 5 minuutin kuluessa 12 - 15 °C:n lämpötilassa liuos, jossa on 2,2 ml klooriasetyylikloridia 8,0 ml:ssa dietyylieetteriä. Muodostuvaa suspensiota sekoitetaan 15 minuutin ajan 10 - 12 °C:n lämpötilassa ja sitten se sekoitetaan 5 minuutin kuluessa 28,8 ml:aan 2 N natriumhydroksidin vesiliuosta. Seosta sekoitetaan yön yli huoneenlämpötilassa. Tällöin pH-arvo laskee noin 9:ään. 30 35 Säädetään pH noin arvoon 8 3 N suolahapon avulla ja liuos

haihdutetaan tyhjöissä noin 40 °C:n lämpötilassa. Jäännöstä sekoitetaan 150 ml:ssa vettä ja 5 ml:ssa etikkahappoetyyliesteriä 30 minuutin ajan 15 °C:n lämpötilassa. Kiteet suodatetaan sitten pois, pestään kylmällä vedellä ja kuivataan tyhjöissä 50 °C:n lämpötilassa. Saadaan 3,78 g 10-fluori-5H-[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-6(7H)-onia, jonka sulamispiste on 232,5 - 238 °C. Vesipitoisesta faasista voidaan vielä saada lisää ainetta seuraavasti: se haihdutetaan tyhjöissä kuiviin. Jäännöstä sekoitetaan 10 ml:ssa trifluorietikkahappoa yön yli huoneenlämpötilassa. Haihdutetaan tyhjöissä, jäännös sekoitetaan 60 ml:aan kyllästettyä natriumkarbonaatin vesiliuosta ja 2 ml:aan etikkahappoetyyliesteriä, sekoitetaan tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja kiteet suodatetaan pois. Saadaan vielä 0,5 g 10-fluori-5H-[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-6(7H)-onia.

2) 6.1. Suspendoidaan 19,64 g 10-fluori-5H-[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-6(7H)-onia 0,62 l:aan alkoholiton kloroformia. Suspensioon lisätään 32,8 ml N,N,4-trimetyylianiiliinia ja 12,5 ml fosforioksidikloridia ja seosta sekoitetaan 24 tunnin ajan palautusjäähdytyslämpötilassa. Seokseen lisätään vielä 6,6 ml N,N,4-trimetyylianiiliinia ja 2,5 ml fosforioksidikloridia ja saatua seosta kuumennetaan vielä 7 tunnin ajan palautusjäähdytyslämpötilassa. Reaktioseos jäähdytetään 30 °C:n lämpötilaan, se kaadetaan 1,3 l:aan 10-%:ista natriumvetykarbonaatin vesiliuosta, sekoitetaan 45 minuuttia voimakkaasti ja sitten tuote jätetään seisomaan yön yli. Kloroformifaasi erotetaan. Vesipitoinen faasi uutetaan vielä 50 ml:lla kloroformia (alkoholiton). Tämä kloroformifaasi suodatetaan samaten aikaisemmin käytetyn dikaliitin (Dicalite) läpi. Yhdistetyt kloroformiuutteet suodatetaan dikaliitin läpi ja kuivataan natriumsulfaatin päällä, jonka määrä on 70 g. Kiertohaihduttimessa tislataan sitten noin 650 ml kloroformia pois 35 - 40 °C:n haudelämpötilassa. Jäljelle jäävä

liuos sisältää 6-kloori-5H-[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]-bentsodiatsepiinin ja N,N,4-trimetyylianiiliinin seoksen.

5 Liuos, jossa on 11,3 g isosyaanietikkahappoetyyli-
 esterä 2,5 l:ssa tetrahydrofuraania, jäädytetään sekoit-
 taen ja kaasuttaen argonilla -25 °C:n lämpötilaan. Liukok-
 seen lisätään annoksittain 11,4 g kalium-tert-butylaattia
 10 siten, että lämpötila ei nouse yli -10 °C:n. Tätä suspen-
 siota sekoitetaan 45 minuutin ajan -10 °C:n lämpötilassa,
 se jäädytetään -65 °C:n lämpötilaan ja sitten siihen li-
 15 sätään 15 - 30 minuutin kuluessa aikaisemmin saatu liuos,
 jossa on 6-kloori-10-fluori-5H-[1,2,4]triatsolo[1,5-d]-
 [1,4]bentsodiatsepiinia ja N,N,4-trimetyylianiiliinia kloro-
 formissa siten, että lämpötila pysyy -35 °C:n ja -
 30 °C:n välillä. Reaktioseos lämmitetään sitten 20 °C:n
 20 lämpötilaan ja sitä sekoitetaan vielä 1 tunnin ajan tässä
 lämpötilassa. Siihen lisätään 3,8 ml etikkahappoa, seosta
 sekoitetaan 15 minuutin ajan ja kaadetaan se seokseen,
 jossa on 1,0 l 5-%:ista natriumvetykarbonaatin vesiliuosta
 ja 0,2 l etikkahappoetyyliesteriä. Saatua seosta sekoite-
 25 taan 15 minuutin ajan ja sitten se jätetään seisomaan yön
 yli. Vesipitoisessa faasissa saostuneet kiteet imusuoda-
 tetaan pois ja pestään peräkkäin 50 ml:lla etikkahappo-
 etyyliesteriä, 100 ml:lla vettä ja 50 ml:lla etikkahappo-
 etyyliesteriä. Kiteet kuivataan tyhjössä. Saadaan 13,65 g
 30 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]-
 bentsodiatsepiini-10-karboksyylihappoetyyliesteriä, jonka
 sulamispiste on 254 - 258 °C. Yhdistetyt orgaaniset faasit
 voidaan haihduttaa tyhjössä. Jäännös (noin 44,0 g) sisäl-
 35 tää pääasiassa N,N,4-trimetyylianiiliinia ja pieniä määriä
 uuteainetta ja 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo-
 [1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihappoetyyli-

esteriä. Yhteensä orgaanisista ja vesipitoisista faaseista voidaan saada vielä 0,57 g 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a]-[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihap-poetyyliesteriä, jonka sulamispiste on 259 - 260 °C.

Vastaavalla tavalla saadaan:

2) 6.2. 9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d]-[1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihap-poetyyliesteri, sulamispiste 233 - 234 °C, 5H-[1,2,4]triatsolo[1,5-d]-[1,4]bentsodiatsepin-6(7H)-onista (valmistettu esimerkin 1) 4.1. mukaan);

2) 6.3. 3-kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihap-poetyyliesteri, sulamispiste 255 - 256 °C, 3-kloori-5H-[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-6(7H)-onista (valmistettu esimerkin 1) 4.4. mukaan);

2) 6.4. 4-kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihap-poetyyliesteri, sulamispiste 227 - 228 °C, 4-kloori-5H-[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-6(7H)-onista (valmistettu esimerkin 1) 4.2. mukaan).

2) 7.1. Kuumennetaan 17,0 g 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihap-poetyyliesteriä sekoittaen 0,5 l:ssa abso-luuttista etanolia 80 °C:n lämpötilaan. Sitten siihen li-sätään liuos, jossa on 2,65 g puhdasta natriumhydroksidia 80 ml:ssa vettä, ja seosta kuumennetaan 1 tunnin ajan pa-lautusjäähdytyslämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan tyh-jössä. Jäännös sekoitetaan 520 ml:aan vettä. Muodostuu lähes kirkas liuos. Se tehdään happamaksi 0,66 ml:lla vä-kevää suolahappoa. Kidelletettä sekoitetaan 1 tunnin ajan 10 °C:n lämpötilassa ja suodatetaan sitten. Kiteet pestään 40 ml:lla jääkylmää deionisoitua vettä ja kuivataan tyh-jössä. Saadaan 14,5 g 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]-

triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylilihap-
poa, jonka sulamispiste on 245 - 247 °C (hajoaminen).

Vastaavalla tavalla saadaan:

2) 7.2. 9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d]-
5 [1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylilihapo, sulamispiste
283 - 285 °C, 9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d]-
[1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylilihapoetyyliesteristä;

2) 7.3. 3-kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylilihapo, su-
10 lamispiste 270 - 271 °C, 3-kloori-9H-imidatso[1,5-a]-
[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karbok-
syylilihapoetyyliesteristä;

2) 7.4. 4-kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylilihapo, su-
15 lamispiste 276 - 277 °C (hajoaminen), 4-kloori-9H-imidat-
so[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-
karboksyylilihapoetyyliesteristä.

2) 8. Suspensioon, jossa on 11,0 g 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-
20 10-karboksyylilihapo 450 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään 12,1 g 1,1'-karbonyylidi-imidatsolia. Suspensio liu-
kenee ohimenevästi 15 - 30 minuutin kuluttua, minkä jäl-
keen uuttoaaineen imidatsolidi saostuu. Sitten lisätään
7,1 g syklopropyylikarboksamidioksiimia ja saatua seosta
25 sekoitetaan yön yli 80 °C:n lämpötilassa. Reaktioseosta
haihdutetaan tyhjöissä, sitten suurtyhjöissä 50 - 60 °C:n
haudelämpötilassa. Jäännöstä sekoitetaan 250 ml:ssa etik-
kahappoa 2,5 tunnin ajan 110 °C:n lämpötilassa. Liuos
haihdutetaan tyhjöissä ja sitten suurtyhjöissä kuiviin.
30 Jäännöstä kuumennetaan hetken aikaa 80 ml:ssa etikkahap-
poetyyliesteriä, se jäädytetään sekoittaen huoneenlämpö-
tilaan ja kaadetaan sitten hitaasti sekoittaen 200 ml:aan
7-%:ista natriumvetykarbonaatin vesiliuosta. Seosta sekoi-
tetaan sitten 1 tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja suoda-
35 tetaan lasisintteri-imusuodattimen läpi. Suodatinkakku

pestään ensin 20 ml:lla kylmää etikkahappoetyyliesteriä, sitten 2,0 l:lla vettä. Kiteet kuivataan tyhjössä. Saadaan 11,05 g 10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinia, jonka sulamispiste on 215 - 218 °C (sint-raus 208 - 215 °C:ssa). Orgaaninen faasi väkevöidään tyhjössä noin 30 ml:n tilavuuteen ja lisätään sitten pylväseen, jossa on 20 g piihappogeeliä (raekoko 0,063 - 0,2 mm). Eluoidaan etikkaesterillä. Etikkahappoetyyliesteristä kiteytetään jäännös, joka on peräisin eluaateista, jotka DC:n mukaan sisältävät 10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinia. Saadaan vielä 0,48 g 10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinia, jonka sulamispiste on 217 - 218 °C.

Vastaavalla tavalla saadaan:

2) 8.2. 3-fluori-10-(3-(2-metoksietyyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 181 - 182 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihaposta ja 3-metoksipropioniamidioksiimista;

2) 8.3. 10-(3-bentsyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 157 - 158 °C, 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihaposta ja 2-fenyyliaasetamidioksiimista;

2) 8.4. 3-kloori-10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 255 - 256 °C, 3-kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihaposta (valmistettu esimerkin 1 mukaan) ja syklopropanikarboksamidioksiimista;

2) 8.5. 3-kloori-10-(3-(2-metoksietyyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 239 - 240 °C, 3-kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyyliahaposta (valmistettu esimerkin 1 mukaan) ja 3-metoksipropionamidioksiimista;

2) 8.6. 10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 230 - 233 °C (hajoaminen), 9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyyliahaposta ja syklopropanikarboksamidioksiimista;

2) 8.7. 4-kloori-10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 280 - 282 °C, 4-kloori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyyliahaposta (valmistettu esimerkin 1 mukaan) ja syklopropanikarboksamidioksiimista.

Esimerkki 3

3) 1.1. Suspendoidaan 88 g 4-kloori-2-(kloorimetyyli)kinatsoliinia 1 l:aan tetrahydrofuraania, suspensio jäädytetään 10 °C:n lämpötilaan ja siihen lisätään sekoittaen 92 ml aminoasetaldehydidimetyyliasetaalaa. Reaktioseosta sekoitetaan 2,5 tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja sitten se jäädytetään 0 °C:n lämpötilaan. Muodostuneet kiteet suodatetaan pois. Suodos väkevöidään ja sekoitetaan 3 l:aan etikkahappoetyyliesteriä. Liukenematon osa suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan tyhjössä. Jäännöstä (2-(kloorimetyyli)-4-(dimetoksietyyliamino)kintatsoliinia sisältävä) kuumennetaan 1,2 l:ssa etikkahappoa 3 tunnin ajan 100 °C:n lämpötilassa ja sitten se väkevöidään tyhjössä. Jäännös jaetaan kloroformin ja kyllästetyn natriumvetykarbonaatin vesiliuoksen kesken. Kloroformi-uute kromatografoidaan piihappopylvään avulla. Kloroformilla/etanollilla suhteessa 99,5 : 0,5 eluoidaan haluttu tuote. Se

kiteytetään uudelleen etikkahappoetyyliesteristä/di-isopropyylieetteristä. Saadaan 30,2 g 5-(kloorimetyyli)imidatso[1,2-c]kinatsoliinia, jonka sulamispiste on 153 - 154 °C.

5 Vastaavalla tavalla saadaan:

3) 1.2. 5-(kloorimetyyli)-9-fluori-imidatso[1,2-c]kinatsoliini, sulamispiste 171 - 172 °C, 4-kloori-6-fluori-2-(kloorimetyyli)kinatsoliinista;

10 3) 1.3. 10-kloori-5-(kloorimetyyli)imidatso[1,2-c]kinatsoliini, sulamispiste 224 - 225 °C, 4,5-dikloori-2-(kloorimetyyli)kinatsoliinista.

3) 2.1. Liuos, jossa on 21,4 g 5-(kloorimetyyli)imidatso[1,2-c]kinatsoliilia 500 ml:ssa dioksaania, lisätään tipoittain 15 °C:n lämpötilassa sekoittaen seokseen, 15 jossa on 197 ml 1 N natriumhydroksidin vesiliuosta ja 100 ml dioksaania. Reaktioseosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 2,5 tunnin ajan ja sitten se kaadetaan 4 l:aan kylälästettyä natriumkloridin vesiliuosta. Saatu seos uutetaan useita kertoja kloroformilla. Kuivatut kloroformi-uutteet 20 haihdutetaan tyhjössä. Jäännös (18,5 g) kiteytetään uudelleen kloroformi-dietyylieetteristä. Saadaan 15,0 g 5H-imidatso[1,2-d][1,4]bentsodiatsepin-6(7)-onia, jonka sulamispiste on 265 - 266 °C.

Vastaavalla tavalla saadaan:

25 3) 2.2. 10-fluori-5H-imidatso[1,2-d][1,4]bentsodiatsepin-6(7)-oni, sulamispiste 282 - 283 °C, 5-(kloorimetyyli)-9-fluori-imidatso[1,2-c]kinatsoliinista;

30 3) 2.3. 11-kloori-5H-imidatso[1,2-d][1,4]bentsodiatsepin-6(7)-oni, sulamispiste 176 - 177 °C, 10-kloori-5-(kloorimetyyli)imidatso[1,2-c]kinatsoliinista.

3) 3.1. Liuokseen, jossa on 1,8 g kalium-tert-buty-laattia 20 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään tipoittain -15 °C:n lämpötilassa 2,2 g isosyaanietikkahappo-tert-butyliesteriä. Sitten seosta sekoitetaan 1 tunnin ajan -15 35 --10 °C:n lämpötilassa

Toisaalta liuokseen, jossa on 2,7 g 5H-imidatso[1,2-d][1,4]bentsodiatsepin-6(7H)-onia 55 ml:ssa dime-
 tyyliformamidia -15 °C:n lämpötilassa, sekoitetaan 0,76 g
 noin 55-%:ista natriuhydridin dispersiota mineraaliöljys-
 5 sä. Seosta sekoitetaan 1 tunnin ajan -15 °C:n lämpötilas-
 sa. Sitten se jäähdytetään -40 °C:n lämpötilaan, siihen
 lisätään tipoittain 3,6 ml fosforihappodifenyyliesteriklo-
 ridia 15 minuutin kuluessa ja saatua seosta sekoitetaan
 vielä 20 minuutin ajan -20 °C:n lämpötilassa. Sitten se
 10 jäähdytetään -60 °C:n lämpötilaan ja siihen lisätään iso-
 syaanietikkahappo-tert-butyyliesteri- kaliumsuolan liuos.
 Reaktioseosta sekoitetaan sitten 3 tunnin ajan huoneenläm-
 pötilassa. Sitten se jäähdytetään 10 °C:n lämpötilaan ja
 siihen sekoitetaan 0,5 ml etikkahappoa. Reaktioseos kaade-
 15 taan 5 l:aan kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesi-
 liuosta. Seos uutetaan 2 kertaa etikkahappoetyyliesterillä
 ja 2 kertaa kloroformilla. Orgaaniset utteet pestään kyl-
 lästetyllä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, kuiva-
 taan ja haihdutetaan tyhjössä. Jäännös liuotetaan kloro-
 20 formiin ja kromatografoidaan piihappogeelin avulla. Kloro-
 formilla/etanolilla suhteessa 98,5 : 1,5 eluoidaan 2,3 g
 raakaa 9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepii-
 ni-10-karboksyylihappo-tert-butyyliesteriä. Se kiteytetään
 uudelleen etikkahappoetyyliesteristä/dietyylieetteris-
 25 tä/di-isopropyylieetteristä. Saadaan 1,8 g puhdasta 9H-di-
 imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karbok-
 syylihappo-tert-butyyliesteriä, jonka sulamispiste on
 188 - 190 °C.

Vastaavalla tavalla saadaan:

30 3. 3.2. 3-fluori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-
 [1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylietyyliesteri, sula-
 mispiste 213 - 215 °C, 10-fluori-5H-imidatso[1,2-d][1,4]-
 bentsodiatsepin-6(7H)-onista saattamalla se reagoimaan
 isosyaanietikkahappoetyyliesterin kanssa isosyaanietikka-
 35 happo-tert-butyyliesterin sijasta. Tämä etyyliesteri hyd-

rolysoidaan esimerkin 5) 4. mukaisesti 3-fluori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylimahapoksi.

3. 3.3. 4-kloori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-
 5 [1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylimahappoetyylimahasti,
 sulamispiste 217 - 218 °C, 11-kloori-5H-imidatso[1,2-d]-
 [1,4]bentsodiatsepin-6(7H)-onista saattamalla se reagoi-
 maan isosyaanietikkahappoetyylimahastin kanssa
 isosyaanietikkahappo-tert-butylimahastin sijasta. Hydro-
 10 lyysi 4-kloori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentso-
 diatsepiini-10-karboksyylimahapoksi tapahtuu esimerkin 5) 4.
 mukaisesti.

3) 4. Liuotetaan 10 g 9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-
 d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylimahappo-tert-butylimah-
 15 esteriä 170 ml:aan trifluorietikkahappoa ja liuos jätetään
 seisomaan huoneenlämpötilaan 15 tunnin ajaksi. Sitten
 reaktioseos haihdutetaan suurtyhjössä. Jäännös kiteytetään
 uudelleen etikkahappoetyylimahastista. Saadaan 13,5 g 9H-
 di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-kar-
 20 boksyylimahappoa, joka on osittain trifluoriasetaattina.

3) 5.1. Liuotetaan 5,7 g raakaa 9H-di-imidatso[1,5-
 a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylimahappoa 80
 ml:aan dimetyylimahamidia. Liuokseen lisätään 6,5 g 1,1'-
 karbonyylimidi-imidatsolia ja saatua seosta sekoitetaan
 25 30 °C:n lämpötilassa 3 tunnin ajan. Sitten seokseen lisä-
 tään 4,5 g syklopropanikarboksamidioksiimia ja seosta
 sekoitetaan yön yli 80 °C:n lämpötilassa. Reaktioseos
 haihdutetaan tyhjössä ja jäännöstä sekoitetaan etikkaha-
 30 possa 2,5 tunnin ajan 115 °C:n lämpötilassa. Seos haihdu-
 tetaan tyhjössä, jäännös jaetaan kloroformin ja kylläste-
 tyn natriumvetykarbonaatin vesiliuoksen kesken. Kloroformi-
 uute kuivataan ja kromatografoidaan piihappogeelin
 avulla. Kloroformilla/etanolilla suhteessa 99 : 1 eluoi-
 daan 3,15 g raakaa 10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-
 35 5-yyli)-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatse-

piinia. Kiteyttämällä tuote uudelleen etikkahappoetyyliesteristä saadaan 2,7 g puhdasta 10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]-bentsodiatsepiinia, jonka sulamispiste on 224 - 226 °C.

5 Vastaavalla tavalla saadaan:

3) 5.2. 3-fluori-10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 226 - 227 °C, 3-fluori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksylihaposta;

10 3) 5.3. 4-kloori-10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 247 - 248 °C, 4-kloori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksylihaposta.

Esimerkki 4

10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini liuotetaan etanoliin ja siihen sekoitetaan etanolipitoista suolahappoa. Dietyylieetterin lisäämisen jälkeen kiteytyy 10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-monohydrokloridi. Se suodatetaan pois, pestään etanolilla/dietyylieetterillä ja kuivataan. Sulamispiste 289 - 290 °C (hajoaminen).

25 Esimerkki 5

5) 1.1. Suspendoidaan 10 g 5,6-dihydro-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylihappoetyyliesteriä (valmistettu 22.4.1981 päivätyn EP-patenttihakemuksen 27 214 mukaisesti) 110 ml:aan pyridiinia ja suspensioon sekoitetaan 15 g 2,4-bis(4-metoksifenyyli)-2,4-ditiokso-1,3,2,4-ditiadifosfetaania ("Lawesson-reagenssi"). Seosta kuumennetaan 48 tunnin ajan 100 °C:n lämpötilassa ja sitten se haihdutetaan tyhjössä. Jäännös lietetään 120 ml:aan metanolia ja keitetään palautusjähdyttämisen 20 minuutin ajan. Jähdyttämisen jälkeen kiteet suo-

datetaan pois. Saadaan 9,2 g raakaa 5,6-dihydro-6-tiokso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksyylihap-
poettyyliesteriä. Väkevöimällä suodos saadaan vielä 0,5 g
tätä tuotetta. Kiteyttämällä uudelleen etanolista saadaan
5 6,7 g puhdasta 5,6-dihydro-6-tiokso-4H-imidatso[1,5-a]-
bentsodiatsepiini-3-karboksyylihappoettyyliesteriä, jonka
sulamispiste on 273 - 274 °C.

Vastaavalla tavalla saadaan:

5) 1.2. 8-fluori-5,6-dihydro-6-tiokso-4H-imidatso-
10 [1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksyylihappoettyylies-
teri, sulamispiste 301 - 302 °C (hajoaminen), 8-fluori-
5,6-dihydro-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepii-
ni-3-karboksyylihappoettyyliesteristä;

5) 1.3. 8-kloori-5,6-dihydro-6-tiokso-4H-imidatso-
15 [1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksyylihappoettyylies-
teri, sulamispiste 285 - 287 °C, 8-kloori-5,6-dihydro-6-
okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksyy-
lihappoettyyliesteristä; siitä valmistetaan vastaavalla
tavalla kuin EP-patenttijulkaisussa 27 214 on kuvattu, 8-
20 fluori-5,6-dihydro-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentso-
diatsepiini-3-karboksyylihappoettyyliesteri;

5) 1.4. 5,6-dihydro-8-metyyli-6-tiokso-4H-imidatso-
[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksyylihappoettyylies-
teri, sulamispiste 274 - 275 °C, 5,6-dihydro-8-metyyli-6-
25 okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksyy-
lihappoettyyliesteristä.

5) 2.1. Sekoitetaan 6,0:aa g 5,6-dihydro-6-tiokso-
4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksyylihap-
poettyyliesteriä 40 ml:ssa aminoasetaldehydidimetyyli-as-
30 etaalia 48 tunnin ajan 85 °C:n lämpötilassa. Seos laimen-
netaan 150 ml:lla vettä ja uutetaan neljä kertaa etikka-
happoettyyliesterillä. Orgaaniset uutteet pestään kylläs-
tetyllä natriumkloridin vesiliuoksella ja haihdutetaan
tyhjössä. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelin avulla.
35 Eluoidaan dikloorimetaanilla/etanolilla suhteessa 99 : 1,

98 : 2 ja 97 : 3. Raakaeluaatti kiteytetään uudelleen etikkahappoetyyliesteristä/di-isopropyylietteristä. Saa-
daan 4,3 g puhdasta 6-[(2,2-dimetoksietyyli)amino]-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksyylihappoetyyliesteriä, jonka sulamispiste on 121 - 122 °C.

Vastaavalla tavalla saadaan:

5) 2.2. 6-[(2,2-dietoksietyyli)amino]-8-fluori-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksyylihappoetyyliesteri 8-fluori-5,6-dihydro-6-tiokso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksyylihappoetyyliesteristä ja aminoasetaldehydidietyyliasetaalista;

5) 2.3. 8-kloori-6-[(2,2-dimetoksietyyli)amino]-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksyylihappoetyyliesteri, sulamispiste 167 - 168 °C, 8-kloori-5,6-dihydro-6-tiokso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksyylihappoetyyliesteristä ja aminoasetaldehydidietyyliasetaalista;

5) 2.4. 6-[(2,2-dietoksietyyli)amino]-8-metyyli-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksyylihappoetyyliesteri (öljynä) 5,6-dihydro-8-metyyli-6-tiokso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksyylihappoetyyliesteristä ja aminoasetaldehydidietyyliasetaalista.

5) 3.1. Liuosta, jossa on 19,3 g 6-[(2,2-dimetoksietyyli)amino]-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksyylihappoetyyliesteriä 180 ml:ssa etikkahappoa, kuumennetaan 66 tunnin ajan 110 °C:n lämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan tyhjössä ja jäännös jaetaan dikloorimetäänin ja kyllästetyn natriumvetykarbonaatin vesiliuoksen kesken. Orgaaniset faasit pestään kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan tyhjössä. Jäännös kiteytetään uudelleen etikkahappoetyyliesteristä. Saaan 12,1 g 9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihappoetyyliesteriä, jonka sulamispiste on 193 - 194 °C.

Vastaavalla tavalla saadaan:

5) 3.2. 3-fluori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-
[1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihappoetyyliesteri,
sulamispiste 213 - 215 °C, 6-[(2,2-dietoksietyyli)amino]-
5 8-fluori-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-kar-
boksyylihappoetyyliesteristä;

5) 3.3. 3-kloori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-
[1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihappoetyyliesteri,
sulamispiste 228 - 229 °C, 8-kloori-6-[(2,2-dimetoksi-
10 etyyli)amino]-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-
karboksyylihappoetyyliesteristä;

5) 3.4. 3-metyyli-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-
[1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihappoetyyliesteri,
sulamispiste 221 - 222 °C, 6-[(2,2-dimetoksietyyli)amino]-
15 8-metyyli-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-kar-
boksyylihappoetyyliesteristä;

5) 4.1. Kuumennetaan 5:ttä g 9H-di-imidatso[1,5-
a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihappoetyy-
liesteriä seoksessa, jossa on 1,5 g kaliumhydroksidia, 35
20 ml vettä ja 250 ml etanolia, 2 tunnin ajan 80 °C:n lämpö-
tilassa. Reaktioseos haihdutetaan tyhjössä. Jäännös liuo-
tetaan 100 ml:aan vettä ja liuoksen pH asetetaan suolaha-
pon avulla arvoon 5. Liuoksen annetaan seistä muutamia
tunteja ja sitten muodostuneet kiteet suodatetaan pois.
25 Kiteet kuivataan tyhjössä, jolloin saadaan 4,0 g 9H-di-
imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karbok-
syylihappoa.

Vastaavalla tavalla saadaan:

5) 4.2. 3-fluori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-
30 [1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihappo3-fluori-9H-di-
imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karbok-
syylihappoetyyliesteristä (joka on valmistettu esimerkin 3
tai 5 mukaisesti);

5) 4.3. 3-kloori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-
35 [1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihappo, sulamispiste

277 - 278 °C, 3-kloori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]-bentsodiatsepiini-10-karboksyylimahapoetyyliesteristä;

5) 4.4. 4-kloori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-[1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylimahapo, sulamispiste
5 300 - 302 °C (hajoaminen), 4-kloori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylimahapoetyyliesteristä (joka on valmistettu esimerkin 3 mukaisesti);

5) 4.5. 3-metyyli-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-[1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylimahapo, sulamispiste
10 259 - 261 °C, 3-metyyli-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-[1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylimahapoetyyliesteristä;

5) 5.1. Suspendoidaan 4,0 g 9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylimahapoa 70
15 ml:aan dimetyyliformamidia. Suspensioon lisätään 5 g 1,1'-karbonyylidi-imidatsolia ja sekoitetaan 2 tuntia huoneenlämpötilassa. Sitten seos laimennetaan 250 ml:lla 25-%:ista ammoniakkin vesiliuosta ja 0,5 l:lla vettä ja
20 saatua seosta sekoitetaan 1 tunnin ajan 10 °C:n lämpötilassa. Muodostuneet kiteet suodatetaan pois ja kuivataan tyhjiössä. Saadaan 3,94 g 9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-[1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidia. Kiteyttäminen uudelleen etikkahapoetyyliesteristä. Sulamispiste 276 - 279 °C.

25 Vastaavalla tavalla saadaan:

5) 5.2. 3-fluori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-[1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidi, sulamispiste 287 - 289 °C, 3-fluori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylimahaposta;

5) 5.3. 3-kloori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-[1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidi, sulamispiste yli
30 295 °C, 3-kloori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylimahaposta;

5) 5.4. 4-kloori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-[1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidi, sulamispiste 342 -
35

343 °C, 4-kloori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylimahaposta;

5) 5.5. 3-metyyli-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-[1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidi, sulamispiste yli
5 295 °C, 3-metyyli-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylimahaposta;

5) 5.6. 4-metyyli-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-[1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidi, sulamispiste 320 -
10 321 °C, 4-metyyli-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylimahaposta (valmistettu esimerkin
21) 9. mukaisesti);

5) 5.7. 4-bromi-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidi 4-bromi-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylimahaposta (valmistettu esimerkin 20) 9. mukaisesti).

5) 6.1. Suspendoidaan 2,9 g 9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidia 70
ml:aan dioksaania ja 2,3 ml:aan pyridiinia. Suspensio jäädytetään 10 °C:n lämpötilaan ja siihen lisätään 2,0 ml
20 trifluorietikkahapponanhydridiä. Seosta sekoitetaan 3 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, siihen lisätään vielä 1,65 ml pyridiinia ja 1,0 ml trifluorietikkahapponanhydridiä. Sitten 15 tunnin kuluttua huoneenlämpötilassa suspensio kaadetaan 600 ml:aan natriumvetykarbonaatin vesiliuosta ja
25 seos uutetaan neljä kertaa kloroformilla. Kloroformi haihdutetaan pois, jolloin saadaan 3,0 g kiteitä, jotka kromatografoidaan pihappogeelin avulla. Toivottu tuote eluoidaan kloroformilla/etanolilla suhteessa 98 : 2. Tuote ki-
teytetään uudelleen etikkahapponanhydridiä, jolloin
30 saadaan 2,3 g 9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karbonitriiliä, jonka sulamispiste on 226 -
228 °C.

Vastaavalla tavalla saadaan:

5) 6.2. 3-fluori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-[1,4]bentsodiatsepiini-10-karbonitriili, sulamispiste
35

211 - 212 °C, 3-fluori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]-bentsodiatsepiini-10-karboksamidista;

5) 6.3. 3-kloori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-[1,4]bentsodiatsepiini-10-karbonitriili, sulamispiste
5 231 - 232 °C, 3-kloori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]-bentsodiatsepiini-10-karboksamidista;

5) 6.4. 4-kloori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-[1,4]bentsodiatsepiini-10-karbonitriili, sulamispiste
207 - 208 °C, 4-kloori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-
10 [1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidista;

5) 6.5. 3-metyyli-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-[1,4]bentsodiatsepiini-10-karbonitriili, sulamispiste
267 - 269 °C, 3-metyyli-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-[1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidista;

5) 6.6. 4-metyyli-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-[1,4]bentsodiatsepiini-10-karbonitriili, sulamispiste
220 - 221 °C, 4-metyyli-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-[1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidista;

5) 6.7. 4-bromi-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]-bentsodiatsepiini-10-karbonitriili 4-bromi-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidista;

5) 7.1. Suspendoidaan 3,4 g 9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karbonitriiliä 65
25 ml:aan etanolia. Suspensioon lisätään 1,1 g hydroksyyliamiinihydrokloridia, 1,4 g natriumvetykarbonaattia ja 15 ml vettä ja seosta kuumennetaan 1,5 tunnin ajan palautus-jäähdytyslämpötilassa. Jäähdyttämisen jälkeen muodostuneet kiteet suodatetaan pois ja kuivataan. Saadaan 3,11 g 9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimia.
30

Vastaavalla tavalla saadaan:

5) 7.2. 3-fluori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-[1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimi 3-fluori-9H-

di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karbonitriilistä;

5) 7.3. 3-kloori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-[1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimi 3-kloori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karbonitriilistä;

5) 7.4. 4-kloori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-[1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimi, sulamispiste 258 - 259 °C, 4-kloori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-[1,4]bentsodiatsepiini-10-karbonitriilistä;

5) 7.5. 3-metyyli-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-[1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimi, sulamispiste 260 - 261 °C (hajoaminen), 3-metyyli-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karbonitriilistä;

5) 7.6. 4-metyyli-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-[1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimi, sulamispiste 230 - 232 °C, 4-metyyli-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-[1,4]bentsodiatsepiini-10-karbonitriilistä;

5) 7.7. 4-bromi-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimi 4-bromi-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karbonitriilistä.

8.1. Liuotetaan 1,42 g syklopropanikarboksyylihappoa 100 ml:aan dimetyyliformamidia ja liuokseen sekoitetaan 2,7 g 1,1'-karbonyylidi-imidatsolia. Seosta sekoitetaan 2 tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja siihen lisätään sitten 3,11 g 9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimia. Seosta sekoitetaan 16 tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja sitten haihdutetaan suurtyhjössä. Jäännös liuotetaan 25 ml:aan syklopropanikarboksyylihappoa ja liuosta kuumennetaan 4 tunnin ajan 130 °C:n lämpötilassa. Sitten haihdutetaan suurtyhjössä. Jäännös jaetaan dikloorimetaanin ja kyllästetyn natriumvetykarbonaatin vesiliuoksen kesken. Vesipitoinen faasi

uutetaan vielä 4 kertaa dikloorimetaanilla; orgaaniset
uutteet pestään kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuok-
sella, kuivataan ja kromatografoidaan piihappogeelin avul-
la. Dikloorimetaanilla/etanolilla suhteessa 98 : 2 eluoi-
5 daan haluttu tuote (3,7 g raakatuotetta). Tuote kiteyte-
tään uudelleen etikkahappoetyyliesteristä, jolloin saadaan
1,9 g 10-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-9H-di-
imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiinia, jonka su-
lamispiste on 187 - 189 °C.

10 Vastaavalla tavalla saadaan:

5) 8.2. 10-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-
yyli)-3-fluori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentso-
diatsepiini, sulamispiste 181 - 183 °C, 3-fluori-9H-di-
imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karbok-
15 samidioksiimista;

5) 8.3. 3-kloori-10-(5-syklopropyyli-1,2,4-ok-
sadiatsol-3-yyli)-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bent-
sodiatsepiini, sulamispiste 213 - 215 °C, 3-kloori-9H-di-
imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karbok-
20 samidioksiimista;

5) 8.4. 4-kloori-10-(5-syklopropyyli-1,2,4-ok-
sadiatsol-3-yyli)-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bent-
sodiatsepiini, sulamispiste 176 - 177 °C, 4-kloori-9H-di-
imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karbok-
25 samidioksiimista;

5) 8.5. 10-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-
yyli)-3-metyyli-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentso-
diatsepiini, sulamispiste 255 - 257 °C, 3-metyyli-9H-di-
imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karbok-
30 samidioksiimista;

5) 8.6. 10-(5-bentsyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-
3-metyyli-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiat-
sepiini, sulamispiste 156 - 157 °C, 3-metyyli-9H-di-im-
idatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksami-
35 dioksiimista ja fenyylietikkahaposta;

5) 8.7. 3-kloori-10-[5-(2-metoksietyyli)-1,2,4-ok-sadiatsol-3-yyli]-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 169 - 170 °C, 3-kloori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karbok-samidioksiimista ja 3-metoksipropionihaposta;

5) 8.8. 4-kloori-10-(5-isopropyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 159 - 157 °C, 4-kloori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja isovoihaposta;

5) 8.9. 4-kloori-10-(5-etoksimetyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 178 - 180 °C, 4-kloori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja etoksietikkahaposta;

5) 8.10. Raseeminen 4-kloori-10-[5-(2-metyylisyklopropyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini; sulamispiste 183 - 185 °C, 4-kloori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista ja raseemisen trans-metyylisyklopropanikarboksyyliahapon amidoksiimista;

5) 8.11. 4-metyyli-10-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 173 - 174 °C, 4-metyyli-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista;

5) 8.12. 4-bromi-10-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini 4-bromi-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimista.

Esimerkki 6

6) 1.1. Suspendoidaan 3,0 g 3-fluori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyyliahappoa 80 ml:aan dimetyyliformamidia. Suspensioon lisätään 3,0 g 1,1'-karbonyylidi-imidatsolia ja sekoitetaan 3 tun-

nin ajan huoneenlämpötilassa. Sitten lisätään 2,0 g syklopropanikarboksamidioksiimia ja sekoitetaan 16 tunnin ajan 80 °C:n lämpötilassa. Reaktioseos väkevöidään tyhjössä ja jäännöstä sekoitetaan 100 ml:ssa etikkahappoa 1,5 tunnin ajan 100 °C:n lämpötilassa. Seos haihdutetaan tyhjössä, jäännös jaetaan kloroformin ja kyllästetyn natriumvetykarbonaatin vesiliuoksen kesken. Kloroformiute kuivataan ja kromatografoidaan piihappogeelin läpi. Kloroformilla/etanolilla suhteessa 98,5 : 1,5 eluoidaan 3,1 g raakaa 10-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-3-fluori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiinia. Kiteyttämällä tuote uudelleen etikkahappoetyyliesteristä saadaan 2,7 g puhdasta 10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-3-fluori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiinia, jonka sulamispiste on 226 - 227 °C.

Vastaavalla tavalla saadaan:

6. 1.2. 3-kloori-10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 222 °C, 3-kloori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihaposta;

6. 1.3. 10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-3-metyyli-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 270 - 271 °C, 3-metyyli-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihaposta.

Esimerkki 7

Suspendoidaan 3,0 g 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a]-[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksamidioksiimia (valmistettu esimerkin 1) 9.3. mukaan) 300 ml:aan dikloorimetaania ja suspensioon sekoitetaan 2,1 ml trietyyliamiinia. Saatuun seokseen lisätään tipoittain samalla sekoittaen huoneenlämpötilassa liuos, jossa on 1,0 ml klooriasetyylikloridia 10 ml:ssa dikloorimetaania, ja seosta sekoitetaan 18 tunnin ajan palautusjäähdyttäen.

Reaktioseos haihdutetaan tyhjöissä. Jäännös liuotetaan 50 ml:aan etikkahappoa ja saatua liuosta kuumennetaan 4 tunnin ajan palautusjäähdytyslämpötilassa. Sen jälkeen liuos haihdutetaan tyhjöissä. Jäännös liuotetaan dikloorimetaaniin ja saatua liuosta sekoitetaan kyllästetyn natriumvetykarbonaatin vesiliuoksen kanssa 30 minuutin ajan. Orgaaninen faasi erotetaan. Vesipitoinen faasi uutetaan vielä dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan tyhjöissä. Jäännös (2 g) kromatografoidaan piihappogeelin läpi. Dikloorimetaanilla/metanolilla suhteessa 99 : 1 - 97 : 3 eluoidaan 1,9 g raakaa tuotetta, joka kiteytetään uudelleen etikkahappo-etyyliesteristä. Saadaan 1,4 g puhdasta 10-[5-(kloorimetyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinia, jonka sulamispiste on 238 - 239 °C.

Esimerkki 8

8) 1. Liuotetaan 10 g 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a]-[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihappoetyyliesteriä argonin alla 400 ml:aan tetrahydrofuraania. Saatuun liuokseen lisätään 45 °C:n lämpötilassa 0,8 g litiumboorihydridiä (95 %) ja saatua seosta sekoitetaan sitten 7 tunnin ajan palautusjäähdytyslämpötilassa. Seos jäähdytetään 20 °C:n lämpötilaan ja siihen lisätään tipoittain hitaasti noin 20 ml 6 N suolahappoa (pH-arvoon 2 saakka), se laimennetaan sitten 50 ml:lla vettä ja sitä sekoitetaan 16 tunnin ajan. Tetrahydrofuraani haihdutetaan pois tyhjöissä, tuote saatetaan heikosti emäksiseksi vesipitoisen ammoniakin avulla ja kiteet suodatetaan pois. Kuivaamisen jälkeen saadaan 6,9 g 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-metanoliala, jonka sulamispiste on 240 - 242 °C.

8. 2. Liuotetaan 14,5 g 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-metanoliala 1,4 l:aan dikloorimetaania, saatuun liuokseen sekoite-

taan 145 g mangaanidioksidia ja saatua seosta sekoitetaan 3 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Liukenematon osuus suodatetaan pois, sitä sekoitetaan 1 tunnin ajan 1 l:ssa kiehuva dikloorimetaania ja suodatetaan taas. Suodos haihdutetaan tyhjössä ja kiteet suodatetaan pois. Saadaan 10,3 g 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d]-[1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksaldehydiä, jonka sulamispiste on 209 - 211 °C. Suodoksesta voidaan vielä saada 1,1 g ainetta.

8) 3. Liuotetaan 13,8 g 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksaldehydiä 1 l:aan tetrahydrofuraania ja saatuun liuokseen sekoitetaan 4,3 g hydroksyyliamiinihydrokloridia ja 9,3 ml trietyyliamiinia. Seosta lämmitetään 6 tunnin ajan palautusjäähdytyslämpötilassa ja sitten siihen lisätään vielä 1,0 g hydroksyyliamiinihydrokloridia ja 1,7 ml trietyyliamiinia. Seosta lämmitetään vielä 24 tunnin ajan palautusjäähdytyslämpötilassa ja siihen lisätään taas 0,5 g hydroksyyliamiinihydrokloridia ja 0,9 ml trietyyliamiinia. Reaktioseos haihdutetaan tyhjössä. Jäännös suspendoidaan veteen, suspensiota sekoitetaan 1 tunnin ajan ja sitten suodatetaan. Kiteet suspendoidaan asetoniin, suspensio kuumennetaan lyhyeksi aikaa palautusjäähdytyslämpötilaan, jäähdytetään jälleen ja suodatetaan. Saadaan 13,2 g 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d]-[1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksaldehydioksiimia, jonka sulamispiste on 265 °C.

8) 4. Liuotetaan 3,2 g 3-fluori-9H-imidatso[1,5-a]-[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksaldehydioksiimia 60 ml:aan dimetyyliformamidia, saatuun liuokseen sekoitetaan 0,1 g N-kloorisukkinimidiä ja seosta sekoitetaan 10 minuutin ajan huoneenlämpötilassa. Sen jälkeen reaktioliuokseen johdetaan noin 20 ml kloorivetyä ja seosta sekoitetaan 15 minuutin ajan 30 °C:n lämpötilassa. Seokseen lisätään vielä 1,4 g N-kloorisukkinimidiä ja sitä

sekoitetaan taas 2,5 tunnin ajan 30 °C:n lämpötilassa. Seos kaadetaan 300 ml:aan jäävettä, sekoitetaan 1 tunnin ajan 5 °C:n lämpötilassa ja suodatetaan. Kiteet pestään vedellä ja kuivataan tyhjössä. Saadaan 3,5 g (3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-10-yyli)karbonyylikloridioksiimia, jonka sulamispiste on yli 165 °C (hajoaminen).

8) 5. Suspendoidaan 2,7 g (3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-10-yyli)karbonyylikloridioksiimia 90 ml:aan 1,2-dimetoksietaania ja saatuun suspensioon sekoitetaan 4,1 g (2,6-dimetyyliksyliidino)asetonitriiliä. Seos kuumennetaan palautusjäähdytyslämpötilaan ja sitten siihen lisätään ti-poittain 25 minuutin kuluessa liuos, jossa on 1,2 ml trietyyliamiinia 15 ml:ssa 1,2-dimetoksietaania. Seosta kuumennetaan jälleen 2 tunnin ajan palautusjäähdytyslämpötilassa ja sitten se haihdutetaan tyhjössä. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelin läpi. Dikloorimetaanilla/metanolilla (99 : 1 - 97 : 3) eluoidaan 0,7 g tuotetta, joka kiteytetään uudelleen etikkahappoetyyliesteristä. Saadaan 0,4 g 3-fluori-10-[5-(2,6-ksyliidinometyyli)-1,2,4-ok-sadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinia, jonka sulamispiste on 201 - 205 °C.

25 Esimerkki 9

9) 1.1. Suspendoidaan 2,0 g N-[[3-[3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-10-yyli]-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]metyyli]ftaali-imidiä (valmistettu esimerkin 1) 10.21 mukaisesti) 100 ml:aan etanolia ja saatua suspensiota kuumennetaan 0,25 ml:n kanssa hydratsiinihydraattia 2 tunnin ajan palautusjäähdytyslämpötilassa. Sen jälkeen seokseen lisätään 10,0 ml 37-%:ista vesipitoista suolahappoa. Seosta kuumennetaan 2,5 tunnin ajan palautusjäähdytyslämpötilassa ja sitten se haihdutetaan tyhjössä. Jäännös lietetään 100 ml:aan vettä

ja lietettä sekoitetaan 30 minuutin ajan 80 °C:n lämpötilassa. Sitten se jäähdytetään 0 - 5 °C:n lämpötilaan, minkä jälkeen sakka suodatetaan pois ja pestään vedellä. Hapan suodos tehdään emäksiseksi 2 N natriumhydroksidin vesiliuoksen avulla ja pestään viisi kertaa dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestään kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivataan ja haihdutetaan tyhjiössä. Jäännös kiteytetään uudelleen etikkahappoetyyliesteristä. Saadaan 0,7 g 10-[5-(aminometyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-4H-imidatso[1,5-a]-[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinia, jonka sulamispiste on 257 - 259 °C.

Vastaavalla tavalla saadaan:

9. 1.2. 10-[5-(aminometyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-4H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d]-[1,4]bentsodiatsepiinihydrokloridia, sulamispiste 200 - 203 °C, N-[2-[3-[3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-10-yyli]-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]etyyli]ftaali-imidistä (valmistettu esimerkin 10) 1.26. mukaisesti).

Esimerkki 10

10) 1.1. Sekoitetaan 1,4:ää g 10-[5-(kloorimetyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a]-[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinia (valmistettu esimerkin 7 mukaan) ja 1,0:aa g morfoliinia 50 ml:ssa dimetyyliformamidia 7 tunnin ajan 80 °C:n haudelämpötilassa. Sen jälkeen dimetyyliformamidi tislataan pois suurtyhjiössä. Jäännös liuotetaan dikloorimetaaniin ja pestään kahdesti kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella. Vesipitoiset faasit uutetaan vielä kolme kertaa dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan ja haihdutetaan tyhjiössä. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelin läpi. Dikloorimetaanilla/metanolilla suhteessa 99 : 1 - 96 : 4 eluoidaan 1,7 g tuotetta, joka kiteytetään uudelleen etikkahappoetyyliesteristä/heksaanista. Saadaan

1,4 g3-fluori-10-[5-(morfolinometyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]-bentsodiatsepiinia, jonka sulamispiste on 150 - 151 °C.

Vastaavalla tavalla saadaan:

5 10) 1.2. 3-fluori-10-[5-[(4-metyyli-1-piperatsinyyli)metyyli]-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 160 - 162 °C, 10-[5-(kloorimetyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinista ja 1-metyylipiperatsiinista;

10 10) 1.3. 3-fluori-10-[5-[[4-(o-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]metyyli]-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 209 - 210 °C, 10-[5-(kloorimetyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinista ja 1-(o-metoksifenyyli)piperatsiinista;

20 10) 1.4. 3-fluori-10-[5-[[4-(2-propinyyli)-1-piperatsinyyli]metyyli]-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 134 - 135 °C, 10-[5-(kloorimetyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinista ja 1-(2-propinyyli)piperatsiinista;

25 10) 1.5. 10-[5-[(bentsyyliamino)metyyli]-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-metaanisulfonaatti, (1 : 1,2), sulamispiste noin 150 °C, 10-[5-(kloorimetyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinista ja N-metyylibentsyyliamiinista;

30 10) 1.6. 10-[5-[(sykloheksyyliamino)metyyli]-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 169 -

171 °C, 10-[5-(kloorimetyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinista ja N-metyylisykloheksyyliamiinista;

5 10) 1.7. N-[3-(3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-10-yyli)-[1,2,4]oksadiatsol-5-yylimetyyli]-N-metyyli-2-(morfolin-4-yyli)etyyliamiini, sulamispiste 100 - 102 °C, 10-[5-(kloorimetyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinista ja 4-[2-(metyyliamino)etyyli]morfoliinista;

10) 1.8. 3-fluori-10-[5-[(2-metoksietyyli)metyyliaminometyyli]-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 144 - 145 °C, 10-[5-(kloorimetyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinista ja (2-metoksietyyli)metyyliamiinista;

10) 1.9. 3-fluori-10-[5-[(2-hydroksietyyli)metyyliamino]metyyli]-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 154 - 155 °C, 10-[5-(kloorimetyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinista ja 2-metyyliaminoetanolistista;

10) 1.10. Raseeminen [2,2-dimetyyli-[1,3]dioksolan-4-yylimetyyli]-[3-(3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-10-yyli)-[1,2,4]-oksadiatsol-5-yylimetyyli]metyyliamiini, sulamispiste 104 - 107 °C, 10-[5-(kloorimetyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinista ja raseemisesta N,2,2,-trimetyyli-1,3-dioksolaani-4-metaaniamiinista;

10) 1.11. N-[[3-[3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-10-yyli]-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]metyyli]-N-metyyliglysiini-etyy-

liesteri, sulamispiste 114 - 117 °C, 10-[5-(kloorimetyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a]-[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinista, sarkosiinietyyliesterihydrokloridista ja trietyyliamiinista;

5 10) 1.12. 2-[[[3-[3-fluori-9H-imidatso[1,5-a]-[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-10-yyli]-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]metyyli]metyyliamino]asetamidi, sulamispiste 206 - 207 °C, N-[3-[3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-10-yyli]-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]metyyli]-N-metyylyglysiinietyyliesteristä ja 25 %:isesta ammoniakin liuoksesta metanolissa;

10 10) 1.13. [2-[[[3-[3-fluori-10-imidatso[1,5-a]-[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-10-yyli]-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]metyyli]metyyliamiini]etyylikarbamiinihappo-tert-butyliesteri, sulamispiste 138 - 140 °C, 10-[5-(kloorimetyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinista ja [2-(metyyliamino)etyyli]karbamiinihappo-tert-butyliesteristä.

Esimerkki 11

Sekoitetaan 3,6:tta g 10-[5-[(2-bentsyylioksi)etyyli]-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinia
25 (valmistettu esimerkin 1 10.36. mukaan) 30 ml:ssa 30-%:ista bromivedyn liuosta etikkahapossa 3 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan 300 ml:aan vettä ja liuoksen pH asetetaan natriumvetykarbonaatin avulla samalla sekoittaen arvoon 7 - 8. Sen jälkeen liuos uute-
30 taan dikloorimetaanilla. Orgaaniset faasit kuivataan ja haihdutetaan tyhjössä. Jäännös kiteytetään uudelleen etikkahappoetyyliesteristä. Saadaan 3,0 g etikkahappo-[2-[3-(3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]-bentsodiatsepin-10-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]etyyli]-
35 esterä, jonka sulamispiste on 188 - 189 °C.

Esimerkki 12

Suspendoidaan 3,0 g etikkahappo-[2-[3-(3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-10-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]etyyli]esteriä 150 ml:aan metanolia ja suspensioon sekoitetaan peräjälkeen 20 ml natriummetylaattiliuosta (joka koostuu 20 ml:sta metanolia ja 0,1 g:sta natriumia) ja 0,2 ml vettä. Seosta sekoitetaan 3 tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja sitten se haihdutetaan tyhjössä. Jäännös kromatografoidaan piihappopogeeelin avulla. Dikloometaanilla/metanolilla suhteessa 98 : 2 - 95 : 5 eluoidaan 0,5 g tuotetta, joka kiteytetään uudelleen etikkahappoetyyliesteristä. Saadaan 0,7 g 3-[3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-10-yyli]-1,2,4-oksadiatsol-5-etanolia, jonka sulamispiste on 242 °C.

Esimerkki 13

13) 1. Liuotetaan 157 g 3-aminotiofeeni-2-karboksyylihapon metyyliesteriä 1,5 l:aan dioksaania. Liuokseen lisätään 36 ml klooriasetonitriiliä, seos jäähdytetään 5 °C:n lämpötilaan ja siihen johdetaan kloorivetyä 6,5 tunnin ajan. Siihen lisätään vielä 3,5 tunnin kuluttua 36 ml klooriasetonitriiliä ja sekoitetaan 15 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Seokseen lisätään vielä 36 ml klooriasetonitriiliä, minkä jälkeen siihen johdetaan kloorivetyä 7,5 tunnin ajan ja sitten seos jätetään seisomaan 15 tunnin ajaksi huoneenlämpötilaan. Suspensio väkevöidään sitten tyhjössä. Jäännös sekoitetaan 1,5 l:aan vettä ja seoksen pH asetetaan arvoon 8 ammoniakkin avulla. Sakka suodatetaan pois, pestään vedellä ja kuivataan. Saadaan 153 g raakaa 2-(kloorimetyyli)tieno[3,2-e]pyrimidin-4(1H)-onia. Tämä puhdistetaan liettämällä lämpimään etikkahappoetyyliesteriin. Saadaan 137,7 g puhdasta 2-(kloorimetyyli)tieno[3,2-e]pyrimidin-4(1H)-onia, jonka sulamispiste on 234 - 236 °C.

13) 2. Suspendoidaan 40 g 2-(kloorimetyyli)tieno-
 [3,2-e]pyrimidin-4(1H)-onia 780 ml:aan kloroformia ja saa-
 tuun suspensioon sekoitetaan 6,2 ml fosforioksikloridia.
 Seosta sekoitetaan 6 tunnin ajan 65 °C:n lämpötilassa,
 5 siihen lisätään vielä 6,2 ml fosforioksikloridia ja sekoitetaan edelleen 15 tunnin ajan 65 °C:n lämpötilassa. Seokseen lisätään 6,2 ml fosforioksikloridia ja 12,2 ml N,N,4-trimetyyli-
 10 nianiliinia ja sekoitetaan edelleen 3 tunnin ajan 65 °C:n lämpötilassa, lisätään vielä 9,5 ml N,N,4-trimetyyli-
 10 nianiliinia ja sekoitetaan taas 15 tunnin ajan 65 °C:n lämpötilassa. Lisätään seokseen 3,1 ml fosforioksikloridia ja 4,75 ml N,N,4-trimetyyli-
 15 nianiliinia, sitä sekoitetaan 4 tunnin ajan 65 °C:n lämpötilassa, sitten jäähdytetty reaktioseos kaadetaan 5 l:aan kyllästettyä natriumvetykarbonaatin
 15 vesiliuosta ja saatua seosta sekoitetaan 30 minuutin ajan. Vesipitoinen faasi uutetaan vielä viisi kertaa kloroformilla. Kloroformiuutteet kuivataan ja haihdutetaan
 20 tyhjöissä. Jäännös pestään heksaanilla. Saadaan 32,2 g 4-kloori-2-(kloorimetyyli)tieno[3,2-d]pyrimidiinia, jonka
 20 sulamispiste on 101 - 102 °C.

13) 3. Liuotetaan 8,2 g 4-kloori-2-(kloorimetyyli)-
 tieno[3,2-d]pyrimidiinia 500 ml:aan absoluuttista tetra-
 hydrofuraania. Liuos jäähdytetään 5 °C:n lämpötilaan. Si-
 hen lisätään tipoittain 7 ml hydratsiinihydraattia 5 mi-
 25 nuutin kuluessa, jolloin muodostuu liuos ja lämpötila nou-
 see 15 - 20 °C:seen. Liuosta sekoitetaan 15 tunnin ajan
 huoneenlämpötilassa ja sitten reaktioseos haihdutetaan
 25 tyhjöissä. Jäännöstä sekoitetaan 100 ml:n kanssa kyllästet-
 tyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta 30 minuutin ajan ja
 30 sitten suodatetaan. Kiteet pestään vedellä neutraaleiksi
 ja kuivataan tyhjöissä. Saadaan 14,7 g 2-(kloorimetyyli)-4-
 hydratsinotieno[3,2-d]pyrimidiinia. Uuttamalla suodos klo-
 roformilla saadaan vielä 1,0 g 2-(kloorimetyyli)-4-hydrat-
 sinotieno[3,2-d]pyrimidiinia.

13) 4. Suspendoidaan 15,7 g 2-(kloorimetyyli)-4-hydratsinotieno[3,2-d]pyrimidiinia 280 ml:aan ortomuura-haishappotrietyyliesteriä. Suspensiota kuumennetaan sekoittaen (haudelämpötila 125 °C) ja muodostuva etanoli tislataan pois. Sitten 3 tunnin kuluttua tuote jäädytetään 0 °C:n lämpötilaan, sakka suodatetaan pois ja pestään etanolilla. Tuote kuivataan tyhjössä. Saadaan 15,2 g 5-(kloorimetyyli)tieno[2,3-e][1,2,4]triatsolo[4,3-c]pyrimidiinia, jonka sulamispiste on yli 400 °C (hajoaminen).

13) 5. Suspendoidaan 15,2 g 5-(kloorimetyyli)tieno[2,3-e][1,2,4]triatsolo[4,3-c]pyrimidiinia 650 ml:aan dioksaania ja 43 ml:aan dimetyyliformamidia ja saatu suspensio jäädytetään 5 °C:n lämpötilaan. Siihen lisätään 86 ml 1 N natriumhydroksidiliuosta 3 minuutin kuluessa ja saatua seosta sekoitetaan 17 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseos jaetaan sitten kyllästetyn natriumkloridin vesiliuoksen ja kloroformin kesken, jolloin edellisen määrää on 1,5 l ja jälkimmäisen 0,7 l. Vesipitoinen faasi tehdään sitten heikosti happamaksi (pH-arvoon 6) 12 N suolahapon avulla. Mainittu faasi uutetaan vielä viisi kertaa kloroformilla. Orgaaniset uutteet väkevöidään tyhjössä. Kiteinen jäännös kiteytetään uudelleen etanolista. Saadaan 5H-tieno[2,3-f][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]diatsepin-6-(7H)-oni, jonka sulamispiste on 213 - 215 °C.

13) 6. Suspendoidaan 12,5 g 5H-tieno[2,3-f][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]diatsepin-6(7H)-onia 760 ml:aan kloroformia ja 87 ml:aan N,N,4-trimetyylianiiliinia ja saatua suspensioon lisätään 17,4 ml fosforioksikloridia. Seosta sekoitetaan 16 tunnin ajan palautusjäähdytyslämpötilassa. Seokseen lisätään vielä 3,6 ml N,N,4-trimetyylianiiliinia ja 1,7 ml fosforioksikloridia ja saatua seosta kuumennetaan vielä 4 tunnin ajan palautusjäähdytyslämpötilassa. Seokseen lisätään vielä 3,6 ml N,N,4-trimetyylianiiliinia ja 1,7 ml fosforioksikloridia ja kuumennetaan jälleen 2,5 tunnin ajan palautusjäähdytyslämpötilassa. Jäädytetty

reaktioseos kaadetaan 2 l:aan kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta ja saatua seosta sekoitetaan 30 minuutin ajan voimakkaasti. Vesipitoinen faasi erotetaan ja uutetaan vielä 4 kertaa kloroformilla. Yhdistetyt kloroformiuutteet haihdutetaan tyhjössä. Jäännös koostuu 6-kloori-5H-tieno[2,3-f][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]diatsepiinin ja N,N,4-trimetyylianiiliinin seoksesta, joka liuotetaan 100 ml:aan tetrahydrofuraania.

Liuos, jossa on 10,2 g isosyaanietikkahappoetyyli-
 10 esterä 360 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäädytetään -25 °C:n lämpötilaan. Liuokseen lisätään 10,4 g kaliumtert-butylaattia ja sitten saatua seosta sekoitetaan 1 tunnin ajan -10 °C:n lämpötilassa. Tämä liuos jäädytetään -60 °C:n lämpötilaan ja siihen sekoitetaan 6-kloori-5H-
 15 tieno[2,3-f][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]diatsepiinin ja N,N,4-trimetyylianiiliinin liuos, jolloin lämpötila nousee -15 °C:seen. Reaktioseosta sekoitetaan 2 tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja sitten sen pH asetetaan arvoon 7. Reaktioseos jaetaan kyllästetyn natriumvetykarbonaatin
 20 vesiliuoksen ja kloroformin kesken. Vesipitoinen faasi uutetaan viisi kertaa kloroformilla. Orgaaniset uutteet haihdutetaan tyhjössä, jäännös sekoitetaan etanoliin ja laimennetaan heksaanilla. Saadaan 12,0 g 8H-imidatso[1,5-a]tieno[2,3-f][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]diatsepiini-7-
 25 karboksyylihappoetyyliesteriä, jonka sulamispiste on 231 - 232 °C.

13) 7. Sekoitetaan 11,9:ää g 8H-imidatso[1,5-a]-tieno[2,3-f][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]diatsepiini-7-karboksyylihappoetyyliesteriä liuoksessa, jossa on 125 ml
 30 etanolia, 3,8 g kaliumhydroksidia ja 37,5 g vettä, 2,5 tunnin ajan 80 °C:n lämpötilassa. Liuotin haihdutetaan tyhjössä, jäännös liuotetaan 800 ml:aan vettä ja liuos neutraloidaan pH-arvoon 6 - 7 laimennetun suolahapon avulla. Sakka suodatetaan pois ja kuivataan. Saadaan 9,65 g

8H-imidatso[1,5-a]tieno[2,3-f][1,2,4]triatsolo[1,5-d]-[1,4]diatsepiini-7-karboksyylihappoa.

13) 8. Suspensioon, jossa on 9,5 g 8H-imidatso-
[1,5-a]tieno[2,3-f][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]diatsepii-
5 ni-7-karboksyylihappoa 300 ml:ssa dimetyyliformamidia,
lisätään 11,4 g 1,1'-karbonyylidi-imidatsolia. Tätä seosta
sekoitetaan 5 tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja sitten
siihen lisätään 450 ml väkevää ammoniakkin vesiliuosta.
Sitten 30 minuutin kuluttua kirkkaaseen liuokseen sekoite-
10 taan 1200 ml vettä. Muodostunut sakka suodatetaan pois,
pestään vedellä ja kuivataan tyhjössä. Saadaan 8,6 g 8H-
imidatso[1,5-a]tieno[2,3-f][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]di-
atsepiini-7-karboksamidia, jonka sulamispiste on 347 -
349 °C.

13) 9. Suspensioon, jossa on 8,6 g 8H-imidatso[1,5-
a]tieno[2,3-f][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]diatsepiini-7-
15 karboksamidia 215 ml:ssa dimetyyliformamidia ja 6,1 ml:ssa
pyridiinia, lisätään 6,1 ml trifluorietikkahappoanhydri-
diä 15 minuutin kuluessa 5 - 7 °C:n lämpötilassa ja saatua
20 seosta sekoitetaan 4 tunnin ajan huoneenlämpötilassa.
Seokseen lisätään vielä 6,1 ml pyridiinia ja 6,1 ml tri-
fluorietikkahappoanhydridiä. Seosta sekoitetaan 15 tunnin
ajan huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen se kaadetaan 1,3
l:aan jääkylmää kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesi-
25 liuosta. Seosta uutetaan useita kertoja dikloorimetaanil-
la. Dikloorimetaanuuutteet pestään kyllästetyllä natrium-
kloridin vesiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan tyhjö-
ssä. Jäännös kiteytetään uudelleen metanolista/kloroformis-
ta. Saadaan 4,7 g 8H-imidatso[1,5-a]tieno[2,3-f][1,2,4]-
30 triatsolo[1,5-d][1,4]diatsepiini-7-karbonitriiliä, jonka
sulamispiste on 275 - 276 °C.

13) 10. Suspensioon, jossa on 4,5 g 8H-imidatso-
[1,5-a]tieno[2,3-f][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]diatsepii-
ni-7-karbonitriiliä 85 ml:ssa etanolia, lisätään ensin
35 1,45 g hydroksyyliamiinihydrokloridia, sitten liuos, jossa

on 1,85 g natriumvetykarbonaattia 22,5 ml:ssa vettä. Saatua seosta sekoitetaan 1,5 tunnin ajan palautusjäähdytyslämpötilassa. Muodostunut sakka suodatetaan pois ja pestään dietyylieetterillä. Saadaan 5,15 g 8H-imidatso[1,5-a]tieno[2,3-f][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]diatsepiini-7-karboksamidioksiimia, jonka sulamispiste on 267 - 269 °C. Väkevöimällä suodos voidaan saada vielä 0,1 g tätä yhdistettä.

13) 11.1. Liuotetaan 0,52 ml syklopropanikarboksyylihappoa 20 ml:aan dimetyyliformamidia ja liuokseen sekoitetaan 0,97 g 1,1'-karbonyylidi-imidatsolia. Seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 2,5 tunnin ajan, sitten siihen lisätään 1,15 g 8H-imidatso[1,5-a]tieno[2,3-f][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]diatsepiini-7-karboksamidioksiimia ja saatua seosta sekoitetaan 16 tunnin ajan 80 °C:n lämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan suurtyhjössä. Jäännös liuotetaan 10 ml:aan syklopropanikarboksyylihappoa ja liuosta kuumennetaan 3 tunnin ajan 130 °C:n lämpötilassa. Liuos haihdutetaan tyhjössä. Jäännös jaetaan dikloorimetaanin ja kyllästetyn natriumvetykarbonaatin vesiliuoksen kesken. Vesipitoinen faasi uutetaan vielä kolme kertaa dikloorimetaanilla. Orgaaniset uutteen haihdutetaan ja jäännös kromatografoidaan piihappogeelin avulla, jonka määrä on 50 g. Dikloorimetaanilla/etanolilla suhteessa 99 : 1 eluoidaan 7-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-8H-imidatso[1,5-a]tieno[2,3-f][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]diatsepiini. Tämä kiteytetään uudelleen etanolista. Saadaan 0,94 g puhdasta 7-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-8H-imidatso[1,5-a]tieno[2,3-f][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]diatsepiinia, jonka sulamispiste on 196 °C.

Vastaavalla tavalla saadaan:

13) 11.2. 7-(5-isopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-8H-imidatso[1,5-a]tieno[2,3-f][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]diatsepiini, sulamispiste 180 - 181 °C, 8H-imidatso[1,5-a]tieno[2,3-f][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]diatse-

piini-7-karboksamidioksiimista ja isovoihaposta (syklopropanikarboksyylihapon sijasta).

Esimerkki 14

14) 1. Liuotetaan 17,3 g 2-aminotiofeeni-3-karbonitriiliä 150 ml:aan dioksaania. Liuokseen lisätään 13,3 g klooriasetonitriiliä, seos jäähdytetään 2 °C:n lämpötilaan, siihen johdetaan 7 tunnin ajan kloorivetyä ja sitten sekoitetaan 15 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan tyhjössä. Jäännös lietetään 500 ml:aan vettä ja kiteet suodatetaan pois. Saadaan 26,2 g raakaa 4-kloori-2-(kloorimetyyli)tieno[2,3-d]pyrimidiinia. Se kiteytetään uudelleen heksaanista, jolloin saadaan puhdas tuote, jonka sulamispiste on 66 - 68 °C.

Vastaavalla tavalla kuin esimerkiksi 13 on kuvattu, saadaan:

14) 2. 5-(kloorimetyyli)tieno[3,2-e][1,2,4]triatso-
lo[4,3-c]pyrimidiini, sulamispiste yli 120 °C, 4-kloori-2-(kloorimetyyli)tieno[2,3-d]pyrimidiinista saattamalla se reagoimaan hydratsiinihydraatin ja sitten ortomuurahais-
happo-trietyyliesterin kanssa.

14) 3. 5H-tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[1,5-d]diatsepin-6(7H)-oni, sulamispiste 260 °C, 5-(kloorimetyyli)tieno[3,2-e][1,2,4]triatsolo[4,3-c]pyrimidiinista saattamalla se reagoimaan natriumhydroksidin kanssa vesipitoisessa dioksaanissa.

Vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 1 on kuvattu, saadaan:

14) 4. 8H-imidatso[1,5-a]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo-[1,5-d][1,4]diatsepiini-9-karboksyylihappo-terbutyyliesteri, sulamispiste 217 °C, 5H-tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]diatsepin-6(7H)-onista. Tämä muutetaan fosforioksikloridin ja N,N,4-trimetyylianiiliinin avulla kloroformissa 6-kloori-5H-tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[1,5-d]diatsepiiniksi, joka saatetaan reagoimaan

deprotonoidun isosyaanietikkahappo-tert-butyyliesterin kanssa;

14) 5. 8H-imidatso[1,5-a]tieno[3,2-f][1,2,4]-triatsolo-[1,5-d][1,4]diatsepiini-9-karboksyylihappo, sulamispiste 266 - 267 °C, 8H-imidatso[1,5-a]tieno[2,3-f]-[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]diatsepiini-9-karboksyylihappo-tert-butyyliesteristä saattamalla se reagoimaan trifluorietikkahapon kanssa.

14) 6. Suspensioon, jossa on 2,0 g 8H-imidatso[1,5-a]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]diatsepiini-9-karboksyylihappoa 100 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään 2,45 g 1,1'-karbonyylidi-imidatsolia. Seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 2 tunnin ajan, sitten siihen lisätään 1,7 g syklopropanikarboksamidioksiimia ja saatua seosta sekoitetaan 16 tunnin ajan 80 °C:n lämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan suurtyhjössä, jäännös liuotetaan 80 ml:aan etikkahappoa ja liuosta kuumennetaan 1,5 tunnin ajan 110 °C:n lämpötilassa. Liuos haihdutetaan tyhjössä. Jäännös sekoitetaan dikloorimetaaniin ja kyllästettyyn natriumvetykarbonaatin vesiliuokseen; vesipitoinen faasi uutetaan neljä kertaa dikloorimetaanilla. Dikloorimetaanuuhteista saatu jäännös liuotetaan etikkahappoetyyliesteriin ja sitten kromatografoidaan piihappogeelin avulla, jonka määrä on 200 g. Toivottu tuote (1,55 g) eluoidaan etikkahappoetyyliesterillä/etanolilla suhteessa 97 : 3 ja kiteytetään uudelleen etikkahappoetyyliesteristä. Saadaan 1,3 g 9-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol--5-yyli)-8H-imidatso[1,5-a]tieno[3,2-f][1,2,4]triatsolo-[1,5-d][1,4]diatsepiinia, jonka sulamispiste on 219 - 220 °C.

30 Esimerkki 15

15) 1.1. Kuumennetaan 10,0:aa g 4-kinolinolia 30 g:ssa hydratsiinihydraattia autoklaavissa 6 tunnin ajan 170 °C:n lämpötilassa. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos liuotetaan vesipitoiseen suolahappoon (liuoksen kokonaistilavuus noin 300 ml, pH-arvo noin 1). Sitten seos tehdään

emäksiseksi (pH-arvo noin 9) väkevän vesipitoisen ammoniakkiliuoksen avulla. Saostuneet kiteet suodatetaan pois ja kuivataan. Saadaan 8,0 g 2-(1H-pyratsol-3-yyli)-aniliinia, jonka sulamispiste on 122 - 123 °C.

5 Vastaavalla tavalla saadaan:

15) 1.2. 4-fluori-2-(1H-pyratsol-3-yyli)aniliini, sulamispiste 91 - 92 °C, 6-fluori-4-kinolinolista.

15) 2.1. Liuotetaan 8,6 g 2-(1H-pyratsol-3-yyli)-aniliinia 800 ml:aan tetrahydrofuraania. Liuokseen lisätään 75,3 g kaliumkarbonaattia, saatu seos jäädytetään 5 °C:n lämpötilaan ja siihen lisätään tipoittain 10 minuutin kuluessa liuos, jossa on 6,7 ml klooriasetyylikloridia 40 ml:ssa dietyylieetteriä. Seosta sekoitetaan 30 minuutin ajan 5 °C:n lämpötilassa ja sitten siihen lisätään vielä tipoittain liuos, jossa on 0,67 ml klooriasetyylikloridia 5 ml:ssa dietyylieetteriä. Seosta sekoitetaan taas 15 minuutin ajan ja sitten liukenematon osa suodatetaan pois. Suodos haihdutetaan tyhjössä. Jäännös jaetaan kyllästetyn natriumvetykarbonaatin vesiliuoksen ja dikloorimetaanin kesken. Vesipitoinen faasi uutetaan vielä useita kertoja dikloorimetaanilla. Orgaaniset uutteen kuivataan ja väkevöidään tyhjössä. Jäännös sekoitetaan 560 ml:aan 0,41 N suolahapon liuosta dioksaanissa ja seosta sekoitetaan 1 tunnin ajan 90 °C:n lämpötilassa. Liuos haihdutetaan tyhjössä ja jäännös jaetaan kyllästetyn natriumvetykarbonaatin vesiliuoksen ja dikloorimetaanin kesken. Dikloorime-taaniuute haihdutetaan tyhjössä. Saadaan 11,4 g 5-(kloorimetyyli)pyratsolo[1,5-c]kinatsoliinia. Kun tuote on kiteytetty uudelleen di-isopropyylieetteristä, sen sulamispiste on 135 - 136 °C.

Vastaavalla tavalla saadaan:

15) 2.2. 5-(kloorimetyyli)-9-fluoripyratsolo[1,5-c]kinatsoliini, sulamispiste 155 - 157 °C, 4-fluori-2-(1H-pyratsol-3-yyli)aniliinista.

15) 3.1. Liuos, jossa on 11,4 g 5-(kloorimetyyli)-pyratsolo[1,5-c]kinatsoliinia 160 ml:ssa dioksaania, lisätään tipoittain 15 minuutin kuluessa 0 - 5 °C:n lämpötilaan jäähdytettyyn seokseen, jossa on 130 ml 1 N natriumhydroksidin vesiliuosta ja 130 ml dioksaania. Jäähdytys poistetaan ja seosta sekoitetaan 2,5 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Sitten reaktioseos kaadetaan 600 ml:aan kylälästettyä natriumkloridin vesiliuosta ja saatu seos uuteetaan neljä kertaa dikloorimetaanilla. Dikloorimetaaniuutteen haihdutetaan tyhjössä. Jäännös (5,4 g) kiteytetään uudelleen dikloorimetaanista/dietyylieetteristä. Saadaan 4,15 g 5H-pyratsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-6(7H)-onia, jonka sulamispiste on 236 - 240 °C.

Vastaavalla tavalla saadaan:

15) 3.2. 10-fluori-5H-pyratsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-6(7H)-oni, sulamispiste 258 - 260 °C, 5-(kloorimetyyli)-9-fluoripyratsolo[1,5-c]kinatsoliinista.

15) 4.1. Liuotetaan 2,03 g isosyaanietikkahappoetyyliesteriä 85 ml:aan tetrahydrofuraania. Liuos jäähdytetään -15 °C:n lämpötilaan ja siihen lisätään 1,97 g kalium-tert-butylaattia. Seosta sekoitetaan vielä 1 tunnin ajan -10 °C:n lämpötilassa.

Toisaalta liuotetaan 2,8 g 5H-pyratsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-6(7H)-onia 70 ml:aan dimetyyliformamidia. Liuokseen lisätään -15 °C:n lämpötilassa 0,8 g noin 55-%:ista natriumhydridin dispersiota mineraaliöljyssä ja seosta sekoitetaan 1 tunnin ajan -10 °C:n lämpötilassa. Sitten liuos jäähdytetään -40 °C:n lämpötilaan, siihen lisätään tipoittain 3,8 ml difenyylifosforyylikloridia 10 minuutin kuluessa, saatua seosta sekoitetaan 30 minuutin ajan -40 °C:n lämpötilassa ja jäähdytetään sitten -60 °C:n lämpötilaan. Tässä lämpötilassa siihen lisätään etukäteen valmistettu isosyaanietikkahappoetyyliesteri-kaliumsuolan suspensio ja sitten jäähdytys poistetaan. Seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 2,5 tunnin ajan ja

siihen sekoitetaan sitten 0,55 ml etikkahappoa. Seos kaadetaan 1,25 l:aan kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta ja uutetaan kolme kertaa etikkahappoetyyliesterillä. Orgaaniset faasit pestään vielä sekä kyllästetyn natriumvetykarbonaatin että natriumkloridin vesiliuoksella ja haihdutetaan sitten tyhjöissä. Jäännös liuotetaan 300 ml:aan etikkahappoetyyliesteriä ja 300 ml:aan heksaania ja kromatografoidaan piihappogeelipylvään avulla. Heksaanilla/etikkahappoetyyliesterillä suhteessa 1 : 1 eluoidaan ensin muuttumaton lähtöaine (0,41 g) ja sivutuotteet. Haluttu tuote uutetaan heksaanilla/etikkahappoetyyliesterillä suhteessa 3 : 7 ja 1 : 9. Kun tuote kiteytetään uudelleen etikkahappoetyyliesteristä/di-isopropyylietteristä/dietyylietteristä, saadaan 2,95 g 9H-imidatso[1,5-a]pyratsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-8-karboksyylihappoetyyliesteriä, jonka sulamispiste on 180 - 182 °C.

Vastaavalla tavalla saadaan:

15) 4.2. 2-fluori-9H-imidatso[1,5-a]pyratsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-8-karboksyylihappoetyyliesteri, sulamispiste 213 - 215 °C, 10-fluori-5H-pyratsolo[1,5-d]-[1,4]bentsodiatsepin-6(7H)-onista.

15) 5.1. Suspendoidaan 2,9 g 9H-imidatso[1,5-a]pyratsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-8-karboksyylihappoetyyliesteriä 250 ml:aan etanolia. Suspensioon lisätään liuos, jossa on 1,0 g kaliumhydroksidia 25 ml:ssa vettä, ja seosta kuumennetaan 45 minuutin ajan 80 °C:n lämpötilassa. Liuos haihdutetaan tyhjöissä, jäännös liuotetaan 100 ml:aan vettä ja liuokseen sekoitetaan 20 ml 1 N suolahappoa. Seosta sekoitetaan 1 tunnin ajan jäähauteessa ja sitten kiteet suodatetaan pois. Kuivaamisen jälkeen saadaan 2,5 g 9H-imidatso[1,5-a]pyratsolo-[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-8-karboksyylihappoa, jonka sulamispiste on 256 - 257 °C (hajoaminen).

Vastaavalla tavalla saadaan:

15) 5.2. 2-fluori-9H-imidatso[1,5-a]pyratsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-8-karboksyylihappo, sulamispiste 258 - 260 °C, 2-fluori-9H-imidatso[1,5-a]pyratsolo[1,5-d]-
5 [1,4]bentsodiatsepiini-8-karboksyylihappoetyyliesteristä.

15) 6.1. Liuokseen, jossa on 2,5 g 9H-imidatso[1,5-a]pyratsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-8-karboksyylihappoa 30 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään 3,0 g 1,1'-karbonyylidi-imidatsolia. Seosta sekoitetaan 4 tunnin ajan
10 huoneenlämpötilassa. Sitten seokseen lisätään 2,1 g syklopropanikarboksamidioksimidia ja saatua seosta sekoitetaan 20 tunnin ajan 80 °C:n lämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan suurtyhjössä. Jäännös liuotetaan 50 ml:aan etikkahappoa ja liuosta kuumennetaan 2,5 tunnin ajan
15 110 °C:n lämpötilassa. Liuos haihdutetaan tyhjössä ja jäännös jaetaan etikkahappoetyyliesterin ja kyllästetyn natriumvetykarbonaatin vesiliuoksen kesken. Vesipitoinen faasi uutetaan kolme kertaa etikkahappoetyyliesterillä, orgaaniset uutteet pestään kerran sekä kyllästetyllä natriumvetykarbonaatin että natriumkloridin vesiliuoksella ja väkevöidään tyhjössä. Jäännös (2,6 g) kiteytetään uudelleen etikkahappoetyyliesteristä ja etanolista. Saadaan
20 2,15 g 8-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-imidatso[1,5-a]pyratsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinia, jonka sulamispiste on 208 - 210 °C.
25

Vastaavalla tavalla saadaan:

15) 6.2. 8-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-2-fluori-9H-imidatso[1,5-a]pyratsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, jonka sulamispiste on 217 - 218 °C, 2-fluori-9H-imidatso[1,5-a]pyratsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-8-karboksyylihapposta.
30

Esimerkki 16

16) 1.1. Suspensioon, jossa on 4,0 g 9H-imidatso[1,5-a]pyratsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-8-karboksyylihappoa 35 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään 4,8 g
35

1,1'-karbonyylidi-imidatsolia. Tätä seosta sekoitetaan 3 tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja sitten siihen lisätään 150 ml väkevää ammoniakkin vesiliuosta ja 300 ml vettä. Seosta sekoitetaan 1 tunnin ajan 5 °C:n lämpötilassa, min-
 5 kä jälkeen muodostunut sakka suodatetaan pois, pestään vedellä ja kuivataan tyhjössä. Saadaan 4,0 g 9H-imidatso[1,5-a]pyratsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-8-karboksamidia, jonka sulamispiste on 316 - 320 °C.

Vastaavalla tavalla saadaan:

10 16) 1.2. 2-fluori-9H-imidatso[1,5-a]pyratsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-8-karboksamidi, sulamispiste 342 - 344 °C, 2-fluori-9H-imidatso[1,5-a]pyratsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-8-karboksylihaposta.

15 16) 2.1. Suspensioon, jossa on 3,9 g 9H-imidatso[1,5-a]pyratsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-8-karboksamidia 80 ml:ssa dimetyyliformamidia ja 10 ml:ssa pyridiinia, lisätään 4,3 ml trifluorietikkahapoonhydridiä 15 °C:n lämpötilassa ja sitten seosta sekoitetaan 16 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan seokseen, jossa on 1 l kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta ja 400 ml etikkahapoehtyyliesteriä. Saatu seos uutetaan vielä kerran etikkahapoehtyyliesterillä. Or-
 20 gaaniset uutteet pestään kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan tyhjössä. Jäänös kiteytetään uudelleen etikkahapoehtyyliesteristä ja dietyylieetteristä. Saadaan 3,15 g 9H-imidatso[1,5-a]pyratsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-8-karbonitriiliä, jonka sulamispiste on 248 - 250 °C.

Vastaavalla tavalla saadaan:

30 16) 2.2. 2-fluori-9H-imidatso[1,5-a]pyratsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-8-karbonitriili, sulamispiste 261 - 262 °C, 2-fluori-9H-imidatso[1,5-a]pyratsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-8-karboksamidista.

35 16) 3.1. Suspensioon, jossa on 3,0 g 9H-imidatso[1,5-a]pyratsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-8-kar-

bonitriiliä 56 ml:ssa etanolia, lisätään ensin 1,04 g hydroksyyliamiinihydrokloridia, sitten liuos, jossa on 1,32 g natriumvetykarbonaattia 16 ml:ssa vettä. Saatua seosta sekoitetaan 1,25 tunnin ajan 80 °C:n lämpötilassa. Se
 5 jäädytetään ja siihen lisätään 40 ml vettä. Sitten 15 minuutin kuluttua muodostunut sakka suodatetaan pois. Sadaan 2,6 g 9H-imidatso[1,5-a]pyratsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-8-karboksamidioksiimia. Haihduttamalla suodos ja kiteyttämällä jäännös uudelleen etanolista/vedestä saa-
 10 daan vielä 0,4 g tätä yhdistettä.

Vastaavalla tavalla saadaan:

16) 3.2. 2-fluori-9H-imidatso[1,5-a]pyratsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-8-karboksamidioksiimi 2-fluori-9H-imidatso[1,5-a]pyratsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-
 15 8-karbonitriilistä.

16) 4.1. Liuotetaan 1,3 ml syklopropanikarboksyylihappoa 100 ml:aan dimetyyliformamidia ja liuokseen sekoitetaan 2,6 g 1,1'-karbonyyliidi-imidatsolia. Seosta sekoitetaan 3 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, sitten siihen
 20 lisätään 3,0 g 9H-imidatso[1,5-a]pyratsolo[1,5-d][1,4]-bentsodiatsepiini-8-karboksamidioksiimia ja saatua seosta sekoitetaan 18 tunnin ajan 80 °C:n lämpötilassa. Seos haihdutetaan tyhjiössä. Jäännös liuotetaan 25 ml:aan syklopropanikarboksyylihappoa ja liuosta kuumennetaan 3 tun-
 25 nin ajan 130 °C:n lämpötilassa. Liuos haihdutetaan suurtyhjiössä. Jäännös jaetaan dikloorimetaanin ja kyllästetyn natriumvetykarbonaatin vesiliuoksen kesken. Vesipitoinen faasi uutetaan vielä kaksi kertaa dikloorimetaanilla. Orgaaniset uutteet haihdutetaan ja jäännös kromatografoidaan
 30 piihappogeelin avulla, jonka määrä on 300 g. Dikloorimeetaanilla/etanolilla suhteessa 99 : 1 eluoidaan 2,65 g raakaa 8-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-9H-imidatso[1,5-a]pyratsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinia. Tämä kiteytetään uudelleen etikkahappoetyyliesteristä. Sadaan
 35 2,1 g puhdasta 8-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-

yyli)-9H-imidatso[1,5-a]pyratsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinia, jonka sulamispiste on 207 - 209 °C.

Vastaavalla tavalla saadaan:

16) 4.2. 8-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-2-fluori-9H-imidatso[1,5-a]pyratsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 200 - 202 °C, 2-fluori-9H-imidatso[1,5-a]pyratsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-8-karboksamidioksiimista.

Esimerkki 17

10 17) 1. Sekoitetaan 84,6:tta g 2H-tieno[3,2-d][1,3]-oksatsin-2,4[1H]-dionia ja 192,3:a g N-(2,4-dimetoksibentsyyli)glysiiniä 450 ml:ssa dimetyyliformamidia ja 150 ml:ssa vettä 5 päivän ajan 50 °C:n lämpötilassa. Liuotin haihdutetaan pois tyhjössä ja jäännös liuotetaan 600
15 ml:aan etikkahappoa. Reaktioseosta kuumennetaan 2 tunnin ajan palautusjäähdytyslämpötilassa ja sitten haihdutetaan tyhjössä. Jäännös kiehausutetaan 1 l:ssa dikloorimetaania. Muodostuneet kiteet suodatetaan pois ja liuotetaan kuumaan dimetyyliformamidiin. Lisätään vettä, kunnes kiteytyminen
20 alkaa. Saadaan 72,5 g 7-(2,4-dimetoksibentsyyli)-6,7-dihydro-5H-tieno[3,2-e][1,4]diatsepin-5,8-dionia.

17) 2. Suspendoidaan 89,2 g 7-(2,4-dimetoksibentsyyli)-6,7-dihydro-5H-tieno[3,2-e][1,4]diatsepin-5,8-dionia 350 ml:aan 1,2-dikloorietaania ja 295 ml:aan
25 N,N,4-trimetyyllianiliinia ja saatu suspensio kuumennetaan palautusjäähdytyslämpötilaan ja sitten siihen lisätään tipoitain 46 ml fosforioksidikloridia. Tummaa reaktioliuosta kuumennetaan 1 tunnin ajan palautusjäähdytyslämpötilassa, se jäähdytetään huoneenlämpötilaan ja kaadetaan varovaisesti seokseen, jossa on 240 g natriumvetykarbonaattia
30 ja 700 ml vettä. Vesipitoinen faasi erotetaan ja uutetaan dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään vedellä, kuivataan (magnesiumsulfaatti) ja väkevöidään tyhjössä. Näin saadaan imiinikloridiliuos I.

Toisaalta liuotetaan 48.4 g kalium-tert-butylaattia 190 ml:aan dimetyyliformamidia ja saatuun liuokseen lisätään tipoittain -30 - -20 °C:n lämpötilassa 46 ml isosyaanietikkahappoetyyliesteriä. Saatua liuosta sekoitetaan 5 0,5 tunnin ajan -30 - -20 °C:n lämpötilassa. Sitten siihen lisätään tipoittain -20 - -10 °C:n lämpötilassa imiinikloridiliuos I. Reaktioseos lämmitetään huoneenlämpötilaan, se neutraloidaan 30 ml:lla etikkahappoa ja kaadetaan 700 ml:aan vettä. Saatua seos uutetaan useita kertoja dikloorimetaanilla. 10 Orgaaniset faasit kuivataan ja haihdutetaan tyhjöissä. Kiinteä jäännös kiteytetään uudelleen etikkahappoetyyliesteristä. Saadaan 73,2 g 5-(2,4-dimetoksibentsyyli)-5,6-dihydro-6-okso-4H-imidatso[1,5-a]tieno[2,3-f]-[1,4]diatsepiini-3-karboksyliihappoetyyliesteriä, jonka 15 sulamispiste on 168 °C.

17) 3. Kuumennetaan 3,6 g 5-(2,4-dimetoksibentsyyli)-5,6-dihydro-6-okso-4H-imidatso[1,5-a]tieno[2,3-f]-[1,4]diatsepiini-3-karboksyliihappoetyyliesteriä 12,5 ml:ssa trifluorietikkahappoa 2 tunnin ajan palautusjäähdytyslämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan sitten tyhjöissä ja jäännös jaetaan dikloorimetaanin ja veden kesken. Neuraloidaan lisäämällä natriumvetykarbonaattia. Saatua emulsiota suodatetaan dikaliitin läpi ja dikaliitti pestään dikloorimetaanilla. Suodoksen faasit erotetaan ja vesipitoinen faasi uutetaan vielä dikloorimetaanilla. Yhdistetyt 25 orgaaniset uutteet kuivataan ja haihdutetaan tyhjöissä. Jäännös kiehautetaan etikkahappoetyyliesterissä, saadut kiteet suodatetaan pois. Saadaan 1,6 g 5,6-dihydro-6-okso-4H-imidatso[1,5-a]tieno[2,3-f][1,4]diatsepiini-3-karboksyliihappoetyyliesteriä, jonka sulamispiste on 263 - 264 °C. 30

17) 4. Suspendoidaan 24,07 g 5,6-dihydro-6-okso-4H-imidatso[1,5-a]tieno[2,3-f][1,4]diatsepiini-3-karboksyliihappoetyyliesteriä 260 ml:aan toluolia ja saatuun 35 suspensioon sekoitetaan 22,73 g Lawesson-reagenssia. Seos-

ta kuumennetaan 1,25 tunnin ajan palautusjäähdytyslämpötilassa, sitten se jäähdytetään ja suodatetaan. Suodatinkakku kuivataan. Saadaan 21,78 g 5,6-dihydro-6-tiokso-4H-imidatso[1,5-a]tieno[2,3-f][1,4]diatsepiini-3-karboksyylihap-

5 poetyyliesteri ä.

17) 5. Saattamalla 5,6-dihydro-6-tiokso-4H-imidatso[1,5-a]tieno[2,3-f][1,4]diatsepiini-3-karboksyylihap-poetyyliesteri reagoimaan aminoasetaldehydidimetyyliasetaa-

10 lin kanssa, vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 5 on kuvattu, saadaan 6-[(2,2-dimetoksietyyli)amino]-4H-imidatso[1,5-a]tieno[2,3-f][1,4]diatsepiini-3-karboksyylihap-poetyyliesteri, jonka sulamispiste on 134 °C.

17) 6. Kuumentamalla 6-[(2,2-dimetoksietyyli)amino]-4H-imidatso[1,5-a]tieno[2,3-f][1,4]diatsepiini-3-

15 karboksyylihap-poetyyliesteriä etikkahapossa 1,5 tunnin ajan, vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 5 on kuvattu, saadaan 8H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]tieno[2,3-f][1,4]diatsepiini-7-karboksyylihap-poetyyliesteri, jonka sulamispiste on 203 - 204 °C.

17) 7. Hydrolysoimalla 8H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]tieno[2,3-f][1,4]diatsepiini-7-karboksyylihap-poetyyliesteri kaliumhydroksidin avulla etanolissa/vedessä, samalla tavoin kuin esimerkissä 5 on kuvattu, saadaan 8H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]tieno[2,3-f][1,4]diatsepiini-7-karbok-

25 syylihappo, jonka sulamispiste on 225 - 227 °C.

17) 8. Saattamalla 8H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]tieno[2,3-f][1,4]diatsepiini-7-karboksyylihapporeagoimaan 1,1'-karbonyylidi-imidatsolin kanssa, sitten syklopropaanihapoamidioksiimin kanssa ja lopuksi kuumentamalla etik-

30 kahapossa, vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 6 on kuvattu, saadaan 7-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-8H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]tieno[2,3-f][1,4]diatsepiini, jonka sulamispiste on 231 - 233 °C.

Esimerkki 18

18) 1. Liuos, jossa on 12,0 g (0,08 mmol) 3-syklopropyyli-5-(isosyaanimetyyli)-1,2,4-oksadiatsolia (valmistettu 11.11.1986 päivätyn US-patentin 4 622 320 mukaan)

5 0,1 ml:ssa dimetyyliformamidia, sekoitetaan liuoksen kanssa, jossa on 0,24 mmol 6-kloori-10-fluori-5H-triatsolo-[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinia ja N,N,4-trimetyylianiilina dimetyyliformamidissa (valmistettu esimerkin 1) 5.1 mukaan). Seokseen lisätään -20 °C:n lämpötilassa 4,5 mg

10 50-%:ista natriumhydridin dispersiota mineraaliöljyssä. Seosta sekoitetaan 45 minuutin ajan tässä lämpötilassa ja sitten siihen lisätään vielä 0,5 mg natriumhydridisuspensiota. Lämpötilan annetaan nousta 30 minuutin kuluessa -9 °C:seen ja seokseen sekoitetaan 1 ml kyllästettyä natriumkloridiliuosta ja 0,012 ml etikkahappoetyyliesteriä.

15 Seos uutetaan sitten kolme kertaa kulloinkin 10 ml:lla dikloorimetaania, orgaaniset uutteen yhdistetään ja pestään kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten vedellä ja kuivataan ne. Orgaaniset faasit haihdutetaan ja puhdistetaan suuren erotuskyvyn nestekromatografian (HPLC) avulla käyttäen piihappogeeliä. Eluoidaan heksaanilla/etikkaesterillä suhteessa 5 : 1 - 5 : 6. Saadaan 37,4 mg esipuhdistettua tuotetta, joka vielä puhdistetaan HPLC:n avulla. Saadaan 19,3 mg puhdasta 10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-3-fluori-9H-imidatso-

20 [1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d]-[1,4]bentsodiatsepiinia.

25

Vastaavalla tavalla saadaan:

18) 2. 10-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d]-

30 [1,4]bentsodiatsepiini 6-kloori-10-fluori-5H-triatsolo-[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinista ja 5-syklopropyyli-3-(isosyanometyyli)-1,2,4-oksadiatsolistista (valmistettu 21.10.1987 päivätyn EP-patenttihakemuksen 241 682 mukaan tai 11.11.1986 päivätyn US-patentin 4 622 320 mukaan)

Esimerkki 19

19) 1. Liuotetaan 91,4 g 2-amino-5-metyyllibentsoehappometyyliesteriä ja 23,4 ml klooriasetonitriiliä 1,0 l:aan absoluuttista dioksaania ja liuos jäädytetään 10 °C:n lämpötilaan. Sitten liuokseen johdetaan 8 tunnin ajan kloorivedyn heikko virta 5 - 15 °C:n lämpötilassa. Sitten 4 tunnin kulutta liuokseen lisätään vielä 23,4 ml klooriasetonitriiliä. Seosta sekoitetaan edelleen 18 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Suspensio haihdutetaan sitten tyhjässä. Kiteinen jäännös suspendoidaan 2,5 l:aan jäätä/vettä, suspension pH asetetaan noin 100 ml:n avulla 25-%:ista ammoniakkia arvoon 8 - 9, sitä sekoitetaan 1 tunnin ajan 5 °C:n lämpötilassa ja suodatetaan sitten. Kiteet pestään vedellä ja kuivataan tyhjässä. Saadaan 114,1 g 2-kloorimetyyli-6-metyyli-3H-kinatsolin-4-onia, jonka sulamispiste on 263 - 265 °C.

19) 2. Liuotetaan 114,1 g 2-kloorimetyyli-6-metyyli-3H-kinatsolin-4-onia 1,1 l:aan kloroformia ja 120 ml:aan N,N,4-trimetyyllianiliinia, liuokseen sekoitetaan 53 ml fosforioksikloridia ja saatua seosta kuumennetaan 20 tunnin ajan palautusjäädytyslämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan tyhjässä. Jäännös liuotetaan 1,0 l:aan etikkahappometyyliesteriä ja pestään peräjälkeen 2 N suolahapolla, vedellä, kyllästetyllä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella. Orgaaniset uutteet väkevöidään tyhjässä noin 0,5 l:n tilavuuteen. Saadun tuotteen annetaan kiteytyä yön yli -25 °C:n lämpötilassa. Kideliete suodatetaan, kiteet pestään etikkahappometyyliesterillä (-25 °C) ja kuivataan tyhjässä. Saadaan 89,9 g 4-kloori-2-(kloorimetyyli)-6-metyylikinatsoliinia, jonka sulamispiste on 111 - 112 °C. Emäliuoksesta voidaan saada vielä 11,1 g 4-kloori-2-(kloorimetyyli)-6-metyylikinatsoliinia, jonka sulamispiste on 114 - 116 °C.

19) 3. Liuotetaan 63,5 g 4-kloori-2-(kloorimetyyli)-6-metyylikinatsoliinia 630 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania huoneenlämpötilassa ja sitten liuos jäädytetään 10 °C:n lämpötilaan. Siihen lisätään tipoittain
 5 27,2 ml hydratsiinihydraattia 8 minuutin kuluessa, jolloin muodostuu liuos ja lämpötila nousee 15 °C:seen. Saatua reaktioseosta sekoitetaan 4 tunnin ajan 5 - 15 °C:n lämpötilassa ja sitten se kaadetaan liuokseen, jossa on 40 g natriumvetykarbonaattia 5 l:ssa vettä. Saatu seos uutetaan
 10 viisi kertaa kulloinkin 1,5 l:lla dikloorimetaania. Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestään vedellä, kuivataan ja väkevöidään tyhjässä 0,5 l:n tilavuuteen ($T < 40\text{ °C}$). Lisätään 0,5 l etikkahappoetyyliesteriä ja dikloorimetaani haihdutetaan tyhjässä täydellisesti pois, jolloin tuote
 15 kiteytyy. Tuote jätetään seisomaan yön yli -25 °C:n lämpötilaan ja kiteet suodatetaan pois, pestään dietyylieetterillä ja kuivataan tyhjässä huoneenlämpötilassa. Saadaan 38 g 2-(kloorimetyyli)-4-hydratsino-6-metyylikinatsoliinia, jonka sulamispiste on yli 140 °C (hajoaminen).

20 19) 4. Kuumennetaan 58,2 g 2-(kloorimetyyli)-4-hydratsino-6-metyylikinatsoliinia 870 ml:ssa ortomuurahais-happotrietyyliesteriä 100 °C:n lämpötilaan esikuumennetussa öljyhauteessa sekoittaen palautusjäähdytyslämpötilaan ja sekoitetaan edelleen tässä lämpötilassa (hauteen lämpötila 140 - 145 °C) 0,5 tunnin ajan. Kuumentamisen aikana
 25 noin 40 ml etanolista tislautuu pois. Sen jälkeen tuote väkevöidään tyhjässä noin 150 ml:n tilavuuteen. Siihen lisätään sitten 150 ml dietyylieetteriä, saatu seos jäädytetään 0 - 5 °C:n lämpötilaan ja kiteet suodatetaan
 30 pois. Tuote pestään etanolilla/dietyylieetterillä suhteessa 1 : 2 ja dietyylieetterillä ja kuivataan tyhjässä. Saadaan 55,1 g raakaa 5-(kloorimetyyli)-9-metyyli-1,2,4-triatsolo[4,3-c]kinatsoliinia, jonka sulamispiste on 175 °C.

35 19) 5. Suspendoidaan 62,1 g 5-(kloorimetyyli)-9-metyyli-1,2,4-triatsolo[4,3-c]kinatsoliinia 1,1 l:aan di-

oksaania ja saatu suspensio jäädytetään 8 °C:n lämpötilaan. Siihen lisätään tipoittain 10 minuutin kuluessa 7 - 10 °C:n lämpötilassa 320 ml 1 N natriumhydroksidiliuosta. Saatua seosta sekoitetaan 24 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Sitten reaktioseos tehdään heikosti happamaksi (pH-arvo 5 - 6) 2 N suolahapon avulla ja väkevöidään tyhjässä. Jäännös liuotetaan dikloorimetaaniin ja pestään natriumkloridiliuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan, siitä poistetaan väri norit-hiilen avulla, se suodatetaan kirkkaaksi ja väkevöidään tyhjässä noin 400 ml:n tilavuuteen. Lisätään 400 ml etikkahappoetyyliesteriä, minkä jälkeen tuote väkevöidään jälleen noin 200 ml:n tilavuuteen. Kideliäteen annetaan seistä yön yli -25 °C:n lämpötilassa ja sitten kiteet suodatetaan pois. Kuivataan tyhjässä, minkä jälkeen saadaan 35,5 g 10-metyyli-5H-[1,2,4]-triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-6(7H)-onia, jonka sulamispiste on 206 - 208 °C.

19) 6. Suspendoidaan 34,5 g 10-metyyli-5H-[1,2,4]-triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-6(7H)-onia 0,8 l:aan kloroformia ja 50 ml:aan N,N,4-trimetyylianiiliinia. Saatuu suspensioon lisätään 19,2 ml fosforioksidikloridia ja seosta sekoitetaan 20 tunnin ajan palautusjäähdytyslämpötilassa. Jäädytetty reaktioseos kaadetaan 1 l:aan kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta ja saatua seosta sekoitetaan voimakkaasti 0,5 tunnin ajan. Vesipitoinen faasi erotetaan ja uutetaan vielä 2 kertaa kulloinkin 0,5 l:lla kloroformia. Yhdistetyt kloroformiuutteet kuivataan ja haihdutetaan tyhjässä. Jäännös (300 ml) koostuu 6-kloori-10-metyyli-5H-[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinin ja N,N,4-trimetyylianiiliinin seoksesta.

Liuos, jossa on 21,7 g kalium-tert-butylaattia 100 ml:ssa dimetyyliformamidia, jäädytetään -50 °C:n lämpötilaan. Siihen lisätään tipoittain 21,0 ml isosyaanietikkahappoetyyliesteriä 8 minuutin kuluessa -50 - -35 °C:n lämpötilassa. Sen jälkeen seos jäädytetään -50 °C:n lämpöti-

laan ja siihen lisätään tipoittain liuos, jossa on 6-kloori-10-metyyli-5H-[1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiats-epiinia ja N,N,4-trimetyylianiiliinia, jolloin lämpötila nousee -15 °C:seen. Reaktioseosta sekoitetaan vielä 1 tun-
 5 nin ajan huoneenlämpötilassa ja sitten se kaadetaan 1 l:aan kyllästettyä natriumkloridin vesiliuosta. Saatu seos uutetaan neljä kertaa kloroformilla. Orgaaniset uutteen väkevöidään tyhjässä 300 ml:n tilavuuteen. Tämä liuos lai-
 mennetaan etikkahappoetyyliesterillä ja jälleen väkevöi-
 10 dään tyhjässä 200 ml:n tilavuuteen. Haluttu tuote kitey-
 tyy. Tuotteen annetaan seistä yön yli -25 °C:n lämpöti-
 lassa ja sitten kiteet suodatetaan pois. Saadaan 36,8 g 3-
 metyyli-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]-
 bentsodiatsepiini-10-karboksyylihappoetyyliesteriä, jonka
 15 sulamispiste on 204 - 206 °C.

19) 7. Kuumennetaan 35,6 g 3-metyyli-9H-imidat-
 so[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-
 karboksyylihappoetyyliesteriä seoksessa, jossa on 9,7 g
 kaliumhydroksidia, 180 ml vettä ja 1,5 l etanolia, 3 tun-
 20 nin ajan 80 °C:n lämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan
 tyhjässä. Jäännös liuotetaan 2 l:aan vettä ja liuoksen pH
 säädetään arvoon 2 suolahapon avulla. Seoksen annetaan
 seistä muutamia tunteja ja sitten muodostuneet kiteet suo-
 datetaan pois. Kiteet kuivataan tyhjässä, jolloin saadaan
 25 0,0 g 3-metyyli-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d]-
 [1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihappoa, jonka sula-
 mispiste on 281 - 282 °C (hajoaminen).

19) 8. 1. Suspendoidaan 3,0 g 3-metyyli-9H-imidat-
 so[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-
 30 karboksyylihappoa 60 ml:aan dimetyyliformamidia. Saatuun
 suspensioon lisätään 2,1 g 1,1'-karbonyylidi-imidatsolia
 ja seosta sekoitetaan 3 tunnin ajan huoneenlämpötilassa.
 Sitten reaktioseokseen lisätään 1,5 g syklopropanikar-
 boksamidiodioksiimia ja sekoitetaan 2 tunnin ajan 90 °C:n
 35 lämpötilassa. Reaktioseos väkevöidään tyhjässä ja jäännös-

tä sekoitetaan 30 ml:ssa etikkahappoa 3 tunnin ajan 100 °C:n lämpötilassa. Saatu seos haihdutetaan tyhjössä, jäännös jaetaan kloroformin ja kyllästetyn natriumvetykarbonaatin vesiliuoksen kesken. Kloroformiuute kuivataan ja kromatografoidaan piihappogeelin avulla. Kloroformilla/etikkahappoetyyliesterillä suhteessa 9 : 1 eluoidaan 3,3 g raakaa 10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-3-metyyli-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d]-[1,4]bentsodiatsepiinia. Se kiteytetään uudelleen etikkahappoetyyliesteristä, jolloin saadaan 2,8 g puhdasta 10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-3-metyyli-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinia, jonka sulamispiste on 236 - 237 °C.

Vastaavalla tavalla saadaan:

19) 8.2. 10-(3-bentsyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-3-metyyli-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini, sulamispiste 188 - 189 °C, 3-metyyli-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylimhaposta ja 2-fenyyliaasetamidioksimista.

Esimerkki 20

20) 1. Suspensioon, jossa on 43 g 5-bromi-2H-1,3-bentsoksatsin-2,4(1H)-dionia 190 ml:ssa formamidia, johdetaan 15 - 25 °C:n lämpötilassa kaasumaista ammoniakkia. Tällöin syntyy liuos. Liuosta sekoitetaan 3 tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja sitten ylimääräinen ammoniakki poistetaan johtamalla liuoksen läpi typpeä. Liuosta sekoitetaan sitten 15 tunnin ajan 175 °C:n lämpötilassa. Reaktioliuos jäähdytetään sitten ja siihen lisätään sekoittaen 250 ml vettä. Kiteet suodatetaan pois, pestään vedellä ja kuivataan tyhjössä. Saadaan 26 g 5-bromi-3H-kinatsolin-4-onia, jonka sulamispiste on 239 - 240 °C.

Suodoksesta on mahdollista saada tislaamalla vesi pois, vielä kuumentamalla jäljelle jäävää formamidiliuosta 15 tunnin ajan 175 °C:n lämpötilassa, työskennellen kuten

edellä on kuvattu, edelleen 7,2 g 5-bromi-3H-kinatsolin-4-onia.

20) 2. Suspendoidaan 33 g 5-bromi-3H-kinatsolin-4-onia 1,2 l:aan kloroformia. Saatuun suspensioon lisätään
 5 106 ml N,N,4-trimetyylianiiliinia ja 41 ml fosforioksikloridia ja saatua seosta sekoitetaan 16 tunnin ajan palautusjäähdytyslämpötilassa. Jäähdytetty reaktioliuos kaadetaan 5 l:aan kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta. Sekoitetaan 30 minuutin ajan, minkä jälkeen orgaaninen faasi erotetaan ja vesipitoinen faasi uutetaan
 10 dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan natriumsulfaatin päällä ja sitten kromatografoidaan pylvään läpi, jossa on 2 kg piihappogeeliä. Ensin eluoidaan dikloorimetaanilla ja dikloorimetaanilla/etikkahappoetyyliesterillä suhteessa 98 : 2 N,N,4-trimetyylianiiliini.
 15 Sitten eluoidaan dikloorimetaanilla/etikkahappoetyyliesterillä suhteessa 96 : 4 29,0 g 5-bromi-4-kloorikinatsoliinia, jonka sulamispiste on 124 - 126 °C.

20) 3. Liuokseen, jossa on 5,63 g 5-bromi-4-kloorikinatsoliinia 300 ml:ssa tetrahydrofuraania, sekoitetaan
 20 10,5 g natriumvetykarbonaattia ja 5,76 g 2-bromimetyyliamiinia ja saatua seosta sekoitetaan 66 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan tyhjössä ja jäännöstä sekoitetaan 300 ml:aan vettä. Kiteet suodatetaan
 25 pois, pestään vedellä ja kuivataan tyhjössä. Saadaan 5,7 g 10-bromi-2,3-dihydroimidatso[1,2-c]kinatsoliinia, jonka sulamispiste on 177 - 179 °C.

20) 4. Reaktioastiassa, joka on varustettu veden-erottimella, lisätään lämpimään liuokseen, jossa on 22 g
 30 10-bromi-2,3-dihydroimidatso[1,2-c]kinatsoliinia 2 l bentseeniä, 242 g mangaanidioksidia. Seosta kuumennetaan 15 tunnin ajan palautusjäähdytyslämpötilassa. Sitten seokseen lisätään vielä 8 g mangaanidioksidia ja saatua seosta kuumennetaan vielä 1 tunnin ajan palautusjäähdytyslämpötilassa.
 35 Kuuma reaktioseos suodatetaan dikaliitin läpi. Suoda-

tinkakku pestään 1 l:lla kuumaa bentseeniä, sitten se kie-
hautetaan vielä 1,5 l:ssa dikloorimetaania/etanolia suh-
teessa 199 : 1 ja suodatetaan jälleen. Suodatetut liuokset
väkevöidään tyhjössä noin 1,5 l:n tilavuuteen. Tällöin
5 kiteytyy sivutuote, joka suodatetaan pois (1,65 g). Suodos
kromatogafoidaan pylvään läpi, jossa on 2 kg piihap-
pogeeliä. Dikloorimetaanilla/etanolilla suhteessa 99 : 1
eluoidaan yhteensä 12,0 g toivottua tuotetta. Tuote kitey-
tetään uudelleen etikkahappoetyyliesteristä, jolloin saa-
10 daan 11,7 g 10-bromi-imidatso[1,2-c]kinatsoliinia, jonka
sulamispiste on 215 - 216 °C.

20) 5. Sekoitetaan 11,6:tta g 5,10-bromi-imidat-
so[1,2-c]kinatsoliinia 170 ml:ssa 6 N suolahappoa 6,5 tun-
nin ajan 90 °C:n lämpötilassa ja sitten seos jäähdytetään
15 jäähauteessa. Reaktioliuos kaadetaan seokseen, jossa on 30
ml 25-%:ista vesipitoista ammoniakkia ja 50 g jäätä, ja
saatua seosta sekoitetaan 10 minuutin ajan. Kiteet suoda-
tetaan pois, pestään vedellä ja kuivataan tyhjössä. Saa-
daan 9,85 g 3-bromi-2-(1H-2-imidatsolyyli)aniliinia. Vesi-
20 pitoinen faasi kyllästetään natriumkloridilla ja uutetaan
kolme kertaa kloroformilla. Orgaaniset uutteen haih-
dutetaan tyhjössä, minkä jälkeen saadaan vielä 1,52 g 3-
bromi-2-(1H-2-imidatsolyyli)aniliinia. Aine voidaan kiteyt-
tää uudelleen vedestä. Sulamispiste 164 - 165 °C.

25 20) 6. Liuokseen, jossa on 6,0 g 3-bromi-2-(1H-2-
imidatsolyyli)aniliinia 150 ml:ssa dioksaania ja 6,1
ml:ssa pyridiinia, lisätään tipoittain 15 minuutin kulues-
sa 5 °C:n lämpötilassa liuos, jossa on 2,4 ml kloori-
asetyylikloridia 10 ml:ssa dietyylieetteriä. Seosta sekoi-
30 tetaan 10 minuutin ajan 5 °C:n lämpötilassa ja siihen li-
sätään vielä tipoittain liuos, jossa on 0,25 ml klooriase-
tyylikloridia 5 ml:ssa dietyylieetteriä. Seosta sekoite-
taan taas 30 minuutin ajan 10 - 12 °C:n lämpötilassa ja
sitten siihen lisätään 5 minuutin kuluessa seos, jossa on
35 75 ml 1 N natriumhydroksidin vesiliuosta ja 150 ml diok-

saania. Seosta sekoitetaan 45 minuutin ajan huoneenlämpö-
 tilassa ja sitten se kaadetaan 1 l:aan vettä. Seos uute-
 taan neljä kertaa kloroformilla. Kloroformiuutteet haih-
 dutetaan tyhjössä. Öljymäinen jäännös kiteytetään dikloo-
 rimetaanista/dietyylietteristä. Saadaan 0,99 g 11-bromi-
 5H-imidatso[1,2-d][1,4]bentsodiatsepin-6(7H)-onia, jonka
 sulamispiste on 234 - 235 °C. Vesipitoinen faasi haih-
 dutetaan tyhjössä. Jäännöstä sekoitetaan useita kertoja
 etanolissa ja toluolissa ja se haihdutetaan jälleen tyh-
 jössä. Jäännös liuotetaan 150 ml:aan trifluorietikkahappoa
 ja liuos jätetään seisomaan 16 tunnin ajaksi huoneenlämpö-
 tilaan. Reaktioseos haihdutetaan tyhjössä ja jäännös jae-
 taan kyllästetyn natriumvetykarbonaatin vesiliuoksen ja
 kloroformin kesken. Orgaaniset uutteet haihdutetaan tyh-
 jössä ja jäännös kiteytetään uudelleen dikloorimetaanis-
 ta/dietyylietteristä. Saadaan vielä 3,37 g 11-bromi- 5H-
 imidatso[1,2-d][1,4]bentsodiatsepin-6(7H)-onia.

20) 7. Liuotetaan 2,86 g isosyaanietikkahappoetyy-
 liesteriä 120 ml:aan tetrahydrofuraania. Saatua liuos jääh-
 dytetään -15 °C:n lämpötilaan ja siihen lisätään 2,8 g
 kalium-tert-butylaattia. Saatua seosta sekoitetaan vielä 1
 tunnin ajan -10 °C:n lämpötilassa.

Toisaalta liuotetaan 5,56 g 11-bromi- 5H-[1,2,4]-
 imidatso[1,2-d][1,4]bentsodiatsepin-6(7H)-onia 100 ml:aan
 dimetyyliformamidia. Saatua liuokseen lisätään -15 °C:n
 lämpötilassa 0,85 g noin 80-%:ista natriumhydridin disper-
 siota mineraaliöljyssä ja saatua seosta sekoitetaan 1 tun-
 nin ajan -10 °C:n lämpötilassa. Sitten liuos jäähdytetään
 -40 °C:n lämpötilaan, siihen lisätään tipoittain 5,66 ml
 difenyylifosforyylikloridia 10 minuutin kuluessa, seosta
 sekoitetaan 30 minuutin ajan -40 °C:n lämpötilassa ja sen
 jälkeen se jäähdytetään -60 °C:n lämpötilaan. Tässä lämpö-
 tilassa siihen lisätään etukäteen valmistettu isosyaani-
 etikkahappoetyyliesteri-kaliumsuolan suspensio ja sitten
 jäähdytys poistetaan. Seosta sekoitetaan 2 tunnin ajan

huoneenlämpötilassa ja sitten sen pH asetetaan etikkahapon avulla arvoon 6 - 7. Seos kaadetaan 2 l:aan kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta ja uutetaan neljä kertaa kloroformilla. Orgaaniset faasit pestään vielä kerran
 5 sekä kyllästetyllä natriumvetykarbonaatin että natriumkloridin vesiliuoksella ja haihdutetaan sitten tyhjössä. Jäännös kiteytetään etikkahappoetyyliesteristä ja dietyylietteristä. Saadaan 4,8 g 4-bromi-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihappoetyyliesteriä, jonka sulamispiste on 246 - 247 °C.
 10

20) 8. Suspendoidaan 3,72 g 4-bromi-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihappoetyyliesteriä 250 ml:aan etanolia. Saatuun suspensioon lisätään liuos, jossa on 1,0 g kaliumhydroksidia 25 ml:ssa
 15 vettä ja seosta kuumennetaan 1 tunnin ajan -80 °C:n lämpötilassa. Liuos haihdutetaan tyhjössä, jäännös liuotetaan veteen ja siihen sekoitetaan 20 ml 1 N suolahappoa. Seosta sekoitetaan 1 tunnin ajan jäähauteessa ja sitten kiteet suodatetaan pois. Kuivaamisen jälkeen saadaan 3,35 g 4-bromi-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihappoa, jonka sulamispiste on 304 - 306 °C (hajoaminen).
 20

20) 9. Liuokseen, jossa on 1,38 g 4-bromi-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihappoa 30 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään 1,08 g
 25 1,1'-karbonyylidi-imidatsolia. Seosta sekoitetaan 4 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Sitten siihen lisätään 0,68 g syklopropanikarboksamidioksiimia ja seosta sekoitetaan 20 tunnin ajan 80 °C:n lämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan suurtyhjössä. Jäännös liuotetaan 20 ml:aan etikkahappoa ja saatua liuosta kuumennetaan 2,5 tunnin ajan 110 °C:n lämpötilassa. Se haihdutetaan tyhjössä ja jäännös jaetaan dikloorimetaanin ja kyllästetyn natriumvetykarbonaatin vesiliuoksen kesken. Vesipitoinen faasi uutetaan kolme
 30
 35 kertaa dikloorimetaanilla, orgaaniset uutteen pestään ker-

ran sekä kyllästetyllä natriumvetykarbonaatin että natriumkloridin liuoksella. Jäännös kiteytetään etikkahappo-
 etyyliesteristä. Saadaan 1,26 g 10-(3-syklopropyyli-1,2,4-
 oksadiatsol-5-yyli)-4-bromi-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-
 5 [1,4]bentsodiatsepiinia, jonka sulamispiste on 243 -
 244 °C.

Esimerkki 21

21) 1. Liuotetaan 66,2 g 2-amino-6-metyyli-bentso-
 nitriiliä ja 22 g asetonitriiliä 750 ml:aan absoluuttista
 10 dioksaania ja liuos jäädytetään 5 °C:n lämpötilaan. Sit-
 ten liuokseen johdetaan 8 tunnin ajaksi heikko virta kui-
 vaa kloorivetyä 5 - 7 °C:n lämpötilassa. Seosta sekoite-
 taan edelleen 15 tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja sen
 jälkeen se jäädytetään jälleen 5 °C:n lämpötilaan. Siihen
 15 lisätään vielä 11 g asetonitriiliä, siihen johdetaan jäl-
 leen 8 tunnin ajan suolahappokaasua ja sekoitetaan jälleen
 15 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Suspensio haihdutetaan
 sitten tyhjössä 30 °C:n lämpötilassa. Kiteinen jäännös
 sekoitetaan 0,7 l:aan vettä, seos jäädytetään 0 - 5 °C:n
 20 lämpötilaan, se neutraloidaan kyllästetyllä natrium-
 vetykarbonaattiliuoksella ja suodatetaan. Kiteet pestään
 vedellä ja kuivataan tyhjössä. Saadaan 107 g raakaa 4-ami-
 no-2,5-dimetyyli-kinatsoliinia, joka sisältää vielä epäor-
 gaanisen suolan. Kun tämä tuote on kiteytetty uudelleen
 25 etanolista, se sulaa 198 - 199 °C:n lämpötilassa.

21) 2. Kuumennetaan 42:ta g raakaa 4-amino-2,5-di-
 metyyli-kinatsoliinia 1,0 l:ssa 6 N suolahappoa 20 tunnin
 ajan 95 °C:n lämpötilassa. Reaktioseos väkevöidään tyhjö-
 sä ja sen jälkeen se neutraloidaan kyllästetyllä natrium-
 30 vetykarbonaatin vesiliuoksella. Kiteet suodatetaan, pes-
 tään vedellä ja kuivataan tyhjössä. Saadaan 34 g 2,5-di-
 metyyli-3H-kinatsolin-4-onia, jonka sulamispiste on 255 -
 257 °C.

21) 3. Liuotetaan 17,4 g 2,5-dimetyyli-3H-kinat-
 35 solin-4-onia 300 ml:aan kloroformia ja 25 ml:aan N,N,4-

trimetyylianiiliinia, liuokseen sekoitetaan 8 ml fosforioksikloridia ja saatua seosta kuumennetaan 20 tunnin ajan palautusjäähdytyslämpötilassa. Reaktioseosta sekoitetaan sitten 1,5 l:n kanssa kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta 20 minuutin ajan. Orgaaninen faasi erotetaan ja vesipitoinen faasi uutetaan vielä kolme kertaa kloroformilla. Orgaaniset uutteen pestään 1 N suolahapolla ja vedellä ja sen jälkeen haihdutetaan tyhjöissä. Kiteinen jäännös (14,15 g) koostuu raa'asta 4-kloori-2,5-dimetyylikinatsoliinista, jonka sulamispiste on 76 - 77 °C.

21) 4. Suspendoidaan 14,15 g raakaa 4-kloori-2,5-dimetyylikinatsoliinia 300 ml:aan tetrahydrofuraania, saatu suspensio jäähdytetään 5 °C:n lämpötilaan ja sekoittaen siihen lisätään 16,5 ml 2,2-dimetoksietyyliamiinia. Seosta sekoitetaan 24 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, siihen lisätään vielä 10 ml 2,2-dimetoksietyyliamiinia ja sekoitetaan jälleen 40 tunnin ajan. Reaktioseos haihdutetaan tyhjöissä ja jäännös jaetaan kloroformin ja kyllästetyn natriumvetykarbonaatin vesiliuoksen kesken. Kloroformiliuos haihdutetaan tyhjöissä. Jäännös (21 g) kromatografoidaan piihappogeelin avulla, jonka määrä on 150 g. Etikkahappoätyyliesterillä eluoidaan 18,5 g 4-(2,2-dimetoksietyyliamino)-2,5-dimetyylikinatsoliinia. Se kiteytetään heksaanista. Saadaan 18,3 g 4-(2,2-dimetoksietyyliamino)-2,5-dimetyylikinatsoliinia, jonka sulamispiste on 48 - 49 °C.

21) 5. Kuumennetaan 15,8:aa g 4-(2,2-dimetoksietyyliamino)-2,5-dimetyylikinatsoliinia 300 g:ssa polyfosforihappoa 24 tunnin ajan 155 °C:n lämpötilassa ja sitten se kaadetaan jääkylmään ammoniakin vesiliuokseen. Saatu seos uutetaan neljä kertaa kloroformilla. Kloroformiutteen väkevöidään tyhjöissä. Jäännöksenä saadaan 12,1 g kiteistä 5,10-dimetyyliimidatso[1,2-c]kinatsoliinia. Kun tuote on kiteytetty uudelleen etikkahappoätyyliesteristä, sen sulamispiste on 159 °C.

21) 6. Sekoitetaan 13:a g 5,10-dimetyyli-imidatso-
[1,2-c]kinatsoliinia 350 ml:ssa 6 N suolahappoa 5 tunnin
ajan 95 °C:n lämpötilassa ja sitten saatu seos jäähdyte-
tään jäähauteessa. Reaktioliuos kaadetaan 30 ml:aan
5 25-%:ista ammoniakkia ja saatua seosta sekoitetaan 10 mi-
nuutin ajan jäähauteessa. Kiteet suodatetaan pois, pestään
vedellä ja kuivataan tyhjössä. Saadaan 10,1 g 3-metyyli-2-
(1H-2-imidatsolyyyli)aniliinia. Suodos uutetaan kolme ker-
taa kloroformilla. Uutteet haihdutetaan tyhjössä. Saadaan
10 vielä 1,4 g 3-metyyli-2-(1H-2-imidatsolyyyli)aniliinia.
Kun tuote on kiteytetty uudelleen etikkahappoetyylieste-
ristä, sen sulamispiste on 174 - 175 °C.

21) 7. Liuokseen, jossa on 11,5 g 3-metyyli-2-(1H-
2-imidatsolyyyli)aniliinia 0,35 l:ssa tetrahydrofuraania
15 ja 21 ml:ssa pyridiinia, lisätään tipoittain 0 °C:n lämpö-
tilassa 15 minuutin kuluessa liuos, jossa on 8,25 ml kloo-
riasetyylikloridia 25 ml:ssa dietyylieetteriä. Reaktio-
seosta sekoitetaan 1 tunnin ajan 0 °C:n lämpötilassa ja
sitten se kaadetaan kyllästettyyn natriumvetykarbonaatin
20 vesiliuokseen. Saatu seos uutetaan kolme kertaa klorofo-
rilla. Orgaaniset uutteet haihdutetaan tyhjössä. Jäännös
(13 g) liuotetaan 300 ml:aan dioksaania ja liuokseen se-
koitetaan 200 ml 1 N natriumhydroksidin vesiliuosta. Seos-
ta sekoitetaan 16 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, sitten
25 sen pH asetetaan arvoon 6 suolahapon avulla ja haih-
dutetaan tyhjössä. Jäännös suspendoidaan absoluuttiseen
etanoliin ja liukenemattomat epäorgaaniset suolat suodate-
taan pois. Suodos haihdutetaan tyhjössä, jäännös liuote-
taan trifluorietikkahappoon ja saatua liuosta sekoitetaan
30 16 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseos haih-
dutetaan tyhjössä ja jäännös jaetaan kloroformin ja kyl-
lätetyn natriumvetykarbonaatin vesiliuoksen kesken. Or-
gaaniset faasit haihdutetaan tyhjössä. Jäännös kromato-
grafoidaan pylvään avulla, jossa on 500 g piihappogeeliä.
35 Etikkahappoetyyliesterillä eluoidaan peräjälkeen 1,4 g 10-

metyyli-imidatso[1,2-c]kinatsolin-5(6H)-onia (sulamispiste 308 - 310 °C) ja 9,0 g 11-metyyli-5H-imidatso[1,2-d][1,4]-bentsodiatsepin-6(7H)-onia, jonka sulamispiste on 188 - 189 °C.

5 21) 8. Liuos, jossa on 5,57 g isosyaanietikkahappo-
etyyliesteriä 250 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäädytetään
-15 °C:n lämpötilaan. Siihen lisätään 5,48 g kalium-tert-
butylaattia ja liuosta sekoitetaan edelleen 1 tunnin ajan
-10 - -15 °C:n lämpötilassa.

10 Toisaalta lisätään liuokseen, jossa on 9,0 g 11-
metyyli-5H-imidatso[1,2-d][1,4]bentsodiatsepin-6(7H)-onia
195 ml:ssa dimetyyliformamidia -15 °C:n lämpötilassa,
1,5 g noin 80-%:ista natriumhydridin dispersiota mineraa-
liöljyssä. Seosta sekoitetaan 2 tunnin ajan -12 - -8 °C:n
15 lämpötilassa. Sitten se jäädytetään -45 °C:n lämpötilaan,
siihen lisätään tipoittain 11,1 ml fosforihappodifenyyli-
esterikloridia 15 minuutin kuluessa ja saatua seosta se-
koitetaan jälleen 30 minuutin ajan -40 °C:n lämpötilassa.
Sitten se jäädytetään -65 °C:n lämpötilaan ja siihen li-
20 sätään isosyaanietikkahappoetyyliesteri-kaliumsuolan
liuos. Lämpötila nousee tällöin -30 °C:seen. Reaktioseosta
sekoitetaan sitten 1,5 tunnin ajan huoneenlämpötilassa.
Sitten se jäädytetään 10 °C:n lämpötilaan ja sen pH ase-
tetaan etikkahapon avulla arvoon 6 - 7. Reaktioseos kaade-
25 taan 2 l:aan kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesi-
liuosta. Se uutetaan neljä kertaa kloroformilla. Or-
gaaniset uutteen pestään kyllästetyllä natriumvetykar-
bonaatin vesiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan tyhjös-
sä. Jäännös sekoitetaan 150 ml:aan etikkahappoetyylieste-
30 riä, jolloin tuote kiteytyy. Tuote jätetään seisomaan muu-
tamaksi tunniksi, minkä jälkeen kiteet suodatetaan pois.
Saadaan 8,8 g 4-metyyli-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-
[1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyyliahappoetyyliesteriä,
jonka sulamispiste on 220 °C. Suodos haihdutetaan tyhjös-
35 sä. Jäännös liuotetaan dikloorimetaaniin ja kromatografoi-

daan pylvään avulla, jossa on 60 g piihappogeeliä. Dikloorimetaanilla eluoidaan ensin sivutuote, sitten vielä 1,1 g 4-metyyli-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihapoetyyliesteriä.

5 21) 9. Kuumennetaan 10,6:tta g 4-metyyli-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihapoetyyliesteriä seoksessa, jossa on 3,2 g kaliumhydroksidia, 42,5 ml vettä ja 115 ml etanolia, 1 tunnin ajan 80 °C:n lämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan tyhjössä. Jäännös liuotetaan 15 ml:aan vettä ja saadun liuoksen pH asetetaan arvoon > 5 suolahapon avulla. Liuoksen annetaan seistä muutamia tunteja ja sitten kiteet suodattetaan pois. Tuote kuivataan tyhjössä, jolloin saadaan 9,3 g 4-metyyli-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihapoa, jonka sulamispiste on 305 °C (hajoaminen).

21) 10. Suspendoidaan 0,5 g 4-metyyli-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihapoa 15 ml:aan dimetyyliformamidia. Saatuun suspensioon lisätään 0,45 g 1,1'-karbonyylidi-imidatsolia ja saatua seosta sekoitetaan 4 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Sitten siihen lisätään 274 mg syklopropanikarboksamidioksimeja ja sekoitetaan 20 tunnin ajan 80 °C:n lämpötilassa. Reaktioseos väkevöidään tyhjössä ja jäännöstä sekoitetaan 40 ml:ssa etikkahappoa 1,5 tunnin ajan 110 °C:n lämpötilassa. Seos haihdutetaan tyhjössä, jäännös jaetaan kloroformin ja kyllästetyn natriumvetykarbonaatin vesiliuoksen kesken. Kloroformiuute kuivataan ja haihdutetaan tyhjössä. Jäännös (0,62 g) liuotetaan kloroformiin ja kromatografoidaan piihappogeelin avulla, jonka määrä on 35 g. Kloroformilla eluoidaan raaka 10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini. Kiteyttämällä tuote uudelleen etanolista saadaan 0,43 g puhdasta 10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini-10-karboksyylihapoetyyliesteriä.

diatsol-5-yyli)-4-metyyli-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d]-[1,4]bentsodiatsepiinia, jonka sulamispiste on 200 °C.

Esimerkki 22

5 Liuotetaan 4,0 g 10-[5-[4-(4-bromibentsyylioksi)-bentsyyli]-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-9H-imidatso-
[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinia (valmistettu esimerkin 1) 10.61. mukaisesti) 40 ml:aan etikkahappoa ja 10,4 ml:aan 30-%:ista bromivetyhappoa etikkahapossa ja saatua liuosta sekoitetaan 21 tunnin ajan
10 80 °C:n lämpötilassa. Sen jälkeen se kaadetaan jääveteen ja sen pH säädetään 25 %:isen ammoniakin avulla arvoon 8 - 9. Seosta sekoitetaan 1 tunnin ajan 0 - 5 °C:n lämpötilassa. Sen jälkeen kiteet suodatetaan pois, ne pestään ja kuivataan tyhjöissä. Raaka tuote kiteytetään metanolista.
15 Saadaan 2,25 g 4-[3-[3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-10-yyli]-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]metyyli]fenolia, jonka sulamispiste on 245 - 246 °C.

Esimerkki 23

20 Liuotetaan 2,0 g [2-[[[3-[3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-10-yyli]-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]metyyli]metyyliamino]etyyli]karbamiinihappo-tert-butyyliesteriä (valmistettu esimerkin 10) 1.13. mukaan) 40 ml:aan dikloorimetaania ja 1,54
25 ml:aan trifluorietikkahappoa ja saatua liuosta sekoitetaan 18 tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja 1 tunnin ajan palautusjäähdytyslämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan tyhjöissä. Jäännös liuotetaan metanoliin, siihen lisätään 0,7 ml 21-%:ista suolahappoliuosta etanolissa ja saatu seos
30 väkevöidään tyhjöissä pieneen tilavuuteen. Kiteet suodatetaan pois, pestään ja kuivataan. Saadaan 1,55 g 10-[5-[[[2-aminoetyyli]metyyliamino]metyyli]-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinimonohydrokloridi, jonka sulamis-
35 piste on 218 - 219 °C.

Esimerkki 24

Sekoitetaan 1,7:ää g N-[[3-[3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatso[1,5-d][1,4]bentsodiatsepin-10-yyli]-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]metyyli-N-metyylikarbamiinihappobentsyyliesteriä (valmistettu esimerkin 1) 10.62. mukaisesti) 5 ml:ssa etikkahappoa ja 5 ml:ssa 30-%:ista bromivetyhappoa etikkahapossa 1 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Kiinteä massa liuotetaan veteen ja uutetaan dietyylieetterillä. Vesipitoisen faasin pH asetetaan natriumvetykarbonaatin avulla arvoon 8 ja sitten uutetaan dikloorimetaanilla. Orgaaninen faasi kuivataan, suodatetaan, laimennetaan 50 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä ja haihdutetaan tyhjössä pieneen tilavuuteen, jolloin tuote kiteytyy. Tuotteen annetaan seistä 16 tunnin ajan 2 °C:n lämpötilassa ja sitten kiteet suodatetaan pois. Saadaan 1,0 g 3-fluori-10-[5-(metyyliamino)metyyli]-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatso[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiinia, jonka sulamispiste on 230 - 231 °C.

Esimerkki A

Tavanomaisella tavalla valmistetaan tabletteja, joilla on seuraava koostumus:

		mg/tabletti
25	Vaikuttava aine	5
	Maitosokeri	45
	Maissitärkkelys	15
	Mikrokiteinen selluloosa	34
	Magnesiumstearaatti	1
30	Tabletin paino	100

Esimerkki B

Valmistetaan kapseleita, joilla on seuraava koostumus:

		mg/kapseli
5	Vaikuttava aine	10
	Maitosokeri	155
	Maissitärkkelys	30
	Talkki	5
	Kapselin täytteen paino	200
10	Vaikuttava aine, maitosokeri ja maissitärkkelys sekoitetaan ensin sekoittimessa ja sitten rouhimalaitteessa. Seos tuodaan takaisin sekoittimeen, siihen lisätään talkki ja sekoitetaan perusteellisesti. Kovagelatiinikapselit täytetään seoksella koneellisesti.	

Esimerkki C

Valmistetaan peräpuikkoja, joilla on seuraava koostumus:

		mg/peräpuikko
	Vaikuttava aine	15
20	Peräpuikoissa käytettävä massa	1285
	Yhteensä	1300

Peräpuikoissa käytettävä massa sulatetaan lasi- tai teräsastiassa, sekoitetaan perusteellisesti ja jäädytetään 45 °C:n lämpötilaan. Tämän jälkeen massaan lisätään hienoksi jauhettu vaikuttava aine ja sekoitetaan, kunnes se on täydellisesti dispergoitunut. Seos kaadetaan sopivan kokoisiin peräpuikkomuotteihin, niiden annetaan jäähtyä, sitten peräpuikot otetaan pois muoteista ja pakataan yksitellen vahapaperiin tai metallifolioon.

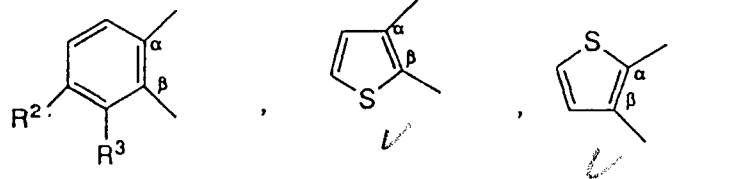
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava



jossa

A esittää yhdessä molempien α:lla ja β:lla merkittyjen hiiliatomien kanssa yhtä ryhmistä

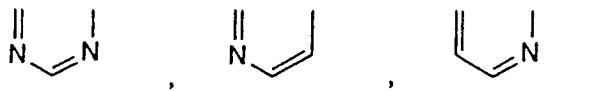


(a)

(b)

(c)

B tarkoittaa yhtä jäännöksistä

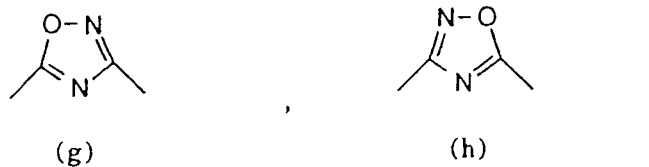


(d)

(e)

(f)

Q tarkoittaa yhtä ryhmistä



(g)

(h)

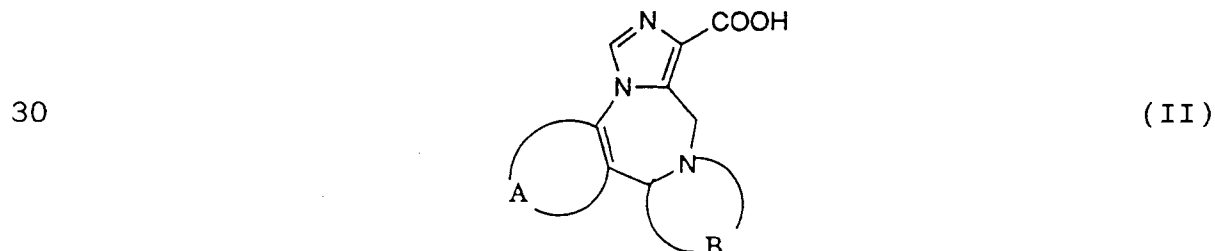
R^1 tarkoittaa mahdollisesti hydroksilla, alemmalla alkoksilla, aryyllillä, C_{3-6} -sykloalkyyllillä, aroyyllillä, aryylioksilla, heteroaroyylioksilla, asyylioksilla, aryyli(alemmalla)alkoksilla, halogeenilla, ryhmällä $-NR^4R^5$ tai
 5 hiiliatomin tai typpiatomin kautta sitoutuneella viisijäsenisellä heterosyklisellä renkaalla substituotua alempaa alkyyliryhmää, alempaa alkenyyli- tai alkinyyli-ryhmää, aroyyli-ryhmää, hiiliatomin kautta sitoutunutta viisijäsenistä heterosyklistä rengasta tai mahdollisesti asyyllillä
 10 tai alemmalla alkyylillä substituotua C_{3-6} -sykloalkyyliä;

R^2 ja R^3 tarkoittavat kumpikin vetyä, halogeenia tai alempaa alkyyliä;

R^4 tarkoittaa vetyä tai alempaa alkyyliä;

R^5 tarkoittaa vetyä, aryyliä, asyyliä, C_{3-6} -sykloalkyyliä, aralkoksikarbonyyliä tai mahdollisesti aryyllillä, morfoliinolla, alemmalla alkoksilla, hydroksilla, 2,2-dimetyyli-1,3-dioksolan-4-yyllillä, alkoksikarbonyyllillä, karbamoyyllillä, alkoksikarbonyyliaminolla, aralkoksikarbonyyllillä tai aminolla substituotua alempaa alkyyliä
 15 tai R^4 ja R^5 tarkoittavat yhdessä typpiatomin kanssa joko ftaali-imino- tai kuusijäsenistä tyydyttynyttä heterosyklistä rengasta, ja kaavan I mukaisten emäksisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolosten valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

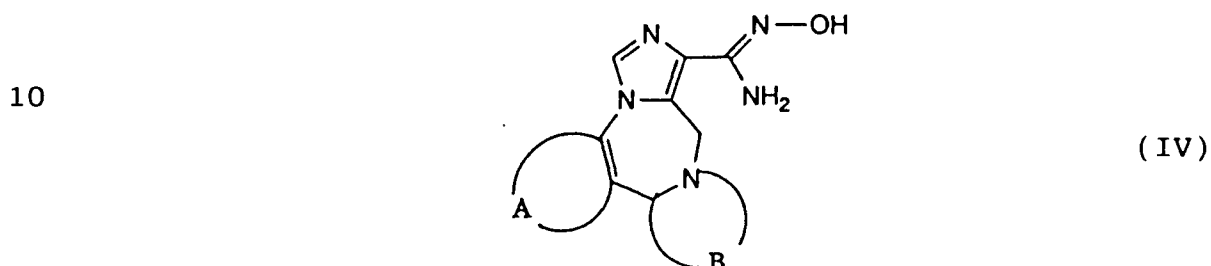
20 a) saatetaan reagoimaan karboksyylihapon reaktiokykyinen funktionaalinen johdannainen, jolloin karboksyylihapolla on yleinen kaava



jossa A:lla ja B:llä on edellä annettu merkitys, oksiimin
 35 kanssa, jolla on kaava



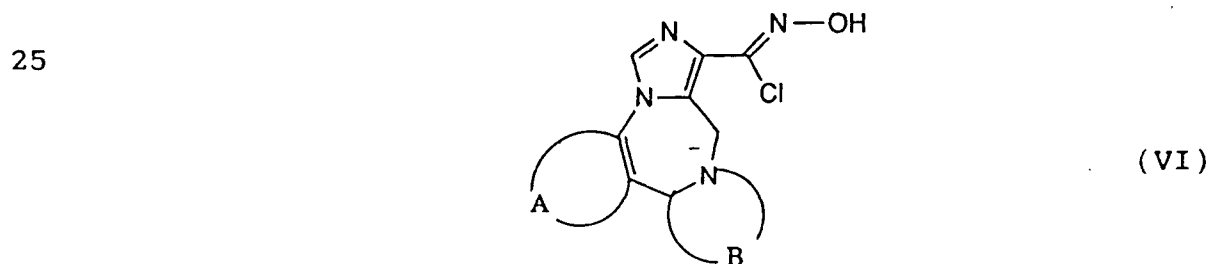
- 5 jossa R^1 :llä on edellä annettu merkitys, tai
 b) saatetaan reagoimaan yhdiste, jolla on yleinen
 kaava



- 15 jossa A:lla ja B:llä on edellä annettu merkitys, reaktio-
 kykyisen funktionaalisen karboksyylihapon johdannaisen
 kanssa, jolloin karboksyylihapolla on yleinen kaava



- 20 jossa R^1 :llä on edellä annettu merkitys, tai
 c) saatetaan reagoimaan yhdiste, jolla on yleinen
 kaava

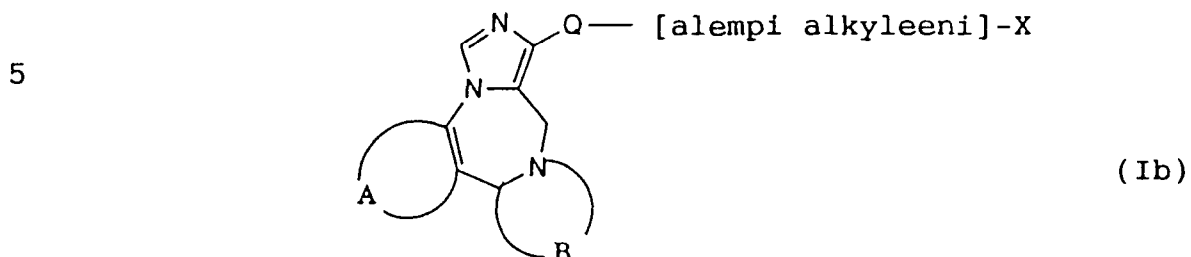


- 30 jossa A:lla ja B:llä on edellä annettu merkitys, nitriilin
 kanssa, jolla on kaava



- 35 jossa R^{11} tarkoittaa aryyliaminoalkyyliä, tai

d) saatetaan reagoimaan yhdiste, jolla on yleinen kaava



10

jossa A:lla, B:llä ja Q:lla on edellä annettu merkitys ja X tarkoittaa poistuvaa ryhmää, amiinin kanssa, jolla on kaava

15

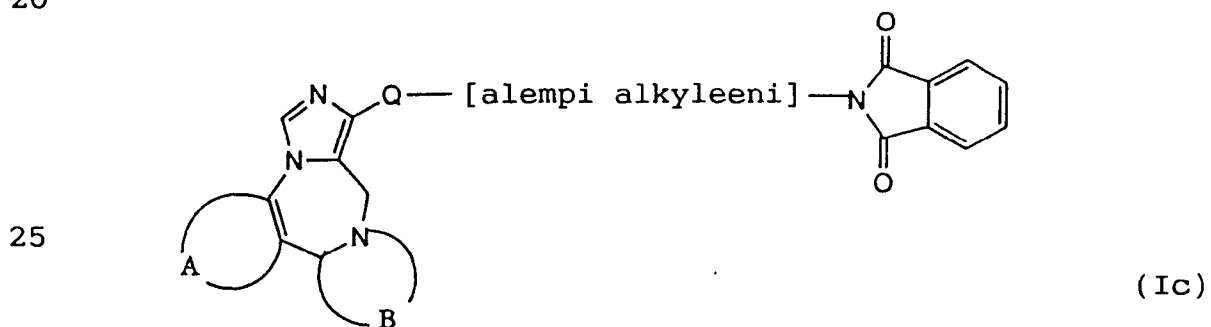


(VII)

jossa R⁴:llä ja R⁵:llä on edellä annettu merkitys, tai

e) muutetaan vastaavaksi amiiniksi yhdiste, jolla on yleinen kaava

20

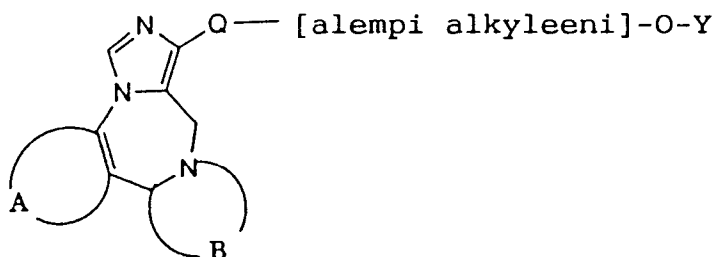


30

jossa A:lla, B:llä ja Q:lla on edellä annettu merkitys, tai

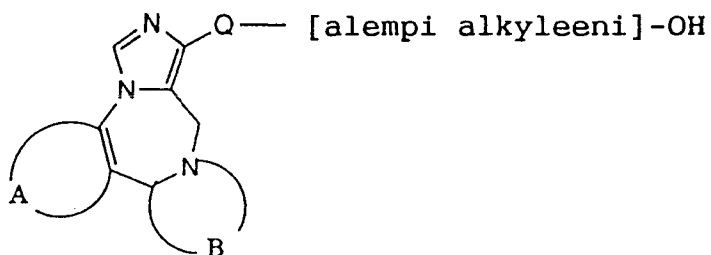
f) lohkaistaan pois eetteri yhdisteestä, jolla on yleinen kaava

5



jossa A:lla, B:llä ja Q:lla on edellä annettu merkitys ja
 Y esittää helposti poistettavaa aryylialkyyli-ryhmää, tai
 10 g) esteröidään yhdiste, jolla on yleinen kaava

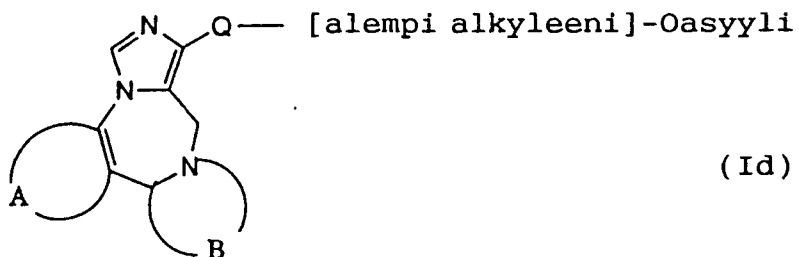
15



20 tai

h) saippuoidaan yhdiste, jolla on yleinen kaava

25

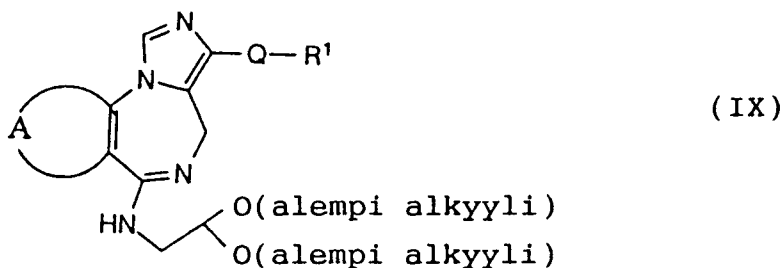


30

jossa A:lla, B:llä ja Q:lla on edellä annettu merkitys,
 tai

i) käsitellään hapolla yhdiste, jolla on yleinen kaava

5



10

jossa A:lla ja Q:lla on edellä annettu merkitys, tai

j) saatetaan reagoimaan yhdiste, jolla on yleinen kaava

15



20

jossa A:lla ja B:llä on edellä annettu merkitys ja Z tarkoittaa poistuvaa ryhmää, emäksen läsnäollessa isonitriilin kanssa, jolla on kaava

25



jossa Q:lla ja R¹:llä on edellä annettu merkitys ja

k) haluttaessa saatu emäksinen kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happo-additiosuolaksi.

30

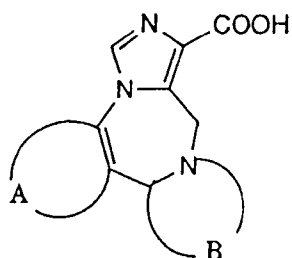
2. Menetelmä patenttivaatimuksessa 1 määritellyn kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, kun kaavassa A:lla, B:llä ja Q:lla on siinä annettu merkitys ja R₁ tarkoittaa mahdollisesti hydroksilla, alemmalla alkoksilla, aryyllillä, asyylioksilla, aryyli(alemmalla)alkoksilla,

35

halogeenilla, ryhmällä $-NR^4R^5$ tai hiiliatomin tai typ-
 piatomin kautta sitoutuneella viisijäsenisellä heterosyk-
 lisellä renkaalla substituotua alempaa alkyyli ryhmää,
 alempaa alkenyyli- tai alkinyyli ryhmää, hiiliatomin kautta
 5 sitoutunutta viisijäsenistä heterosyklistä rengasta tai
 C_{3-6} -sykloalkyyliä, R^2 ja R^3 tarkoittavat kumpikin vetyä tai
 halogeenia, R^4 tarkoittaa vetyä tai alempaa alkyyliä, R^5
 tarkoittaa vetyä, alempaa alkyyliä, aryyliä tai asyyliä
 tai R^4 ja R^5 tarkoittavat yhdessä typpiatomin kanssa joka
 10 ftaali-iminoä tai kuusijäsenistä tyydyttynyttä heterosyk-
 listä rengasta, t u n n e t t u siitä, että

a) saatetaan reagoimaan karboksyylihapon reak-
 tiokykyinen funktionaalinen johdannainen, jolloin karbok-
 syylihapolla on yleinen kaava

15

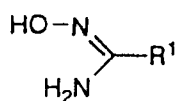


(II)

20

jossa A:lla ja B:llä on patenttivaatimuksessa 1 annettu
 merkitys, oksiimin kanssa, jolla on kaava

25

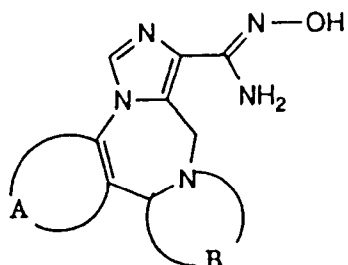


(III)

jossa R^1 :llä on patenttivaatimuksessa 1 annettu merkitys,
 30 tai

b) saatetaan reagoimaan yhdiste, jolla on yleinen kaava

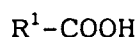
5



(IV)

10 jossa A:lla ja B:llä on patenttivaatimuksessa 1 annettu merkitys, reaktiokykyisen funktionaalisen karboksyylihapon johdannaisen kanssa, jolloin karboksyylihapolla on yleinen kaava

15

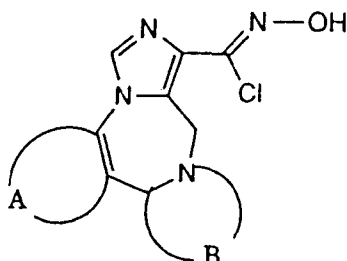


(V)

jossa R¹:llä on patenttivaatimuksessa 1 annettu merkitys, tai

20 c) saatetaan reagoimaan yhdiste, jolla on yleinen kaava

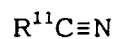
25



(VI)

jossa A:lla ja B:llä on patenttivaatimuksessa 1 annettu merkitys, nitriilin kanssa, jolla on kaava

30

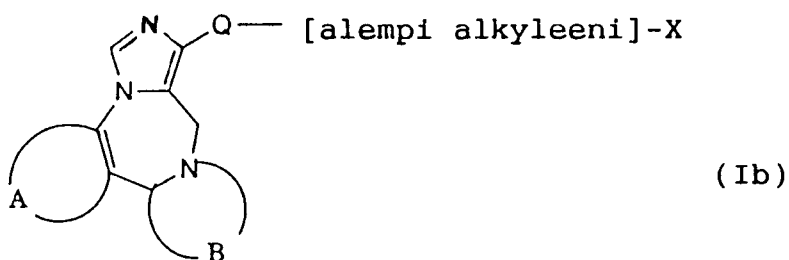


(VII)

jossa R¹¹ tarkoittaa aryyliaminoalkyyliä, tai

d) saatetaan reagoimaan yhdiste, jolla on yleinen kaava

5



10

jossa A:lla, B:llä ja Q:lla on patenttivaatimuksessa 1 annettu merkitys ja X tarkoittaa poistuvaa ryhmää, amiinin kanssa, jolla on kaava

15

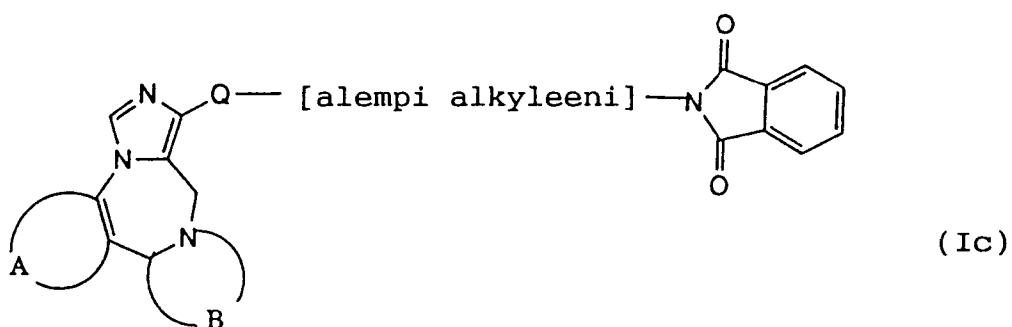


jossa R^4 :llä ja R^5 :llä on patenttivaatimuksessa 1 annettu merkitys, tai

20

e) muutetaan vastaavaksi amiiniksi yhdiste, jolla on yleinen kaava

25

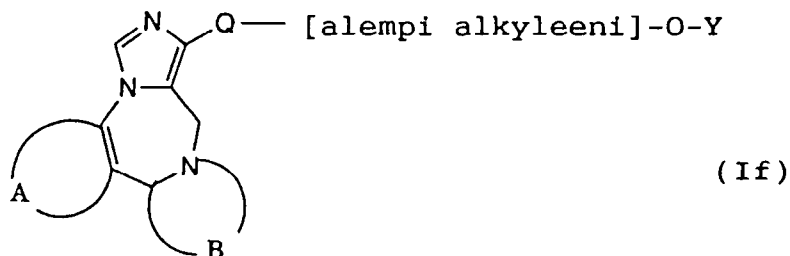


30

jossa A:lla, B:llä ja Q:lla on patenttivaatimuksessa 1 annettu merkitys, tai

f) lohkaistaan pois eetteri yhdisteestä, jolla on yleinen kaava

5



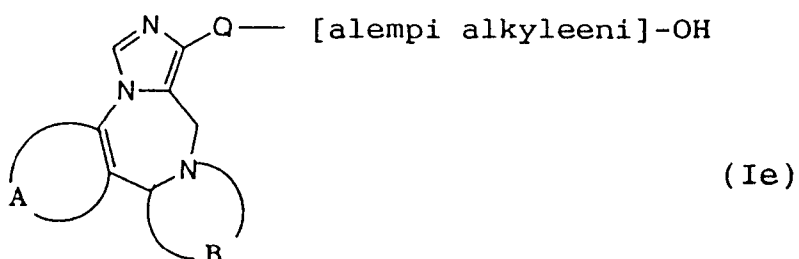
10

jossa A:lla, B:llä ja Q:lla on patenttivaatimuksessa 1 annettu merkitys ja Y esittää helposti poistettavaa aryylialkyyli-ryhmää, tai

g) esteröidään yhdiste, jolla on yleinen kaava

15

20

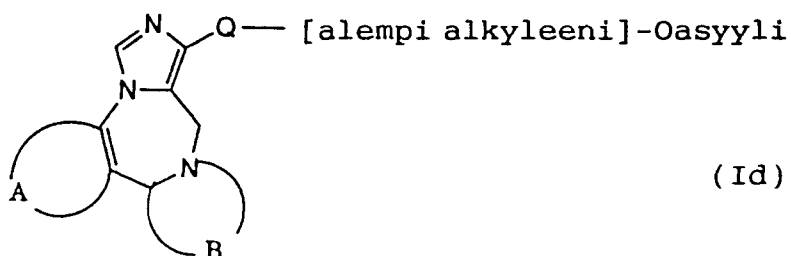


tai

h) saippuoidaan yhdiste, jolla on yleinen kaava

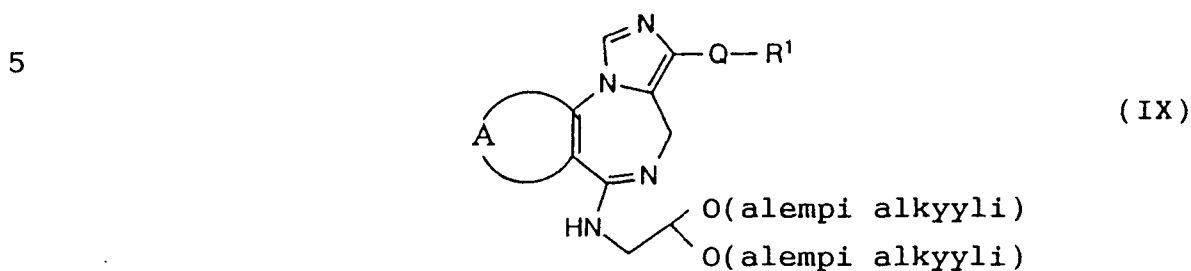
25

30



jossa A:lla, B:llä ja Q:lla on patenttivaatimuksessa 1 annettu merkitys, tai

i) käsitellään hapolla yhdiste, jolla on yleinen kaava



10

jossa A:lla ja Q:lla on patenttivaatimuksessa 1 annettu merkitys, tai

j) saatetaan reagoimaan yhdiste, jolla on yleinen kaava

15



20

jossa A:lla ja B:llä on patenttivaatimuksessa 1 annettu merkitys ja Z tarkoittaa poistuvaa ryhmää, emäksen läsnäollessa isonitriilin kanssa, jolla on kaava

25



jossa Q:lla ja R¹:llä on patenttivaatimuksessa 1 annettu merkitys ja

30 k) haluttaessa saatu emäksinen kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happo-additiosuolaksi.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että

35 a) viisijäseninen hiiliatomin kautta sitoutunut heterosyklinen rengas tarkoittaa 2-tienyyli-, 3-tienyyli-,

2-furyyli-, 3-furyyli-, 5-oksatsolyyli- tai 2-tetrahydro-furyylliryhmää;

b) viisijäseninen typpiatomin kautta sitoutunut heterosyklinen rengas tarkoittaa 1-imidatsolyylliryhmää;

5 c) kuusijäseninen tyydyttynyt heterosyklinen rengas on 4-morfolino- tai 1-piperatsinyylliryhmä, joka on 4-asemaan liittyen subsituoitu alemmalla alkyyllillä, aryyllillä, alemmalla alkenyyllillä tai alemmalla alkinyyllillä.

4. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, 10 t u n n e t t u siitä, että R^1 tarkoittaa syklopropyyliä.

5. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että A tarkoittaa ryhmää a), R^3 tarkoittaa vetyä, R^2 tarkoittaa vetyä, fluoria tai klooria ja B tarkoittaa jäännöstä d) tai e).

15 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, 20 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 10-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-3-fluori-9H-imidatso[1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini,

10-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-9H-imidatso- 25 [1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini,

10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-imidatso- [1,5-a][1,2,4]triatsolo[1,5-d][1,4]bentsodiatsepiini,

10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-3-fluori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini,

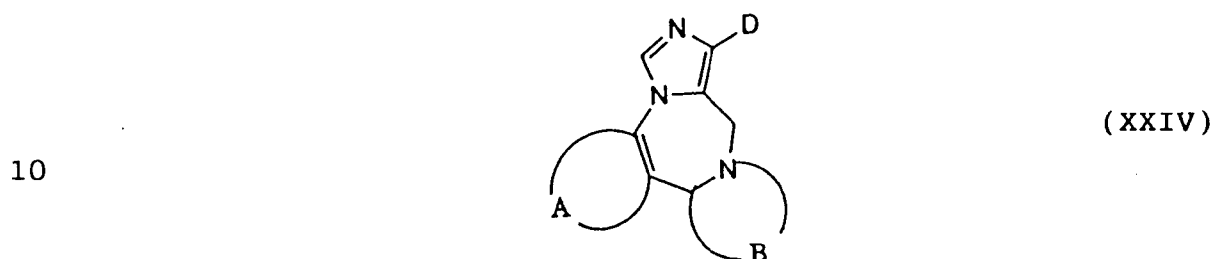
30 10-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-3-fluori-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini,

10-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-9H-di-imidatso[1,5'-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini,

35 3-kloori-10-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini,

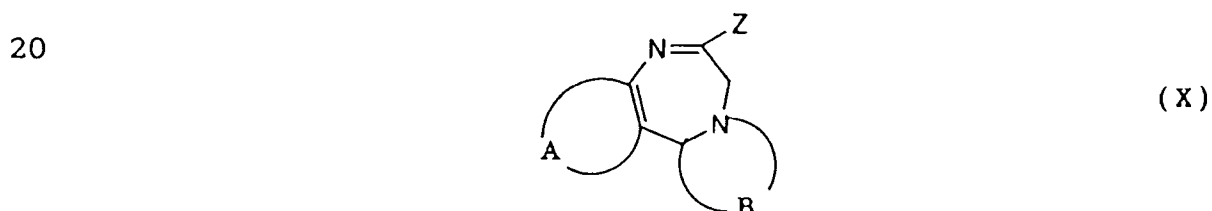
4-kloori-10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini tai
4-kloori-10-(5-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-9H-di-imidatso[1,5-a:1',2'-d][1,4]bentsodiatsepiini.

5 8. Yhdisteet, t u n n e t u t siitä, että niillä on yleinen kaava



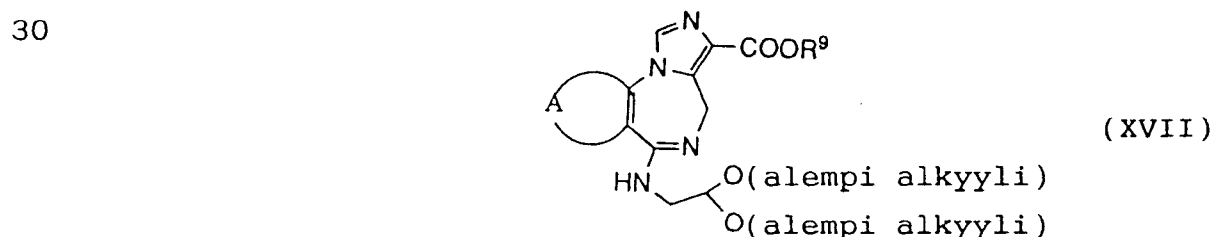
jossa A:lla ja B:llä on patenttivaatimuksessa 1 annettu merkitys ja D tarkoittaa yhtä ryhmistä -COOH, -C(NH₂)=NOH,
15 -C(Cl)=NOH, -CONH₂, -CN, -CH₂-OH, -CHO, -CH=NOH tai -COOR⁹, jossa R⁹ tarkoittaa alempaa alkyyliä.

9. Yhdisteet, t u n n e t u t siitä, että niillä on yleinen kaava



25 jossa A:lla ja B:llä on patenttivaatimuksessa 1 annettu merkitys ja Z tarkoittaa poistuvaa ryhmää.

10. Yhdisteet, t u n n e t u t siitä, että niillä on yleinen kaava



35 jossa A:lla on patenttivaatimuksessa 1 annettu merkitys ja R⁹ tarkoittaa alempaa alkyyliä.