



[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 62073

(45) Patentti myönnetty 10.11.1982
Patent meddelat

(51) Kv.it.³/Int.Cl.³ C 07 D 243/24

SUOMI-FINLAND

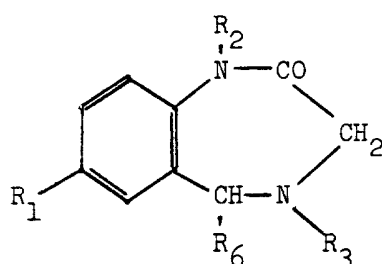
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansöknin	751898
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	26.06.75
(23) Alkuperä — Giltighetsdag	26.06.75
(41) Tulut julkisiksi — Blivit offentlig	27.12.76
(44) Nähtävölkäpanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.07.82
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	

- (71) Richter Gedeon Vegyészeti Gyár R.T., 21 Gyömrői ut, Budapest X,
Unkari-Ungern(HU)
- (72) Julia Röhricht, Budapest, Lajos Kisfaludy, Budapest, László Ürögdi,
Budapest, Éva Pálosi, Budapest, Szabolcs Szeberényi, Budapest,
László Szporny, Budapest, Unkari-Ungern(HU)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä terapeuttisesti käyttökalpoisten 4-substituoitujen 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 4-substituerade 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bensodiazepin-2-onderivat

Keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten raseemisten tai optisesti aktiivisten 4-substituoitujen 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I



(I)

jossa R_1 on vety, halogeeni, trifluorimetyyli, amino- tai nitro, R_2 on vety tai C_{1-4} -alkyyli, R_3 on C_{1-4} -alkoksykarbonyyli-, halogeenibentsyylioksykarbonyyli-,

mentyylioksikarbonyyli-, C_{5-8} -sykloalkanoyyli-, amino- C_{1-5} -alkanoyyli-, halogeeni- C_{1-5} -alkanoyyli, halogeenibentsooyyli fenyyli- C_{1-5} -alkanoyyli-, C_{2-5} -alkanoyyli-, halogeenikarbonyyli-, hydratsinokarbonyyliryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu C_{1-4} -alkyyli- tai fenyyli-ryhmällä, 1-metyyli-2-okso-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-4-yylikarbonyyli-, morfolinokarbonyyli-, 1-piperidinokarbonyyli-, 4-metyyli-1-piperidinokarbonyyli-, pyrrolidinokarbonyyli-, 4-(2-hydroksietyyli)piperatsinokarbonyyliryhmä tai kaavan -CONRR' mukainen substituoitu karbamoyyliryhmä, jossa R ja R' ovat molemmat C_{1-4} -alkyyli-ryhmiä tai R' on vety ja R on amino- C_{1-4} -alkyyli-, C_{1-4} -alkyyliamino- C_{1-4} -alkyyli-, di(C_{1-4} -alkyyli)-amino- C_{1-4} -alkyyli-, karboksi- C_{1-4} -alkyyli-, C_{1-4} -alkoksikarbonyyli- C_{1-4} -alkyyli-, C_{1-4} -alkyyli-, C_{1-4} -alkoksi- C_{1-4} -alkyyli-, aminokarbonyyli- C_{1-4} -alkyyli-, C_{1-4} -alkyyliaminokarbonyyli- C_{1-4} -alkyyli-, fenyylihydratsinokarbonyyli- C_{1-4} -alkyyli-, syklopentyyli-, C_{1-5} -alkanoyylifenyyli-, C_{1-4} -alkyylifenyyli- C_{1-4} -alkyyli- tai 2-morfolinoetyyliryhmä, ja R_6 on fenyyli tai halogeenifenyyli.

Kaikki edellä esitetyt yhdisteet ovat uusia.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on tuskaisuutta ja levottomuutta helpottava, rauhoittava vaikutus.

Ennestään tunnetaan lukuisia 1,4-bentsodiatsepiini-johdannaisia, joista monet ovat paljon käytettyjä rauhoittavia ja unilääkkeitä.

Tutkimalla tunnettuja yhdisteitä on voitu vetää joitakin johtopäätöksiä kemiallisen rakenteen ja farmaseuttisten vaikutusten välisestä suhteesta. Esimerkiksi kaksoissidos asemien 4 ja 5 välillä on ehdottoman välttämätön yhdisteen korkean aktiivisuuden kannalta, sillä tetrahydro-johdannaiset, joissa tämä kaksoissidos oli tyydytetty, osoittivat huomattavasti alhaisempaa aktiivisuutta kaikissa farmakologisissa testeissä kuin vastaavat tyydyttämättömät yhdisteet. Aktiivisuutta alentaa edelleen asemaan N^4 liitetty substituentti (L.H. Sternbach et al.: Drugs Affecting the Central Nervous System/A.Berger ed./, 1968, vol 2, sivu 237). Nämä tosiasiat selittävät miksi tähän asti valmistettujen tetrahydrodiatsepiini-johdannaisien lukumäärä on paljon pienempi kuin dihydro-yhdisteiden lukumäärä.

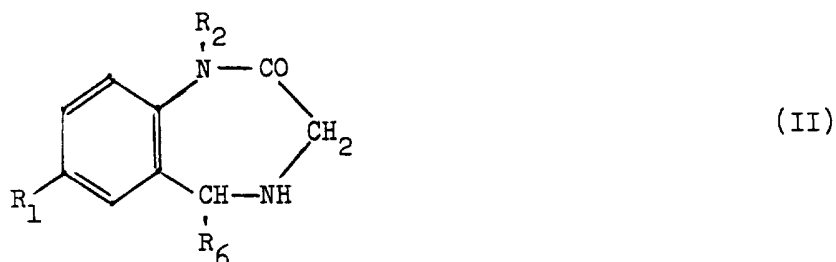
4-substituoitujen tetrahydro-1,4-bentsodiatsepiini-johdannaisien valmistamiseksi on käytetty seuraavia menetelmiä:

1-monosubstituoituja ja 1,4-disubstituoituja tetrahydro-bentsodiatsepiini-johdannaisia on valmistettu alkyloimalla suoraan 1,4-tetrahydro-bentsodiatsepiinia (J.Med.Chem. 7, 386/1964/, FR-patenttijulkaisu n:o 1 339 762).

US-patenttijulkaisun n:o 3 501 474 ja NL-hakemusjulkaisun n:o 69 17320 mukaisesti N^4 -substituoituja tetrahydro-1,4-bentsodiatsepin-2-oni johdannaisia on valmistettu sopivista isokinoliini-yhdisteistä rengasta laajentamalla. JA-

patenttijulkaisussa n:o 48-25 199 on kuvattu sellaisten tetrahydro-1,4-bentsodiatsepin-2-oni-johdannaisten valmistusta, joissa on substituoitu karbamoyyli-ryhmä asemassa 4.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että raseeminen tai optisesti aktiivinen 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni-johdannainen, jolla on yleinen kaava II



jossa R_1 , R_2 ja R_6 merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan, mahdollisesti happoa sitovan aineen läsnäollessa, yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava III



jossa X on halogeeni tai C_{1-4} -alkoksyryhmä, ja R_4 on C_{1-4} -alkoksi-, halogeenibentsyylioksi-, mentyylioksi-, C_{5-7} -sykloalkyyli-, amino- C_{1-4} -alkyyli-, halogeeni- C_{1-4} -alkyyli-, halogeenifenyyli-, fenyyli- C_{1-4} -alkyyli-, C_{2-4} -alkenyyliryhmä tai halogeeni ja kun saadussa kaavan I mukaisessa yhdisteessä R_3 on halogeenikarbonyyli, niin kaavan I mukaiselle yhdisteelle suoritetaan aminolyysi ammoniakin tai hydratsiinin avulla, joka on mahdollisesti substituoitu C_{1-4} -alkyyli- tai fenyyli-ryhmällä, tai di(C_{1-4} -alkyyli)amiinin avulla tai primäärisen amiinin avulla, jolla on kaava $R-NH_2$, jossa R:llä on sama merkitys kuin edellä, ja haluttaessa sellaisen raseeminen tai optisesti aktiivinen yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 , R_3 ja R_6 merkitsevät samaa kuin edellä, ja R_2 on vety, alkyloidaan sinänsä tunnetulla tavalla.

Yleisen kaavan (II) mukaisia lähtöaineita voidaan valmistaa HU-patenttijulkaisun n:o 155 251 mukaisesti.

Kun kaavan (III) mukaisessa yhdisteessä X on halogeeni ja R_4 tarkoittaa samaa kuin edellä, niin reaktio suoritetaan edullisesti happoa sitovan aineen läsnäollessa. Happoa sitovana aineena voidaan käyttää esim. epäorgaanista emästä, kuten metallioksidia, edullisesti maa-alkalimetallioksidia (esim. magnesiumioksidia), alkalimetallivetykarbonaattia, kuten natriumvetykarbonaattia, alkalimetallikarbonaattia, kuten kaliumkarbonaattia, tai tertiääristä orgaanista emästä, kuten pyridiiniä, tai tertiääristä amiinia (esim. trietyyliamiinia)jne. Happoa sitovan aineen määrä voi vaihdella laajoissa rajoissa, mutta happoa sitovaa ainetta käytetään edullisesti ainakin se määrä, joka tarvitaan reaktiossa muodostuneen hapon sitomiseen. Reaktio suoritetaan orgaanisessa nesteessä, joka on inertti kemiallisen prosessin suhteen. Lähtöaineiden liukenevuusominaisuuksista riippuen tämä orgaaninen neste voi toimia joko liuottimena tai suspensioimisaineena. Sopivista orgaanisista nesteistä esimerkkejä ovat halogenoidut hiilivedyt, (kuten kloroformi, hiilitetrakloridi, dikloorimetaani, 1,2-dikloorietaani, trikloorietyleni jne.), aromaattiset hiilivedyt (kuten bentseeni tai tolueneeni), lisäksi aseton, eetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani, dimetyyli-formamidi, dimetyylisulfoksidi jne. Reaktiolämpötila voi vaihdella laajoissa rajoissa, esim. välillä $0-180^{\circ}\text{C}$, mutta on edullista saattaa reaktio tapahtumaan n. huoneen lämpötilassa. Reaktioaika vaihtelee riippuen lähtöaineista, liuotimesta ja reaktiolämpötilasta ja on yleensä 1-12 tuntia, edullisesti 3-6 tuntia.

Edullisessa suoritustavassa kaavan (II) mukaista tetrahydro-1,4-bentsodiatsepin-2-oni-johdannaisista, jossa R_1 , R_2 ja R_6 kukin tarkoittavat samaa kuin edellä, käsitellään liuoksessa tai suspensiossa huoneen lämpötilassa epäorgaanisen happoa sitovan aineen (kuten magnesiumioksidin tai natriumvetykarbonaatin) tai tertiäärisen orgaanisen emäksen (kuten trietyyliamiinin) läsnäollessa yhdisteellä, jolla on yleinen kaava (III), jossa X on edullisesti kloori ja R_4 tarkoittaa samaa kuin edellä. Reaktion edistymistä seurataan ohutlevykromatografiaa käyttäen.

Reaktioseoksen jatkokäsittely riippuu lähtöaineiden luonteesta, lopputuotteesta ja liuotimesta. Voidaan esim. poistaa erottuneet suolat suodattamalla, ja haihduttaa suodos kuiviin jne.

Yleisen kaavan (III) mukainen lähtöaine, jossa kaavassa X on halogeeni ja R_4 tarkoittaa samaa kuin edellä, voidaan valmistaa suoraan reaktioseoksessa esim. saattamalla sopiva happo reagoimaan halogeenoivan aineen, kuten fosforipentakloridin, fosforitrikloridin, fosforioksikloridin, tionyylikloridin jne. kanssa. Saatu happohalogenidi ja kaavan (II) mukainen yhdiste, jossa R_1 , R_2 ja R_6 kukin tarkoittavat samaa kuin edellä, voidaan sekoittaa yhteen inertissä orgaanisessa nesteessä mahdollisesti happoa sitovan aineen läsnäollessa.

Jos reagoiva happo sisältää amino-substituentin, liitetään aminoryhmään tavanomainen suojaryhmä ennen hapon saattamista reagoimaan halogenoivan aineen kanssa. Käyttökelpoisista suojaryhmistä on mainittava esimerkiksi uretaanityyppiset suojaryhmät, (kuten tert-butoksikarbonyyli- tai mahdollisesti substituoitu bentsyylioksikarbonyyliryhmä). Tässä tapauksessa reaktiossa saadaan yleisen kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_1 , R_2 ja R_6 kukin tarkoittavat samaa kuin edellä ja R_3 edustaa asyyliiryhmää, joka sisältää suojatun amino-substituentin. Vapaa amino-johdannainen saadaan poistamalla suojaryhmä.

Suojaryhmä voidaan lohkaista helposti solvolyyysillä tai hydraamalla. Solvolyyttisesti poistettavat suojaryhmät (esim. asyyliiryhmät) lohkaistaan pois esim. laimealla hapolla, edullisesti bromivetyhapolla jääetikassa. Hydraamalla poistettavat suojaryhmät lohkaistaan pois edullisesti käyttäen tavanomaista hydrauskatalyyttiä, edullisesti palladium-katalyyttiä. Tämä reaktio voidaan suorittaa liuottimessa tai suspendoimisaineessa, ja mahdollisesti korotetussa paineessa. Liuottimena tai suspendoimisaineena voidaan käyttää esim. vettä, alempaa alifaattista alkoholia, syklistä eetteriä, kuten dioksaania tai tetrahydrofuraania, alifaattista eetteriä, dimetyyliformamidia jne., tai näiden seoksia.

Jos yleisen kaavan (III) mukaista yhdistettä, jossa X on alkoksi ja R_4 tarkoittaa samaa kuin edellä, käytetään lähtöaineena, on edullista suorittaa reaktio inertissä liuottimessa, kuten aromaattisessa hiilivedyssä (esim. bentseenissä, tolueenissa jne.), tai sen substituoidussa johdannaisessa (esim. halogenoitussa aromaattisessa hiilivedyssä, kuten klooribentseenissa). Reaktio suoritetaan edullisesti korotetussa lämpötilassa, esim. $40-200^{\circ}\text{C}$:ssa. Reaktioaika vaihtelee riippuen lähtöaineiden ja liuottimen luonteesta, sekä myös reaktiolämpötilasta, ja se voi olla 1-10 tuntia. Edullisesti reaktio suoritetaan klooribentseenissa sen kiehumapisteessä.

Kun lähtöaineena käytetään yhdistettä, jolla on yleinen kaava (III), jossa sekä R_4 että X ovat halogeeni, edullisesti kloori, saadaan yhdiste, jolla on yleinen kaava (I), jossa R_1 , R_2 ja R_6 kukin tarkoittavat samaa kuin edellä ja R_3 on halogeenikarbonyyli, edullisesti kloorikarbonyyliryhmä. Haluttaessa tällainen yhdiste voidaan saattaa reagoimaan ammoniakkin tai amiinin kanssa, kuten alifaattisen primaarisen tai sekundaarisen amiinin, aralifaattisen amiinin, aromaattisen amiinin tai syklisen amiinin kanssa. Alifaattisista amiineista on mainittava esim. metyyliamiini, etyyliamiini, propyyliamiini, butyyliamiini jne. aralifaattisista amiineista esim. bentsyyliamiini, α -fenyyli-etyyliamiini, β -fenyyli-etyyliamiini jne., sekä aromaattisista amiineista esim. aniliini, α -naftyyliamiini, β -naftyyliamiini jne., sekä syklisistä amiineista esim. pyrrolidiini, piperidiini, piperatsiini, 4-metyyli-piperatsiini, morfoliini, tetrahydro-1,4-bentsodiatsepiini jne.

Tämä reaktio suoritetaan edullisesti happoa sitovan aineen läsnäollessa. Happoa sitovana aineena voidaan käyttää esimerkiksi reagoivan amiinin ylimäärää, mutta yhtä hyvin voidaan käyttää epäorgaanista emästä, kuten magnesiumoksidia, natriumvetykarbonaattia jne.

Reaktio suoritetaan edullisesti inertin liuottimen, kuten metanolin, etanolin, kloroformin, hiilitetrakloridin, bentseenin, vesipitoisen metanolin jne. läsnäollessa.

Sellainen yleisen kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_1 , R_3 ja R_6 kukin tarkoittavat samaa kuin edellä ja R_2 on vety, voidaan haluttaessa alkyloida yhdisteeksi, jossa R_2 on alkyyli. Tässä reaktiossa voidaan käyttää tavanomaisia alkyloimisaineita, kuten alkyylihalogenideja (edullisesti alkyylijodidia) tai dialkyylisulfaattia.

Yleisen kaavan (I) mukainen yhdiste esimerkiksi muutetaan ensin alkali-metalli-johdannaisekseen ja näin saatu alkalimetalli-yhdiste saatetaan reagoimaan sopivan alkyloimisaineen kanssa. Alkalimetalliyhdiste voidaan valmistaa esim. saattamalla sopiva yhdiste, jolla on yleinen kaava (I), jossa R_2 on vety ja R_1 , R_3 ja R_6 kukin tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan alkalimetallin, alkalihydridin tai alkaliamidin, erityisesti natriumin tai natrium-yhdisteen kanssa 0-150°C:ssa inertissä liuottimessa, kuten dioksaanissa, dimetyyliformamidissa, bentseenissä tai tolueenissa.

Reaktiotuote saadaan yleensä kiteisessä muodossa. Jos kuitenkin saadaan öljymäinen aine, tämä voidaan yleensä helposti kiteyttää käyttäen tavanomaisia liuottimia, esim. alifaattisia tai syklisiä eettereitä, kuten dietyylieetteriä, dioksaania, tetrahydrofuraania jne.

Jos on tarpeen, voidaan yhdisteet, joilla on yleinen kaava (I), jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_6 kukin tarkoittavat samaa kuin edellä, kiteyttää uudelleen. Uudelleenkiteyttämisluiottimena voidaan käyttää esim. alifaattista alkoholia, kuten metanolia tai etanolia, aromaattista hiilivetyä, kuten bentseeniä, ketonia, kuten asetonia, alifaattista esterä, erityisesti alkaanikarboksylaattia, kuten etyyliasetaattia, alifaattista hiilivetyä, erityisesti C_{5-10} tyydyttynyttä alifaattista hiilivetyä, kuten n-heksaania, eetteriä, erityisesti dialkyylieetteriä, kuten dietyylieetteriä, tyydyttynyttä syklistä eetteriä, kuten tetrahydrofuraania, lisäksi asetonitriiliä sekä myös näiden seoksia (esim. tetrahydrofuraanin ja heksaanin seosta tai etyyliasetaatin ja eetterin seosta).

Keksinnön mukaisella menetelmällä kaavan (I) mukaisia yhdisteitä saadaan suurilla saannoilla ja helposti tunnistettavina. Alkuaineanalyyysin arvot ovat hyvässä sopusoinnussa laskettujen arvojen kanssa.

Riippuen siitä, onko käytetty raseemista tai optisesti aktiivista yleisen kaavan (II) mukaista lähtöainetta, saadaan yleisen kaavan (I) mukaiset lopputuotteet raseemisina tai optisesti aktiivisina muotoina.

Keksinnön mukaisilla 4-substituoiduilla-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni-johdannaisilla on erinomaista tuska- ja levottomuustiloja helpottavaa, rauhoittavaa vaikutusta. Edullisin kaavan (I) mukainen yhdiste on 1-metyyli-4-karbamoyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni.

Farmakologiset kokeet suoritettiin kumpaakin sukupuolta olevilla CFLP-hiirillä, jotka painoivat 18-22 g. Seulontakokeissa yhdisteet annettiin vatsaontelon sisäisesti tuntia ennen tutkimuksen alkamista. 1-metyyli-4-karbamoyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia, tehokkainta keksinnön mukaisista yhdisteistä, sekä myös vertailuaineita annettiin suun kautta tuntia ennen tutkimusten alkamista. Käytettiin seuraavia koemenetelmiä, joiden tulokset on koottu taulukkoon I:

Kouristusta ehkäisevän vaikutuksen tutkiminen

1) Ensimmäinen tutkimussarja suoritettiin Everett'in ja Richards'in menetelmän mukaisesti (Everett G.M. Richards R.K.: J.Pharm.Exp. Ther.81, 402 [1944]). 125 mg/kg metratsolia annettiin ihonalaisesti koe-eläimille. Tunnin kuluttua aineen antamisen jälkeen eläimet, joilla ei esiintynyt ojentajalihaksen kestokouristusta, ja eloonjääneet eläimet laskettiin. ED₅₀-arvot määritettiin näistä arvoista probit-analyysillä.

2) Maksimi sähköiskuärsytyskoe (100 Hz, 30 V, 0,2 s) suoritettiin Swinyard'in et al. menetelmän mukaisesti (Swinyard E.A. Brown W.C., Goodman, L.S.: J. Pharmacol. 106, 319 [1952]). Lääkeaineen katsottiin vaikuttavan, kun koe-eläimellä ei esiintynyt yhtäjaksoista takaraajan ojentumista ärsytyksen jälkeen.

Strykniini-kouristuskoe

Ojentajalihaksen kestokouristus saatiin aikaan antamalla eläimille vatsaontelon sisäisesti 2 mg:n annos/kg strykniiniä (Kerley T.L., Richards A.G., Begley., Abern, B.E. ja Weaver, L.C: J. Pharmacol. Exp. Ther. 132, 360 [1961]). Lääkkeen katsottiin vaikuttavan, kun koe-eläimellä ei esiintynyt kouristusta.

Lihasten yhteistoimintahäiriöiden ja ataksian (haparoinnin) tutkiminen

a) Pyörivän sauvan koe suoritettiin Kinnard'in ja Carr'in menetelmän mukaisesti (Brit. J. Pharmacol Exp. Ther. 121, 354 [1957]). Vertailueläimet pysyivät pysymään 120 s sauvalla, jota pyöritettiin nopeudella 12 r/min. ED₅₀-arvot laskettiin niiden eläinten %-osuudesta, jotka putosivat 120 sekunnin aikana.

b) Vetokoe suoritettiin Theobald'in et al. menetelmän mukaisesti (Arch. Inst. Pharmacodyn 148, 560 /1964/). Koe-eläimen molemmat eturaajat pantiin vaakasuoralle sauvalle niin, että eläimet pääsivät tarrautumaan sauvaan. Vertailueläimet vetivät takaraajansa sauvalle viidessä sekunnissa. ED_{50} -arvot laskettiin niiden eläinten %-osuudesta, joilla saatiin negatiivinen reaktio.

Nukahtamista ja nukkumista tehostava vaikutus

Kuten tiedetään, maksa ei metaboloi natriumbarbituraattia (Ebert A.G., Yim G.K.W., Miya T.S.: Biochem. Pharmacol 13, 2161 /1964/). Tunnin kuluttua koeyhdisteen antamisen jälkeen eri annoksina, annettiin eläimille 100 mg/kg natriumbarbituraattia vatsaontelon sisäisesti ja tutkittavien yhdisteiden ED_{50} -arvot laskettiin nukkuvien eläinten %-osuudesta (vertailueläimet, jotka saivat ai-noastaan natriumbarbituraattia edellä mainittuna annoksena, eivät vaipuneet uneen).

Heksobarbitaalin vaikutusta tehostava vaikutus määritettiin Rümke'n et al. menetelmän mukaisesti (Arch. Int. Pharmacodyn. 146, 10 /1963/) antamalla hekso-barbitaalia 60 mg/kg:n annoksena hiirien häntäsuoneen tunnin kuluttua kokeiltavan yhdisteen antamisesta. Nukkumisjakson muutos ilmaistiin prosentteina vertailujen suhteen.

Akuutti myrkyllisyys

Kokeet suoritettiin huoneen lämpötilassa (24°C) ja eläinten menehtymistä tarkkailtiin yhden viikon ajan.

Taulukko I

Kaavan I mukaisen yhdisteen ja vertailuyhdisteiden keskushermostovaikutus.

ED₅₀ (95 %:n luotettavuusrajoissa) mg/kg p.o.

Koe tai vaikutus	D	CDX	OX	MED	CBM
Sähköisku jalkapohjaan (taisteluhalu)	2,29 (0,64 - 12,55)	6,72 (-)	8,59 (4,91-17,81)	28,44 (15,15-45,81)	1,43 (0,05-2,72)
Antimetatsoli-koe	0,75 (0,4 - 1,04)	2,47 (1,06-6,41)	1,41 (0,81-2,10)	3,66 (1,95-4,42)	0,66 (0,26-0,93)
Sähköiskuärsytyskoe	8,29 (5,97-10,98)	23,5 (15,9-34,3)	15,97 (11,32-44,34)	15,62 (10,53-54,53)	19,3 (13,2-25,5)
Strykiniinikouristuskoe	5,71 (-)	28,4 (-)	10,42 (4,28-17,18)	18,65 (9,41-67,30)	26,1 (10,72-42,93)
Pyörivän sauvan koe	3,1 (1,81-4,20)	12,2 (-)	3,1 (2,13-6,78)	5,03 (2,06-8,63)	6,7 (5,51-11,72)
Vetokoe	4,4 (3,2-5,7)	31,2 (7,53-52,55)	30,5 (22,86-61,21)	15,86 (5,65-55,96)	26,9 (16,4-41,7)
Barbituraatin vaikutusta tehostava vaikutus	3,9 (1,7-6,1)	8,1 (4,41-11,53)	6,3 (3,78-10,25)	5,17 (4,14-6,85)	7,6 (5,7-10,26)
Etanolin vaikutusta tehostava vaikutus	6,81 (2,97-8,53)	10,27 (5,26-18,91)	4,53 (2,53-8,12)	15,38 (9,31-30,4)	27,64 (-)
Asennonkorjausrefleksin katoaminen	238 (193,9-275,3)	4435,6 (327,2-511,7)	2050,7 (1718,7-3110,8)	830 (618,4-1020)	1400 (-)
Akuutti myrkyllisyys (LD ₅₀)	814,9 (-)	850 (691-1040)	4000	940 (614,04-1516,8)	1678 (1516-2564)

D = diatsepaami

CDX = klordiatsepoksididi

OX = oksatsepaami

MED = medatsepaami

CBM = 1-metyyli-5-karbamoyyli-5-fenyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-1,4-bentsodiatsepin-2-oni (kaavan I mukainen yhdiste)

Yhdisteen tuskaisuutta vastustavaa (anksiolyttistä) aktiviteettia voidaan mitata varsinkin antimetratsolikokeella. Taulukon I tuloksista ilmenee, että CBM:n anksiolyyttinen vaikutus on olennaisesti sama kuin diatsepaamin. Etuna CBM:llä on kuitenkin, että sen sedatiivinen vaikutus, joka koostuu kolmen vaikutustavan yhdistelmästä, nimittäin anksiolyyttisen, lihasrelaksantti- ja sedatiivisen vaikutuksen yhdistelmästä, on vähäinen. CBM on tässä suhteessa selvästi edullisempi kuin vertailuyhdisteet. Lisäetuna CBM:llä on sen alhainen etanolin vaikutusta tehostava vaikutus.

Taulukossa I verrattiin keksinnön mukaisesti valmistetun edullisen yhdisteen ominaisuuksia tunnettujen lääkeaineiden ominaisuuksiin. Myös muilla keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä saadaan antimetratsolikokeessa erittäin hyviä ED_{50} -arvoja, kuten seuraavasta taulukosta II ilmenee:

Taulukko II

Yhdiste esimerkistä n:o	Antimetratsolikoe, ED_{50} (mg/kg)
1 x	30
5 x	50
10 x	40
13 x	14
16 x	15,8
18 x	20
20 x	20
23 x	17
25 x	20
29 x	16,5
32	14
33	20
36	14,8
37	20,2
39	20
42	40
44	11,2
46	40
52 x	15,2
53 x	14,1
54 x	9,7
55 x	2,9
56 x	20
57 x	20

... x yhdiste ei ole karbamoyylityyppiä.

Taulukkoon III on koottu kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä ja vertailuyhdisteillä edellä kuvatuissa kokeissa saatuja koetuloksia.

Taulukko III

Yhdiste esimer- kistä n:o	Antimet- ratsoli ED ₅₀	Sähköisku- ärsytys ED ₅₀ ip.	Pyörivä sauva ED ₅₀	Heksobarbi- taalin tehostus %	LD ₅₀ i.p.
2	12,5	14,0	20	168	1600
12	14,0	20	20	85	1600
14	3,4	14,0	23	110	687,6
31	1,65	10,0	7,0	368	611,2
CDX	0,92	15,7	7,2	205	225,1
D	0,36	4,5	1,2	489	517,7

Huomautuksia: kaikki annokset on ilmaistu milligrammoina/kg

ip. = vatsaontelon sisäisesti

CDX = klordiatsepoksidi

D = diatsepaami

Keksintöä selvitetään yksityiskohtaisesti seuraavien esimerkkien avulla.

Valmistettujen aineiden puhtausasteet määritettiin ohutlevykromatografiaa käyttäen. R_f-arvot määritettiin Stahl "C"-piihappogeelilevyllä (Merck), käyttäen eluoimisaineena jotakin seuraavista systeemeistä: (1) 1:4:8 n-heksaanin, etyyliasetaatin ja kloroformin seos; (2) 1:1:8 n-heksaanin, etikkahapon ja kloroformin seos; (3) 9:1 kloroformin ja metanolin seos. Täplät kehitettiin kloori-tolidiini-menetelmällä. Sulamispisteet määritettiin dr. Tottoli-tyyppisessä laitteessa (esimerkeissä annetut sulamispisteet ovat korjaamattomia arvoja). Joissakin tapauksissa tuotteiden rakenteet tunnistettiin infrapuna-(IR) tai ydinmagneettista resonanssispektriä (NMR) tai massaspektriä käyttäen.

Esimerkki 1

1-metyyli-4-etoksikarbonyyli-5-fenyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

2,8 ml (0,02 moolia) trietyyliamiinia lisätään liuokseen, jossa on 5,73 g (0,02 moolia) 1-metyyli-5-fenyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia 30 ml:ssa kloroformia, ja tähän sekoituksen alaiseen seokseen lisätään huoneen lämpötilassa liuos, jossa on 2 ml etyyliklooriformiaattia 10 ml:ssa kloroformia. 3 tunnin sekoittamisen jälkeen lisätään reaktioseokseen 1,4 ml (0,01 moolia) trietyyliamiinia sekä liuos, jossa on 1 ml etyyliklooriformiaattia 5 ml:ssa kloroformia. Reaktioseosta sekoitetaan vielä 2 tuntia ja haihdutetaan sitten kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös kiteytetään etanolista. Saadaan 6,7 g (92,5 %)

kiteistä 1-metyyli-4-etoksikarbonyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia; sp. 173-174°C, $R_f^1 = 0,5$.

Analyysi:

Laskettu $C_{19}H_{19}O_3N_2Cl$:lle (M = 358,84): C: 63,6 % H: 5,3 % N: 7,8 %

Löydetty: C: 63,5 % H: 5,5 % N: 7,9 %

Samalla tavalla voidaan seuraavat yhdisteet valmistaa sopivista lähtöaineista:

Esimerkki 2

4-etoksikarbonyyli-5-fenyyli-7-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Lähtöaine: 7-nitro-5-fenyyli-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni.

Saanto: 75 %. Sulamispiste: 130-132°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista). $R_f^1 = 0,3$.

Analyysi:

Laskettu $C_{18}H_{17}O_5N_3$ (M = 355,36): C: 60,8 % H: 4,8 % N: 11,8 %

Löydetty: C: 60,9 % H: 5,3 % N: 11,7 %

Esimerkki 3

4-t-butoksikarbonyyli-5-fenyyli-7-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Lähtöaine: 7-nitro-5-fenyyli-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 65,2 %. Sulamispiste: 138-139°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista). $R_f^1 = 0,5$.

Analyysi:

Laskettu $C_{20}H_{21}O_5N_3$:lle (M = 383,41): C: 62,7 % H: 5,5 % N: 11,0 %

Löydetty: C: 63,2 % H: 5,8 % N: 10,7 %

Esimerkki 4

1-metyyli-4-p-klooribentsyylioksikarbonyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Lähtöaine: 1-metyyli-7-kloori-5-fenyyli-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 82,3 %. Sulamispiste: 153-154°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista). $R_f^1 = 0,6$.

Analyysi:

Laskettu $C_{24}H_{20}O_3N_2Cl_2$:lle (M = 455,36): C: 63,3 % H: 4,4 % N: 6,1 %

Löydetty: C: 63,3 % H: 5,0 % N: 6,4 %

Esimerkki 5

4-p-klooribentsyylioksikarbonyyli-5-fenyyli-7-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Lähtöaine: 7-nitro-5-fenyyli-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 67,8 %. Sulamispiste: 203-205°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista). $R_f^1 = 0,5$.

Analyysi:

Laskettu $C_{23}H_{18}O_5N_3Cl$:lle ($M = 451,88$): C: 61,2 % H: 4,0 % N: 9,1 %
 Löydetty: C: 61,5 % H: 4,1 % N: 9,1 %

Esimerkki 6

1-metyyli-4-mentyylioksikarbonyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

0,2 g magnesiumoksidia ja 1,21 g (0,0055 moolia) mentyylioksikarbonyyli-kloridia lisätään liuokseen, jossa on 1,34 g (0,005 moolia) 1-metyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia 20 ml:ssa asetonia ja seosta sekoitetaan yli yön. Seuraavana päivänä seokseen lisätään hiiltä, suspensio suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin. Öljymäinen jäännös liuotetaan 20 ml:aan etyyliasetaatia, liuosta ravistellaan 3 x 5 ml:n kanssa 0,1 N kloorivetyhappoa, orgaaninen faasi pestään vedellä, kunnes se on neutraali ja kuivataan sitten natriumsulfaattilla. Kuivausaine suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan. Jäännös sekoitetaan heksaaniin ja kiintoaineet suodatetaan erilleen. Saadaan 0,82 g 1-metyyli-4-mentyylioksikarbonyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia, joka sulaa $144-144,5^{\circ}C$:ssa. Saatu aine kiteytetään uudelleen etanolin ja veden seoksesta. $R_f^2 = 0,8$.

Samalla tavalla valmistetaan seuraavat yhdisteet sopivista lähtöaineista:

Esimerkki 7

1-metyyli-4-mentyylioksikarbonyyli-5-fenyyli-7-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Lähtöaine: 1-metyyli-7-nitro-5-fenyyli-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Reaktio suoritetaan absoluuttisessa tetrahydrofuraanissa.

Saanto: 39 %. Sulamispiste: $206-207^{\circ}C$ (uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista). $R_f^2 = 0,75$.

Esimerkki 8

4-mentyylioksikarbonyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Lähtöaine: 7-kloori-5-fenyyli-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Reaktio suoritetaan asetonissa.

Saalis 57 %. Sulamispiste: $220-222^{\circ}C$. $R_f^2 = 0,8$.

Esimerkki 9

1-metyyli-4-aminoasetyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

2,8 g (13,4 mmoolia) bentsyylioksikarbonyyli-glysiiniä suspendoidaan 27 ml:aan kuivaa eetteriä ja 3 g (15 mmoolia) fosforipentakloridia lisätään annok-sittain suspensioon $0^{\circ}C$:ssa. Seosta sekoitetaan 20 minuuttia ja sen jälkeen saatuun liuokseen lisätään tiputtaen liuos, jossa on 2,86 g (10 mmoolia) 1-metyyli-

5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia 15 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, joka sisältää 9 ml trietyyliamiinia. Reaktioseosta sekoitetaan jäähauteella 6 tuntia ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Öljymäinen jäännös liuotetaan 100 ml:aan kloroformia, kloroformiliuos pestään 3 x 50 ml:lla vettä, 1 x 50 ml:lla natriumvetykarbonaattiliuosta ja jälleen vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Öljymäinen jäännös peitetään eetterillä, minkä jälkeen se jähmettyy. Saadaan 4,28 g (90 %) 1-metyyli-4-(N-bentsyylioksikarbonyyliaminoasetyyli)-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia, sp. 158-160°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista) $R_f^2 = 0,60$.

Analyysi:

Laskettu $C_{26}H_{24}O_4N_3Cl$:lle (M = 477,93): C: 65,2 % H: 5,1 % N: 8,8 %

Löydetty: C: 65,5 % H: 4,9 % N: 8,9 %

21 ml 5N bromivetyhappoliuosta jääetikassa kaadetaan 4,24 g:aan (8,9 mmooliin) edellä saatua ainetta ja seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 0,5 tuntia. Sen jälkeen liuokseen lisätään 60 ml kuivaa eetteriä, minkä jälkeen tuotteen hydrobromidi erottuu. Erottunut aine liuotetaan 10 ml:aan vettä ja liuos tehdään emäksiseksi (pH = 8) väkevällä ammoniakilla. Erottuneet kiteet suodatetaan erilleen, pestään kylmällä vedellä, kuivataan ja kiteytetään 6 ml:sta bentseeniä. Saadaan 2,44 g (79,6 %) 1-metyyli-4-aminoasetyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia; sp. 158-160°C, $R_f^3 = 0,3$.

Analyysi:

Laskettu $C_{18}H_{18}O_2N_3Cl$:lle (M = 343,81): C: 62,8 % H: 5,3 % N: 12,25 %

Löydetty: C: 62,8 % H: 5,3 % N: 12,3 %

Esimerkki 10

1-metyyli-4-klooriasetyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

3 g magnesiumoksidia lisätään liuokseen, jossa on 2,87 g (0,01 moolia) 1-metyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia 30 ml:ssa kloroformia ja voimakkaan sekoituksen alaiseen seokseen lisätään liuos, jossa on 1,2 ml (0,018 moolia) klooriasetyylikloridia 4 ml:ssa kloroformia. 3 tunnin sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa magnesiumsuola suodatetaan erilleen, pestään 20 ml:lla kloroformia ja suodos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös kiteytetään asetonista. Saadaan 2,68 g (81,4 %) 1-metyyli-4-klooriasetyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia, sp. 197-200°C $R_f^2 = 0,5$.

Analyysi:

Laskettu $C_{18}H_{16}O_2N_2Cl$:lle (M = 365,24): C: 59,75 % H: 4,4 % N: 7,65 %

Löydetty: C: 59,7 % H: 3,9 % N: 7,7 %

Samalla tavalla valmistetaan seuraavat yhdisteet sopivista lähtöaineista:

Esimerkki 11

1-metyyli-4-fenyyliasetyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentso-
diatsepin-2-oni

Lähtöaine: 1-metyyli-7-kloori-5-fenyyli-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentso-
diatsepin-2-oni

Saanto: 94,7 %. Sulamispiste: 228-231°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen
etanolista) $R_F^2 = 0,8$.

Analyysi:

Laskettu $C_{24}H_{21}O_2N_2Cl$:lle (M = 404,88): C: 71,25 % H: 5,2 % N: 6,9 %

Löydetty: C: 71,25% H: 5,4 % N: 6,9 %

Esimerkki 12

1-metyyli-4-(o-klooribentsoyyli)-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-
bentsodiatsepin-2-oni

Lähtöaine: 1-metyyli-7-kloori-5-fenyyli-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentso-
diatsepin-2-oni

Saanto: 88 %. Sulamispiste: 250-253°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen
asetonitriilistä). $R_F^2 = 0,8$.

Analyysi:

Laskettu $C_{23}H_{18}O_2N_2Cl_2$:lle (M = 425,30): C: 64,95 % H: 4,3 % N: 6,6 %

Löydetty: C: 64,95 % H: 3,7 % N: 6,5 %

Esimerkki 13

1-metyyli-4-(p-klooribentsoyyli)-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-
bentsodiatsepin-2-oni

Lähtöaine: 1-metyyli-7-kloori-5-fenyyli-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentso-
diatsepin-2-oni

Saanto: 96,5 %. Sulamispiste: 238-240°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen
asetonitriilistä). $R_F^2 = 0,8$.

Analyysi:

Laskettu $C_{28}H_{18}O_2N_2Cl_2$:lle (M = 425,30): C: 64,95 % H: 4,3 % N: 6,6 %

Löydetty: C: 64,74 % H: 4,3 % N: 6,7 %

Esimerkki 14

4-formyyli-5-fenyyli-7-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

6 ml etyyliformiaattia lisätään liuokseen, jossa on 1,4 g (5 mmoolia)
7-nitro-5-fenyyli-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia 5 ml:ssa kloori-
bentseeniä ja reaktioseosta pidetään liuottimen kiehumapisteessä 3 tuntia. Sen
jälkeen liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa ja öljymäinen jäännös jähme-
tetään käsittelemällä sitä 20 ml:ssa kuivaa eetteriä. Saadaan 141 g (90,7 %)
4-formyyli-5-fenyyli-7-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia;
sp. 258-261°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen asetonista). $R_F^2 = 0,4$.

Analyysi:

Laskettu $C_{16}H_{13}O_4N_3$:lle ($M = 311,29$): C: 61,7 % H: 4,2 % N: 13,5 %

Löydetty: C: 62,0 % H: 4,2 % N: 13,3 %

Samalla tavalla valmistetaan seuraavat yhdisteet:

Esimerkki 15

4-formyyli-5-fenyyli-7-amino-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Lähtöaine: 7-amino-5-fenyyli-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 67,5 %. Sulamispiste: $239-241^{\circ}C$ (uudelleenkiteyttämisen jälkeen 95-%:isesta etanolista). $R_F^2 = 0,5$.

Analyysi:

Laskettu $C_{16}H_{15}O_2N_3$:lle ($M = 281,32$): C: 68,31 % H: 5,37 % N: 14,94 %

Löydetty: C: 68,00 % H: 4,95 % N: 14,65 %

Seuraavat yhdisteet valmistetaan sopivista lähtöaineista, kuten esimerkissä 10 kuvattiin:

Esimerkki 16

1-metyyli-4-akryloyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Lähtöaine: 1-metyyli-7-kloori-5-fenyyli-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 85,2 %. Sulamispiste: $169-171^{\circ}C$ (uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista). $R_F^2 = 0,75$.

Analyysi:

Laskettu $C_{19}H_{17}O_2N_2Cl$:lle ($M = 340,81$): C: 66,96 % H: 5,03 % N: 8,22 %

Löydetty: C: 67,26 % H: 5,09 % N: 8,49 %

Esimerkki 17

4-akryloyyli-5-fenyyli-7-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Lähtöaine: 7-nitro-5-fenyyli-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 72,6 %. Sulamispiste: $225-227^{\circ}C$ (uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista). $R_F^2 = 0,70$.

Analyysi:

Laskettu $C_{18}H_{15}O_4N_3$:lle ($M = 337,34$): C: 64,09 % H: 4,48 % N: 12,46 %

Löydetty: C: 64,25 % H: 4,65 % N: 12,32 %

Esimerkki 18

4-syklopentyylikarboxyyli-5-fenyyli-7-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Lähtöaine: 7-nitro-5-fenyyli-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 80,0 %. Sulamispiste: $248-251^{\circ}C$ hajoten (uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista). $R_F^2 = 0,66$.

Analyysi:

Laskettu $C_{21}H_{21}N_3O_4$:lle ($M = 379,42$): C: 66,48 % H: 5,58 % N: 11,08 %

Löydetty: C: 66,50 % H: 5,22 % N: 10,84 %

Esimerkki 19

1-metyyli-4-syklopentyylikarbonyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Lähtöaine: 1-metyyli-7-kloori-5-fenyyli-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 80,0 %. Sulamispiste: 229-232°C hajoten (uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista). $R_f^2 = 0,78$.

Analyysi:

Laskettu $C_{22}H_{23}O_2N_2Cl$:lle ($M = 282,89$): C: 69,01 % H: 6,06 % N: 7,32 %

Löydetty: C: 68,68 % H: 5,75 % N: 7,30 %

Esimerkki 20

1-metyyli-4-sykloheksyylikarbonyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Lähtöaine: 1-metyyli-7-kloori-5-fenyyli-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 74,7 %. Sulamispiste: 189-191°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista). $R_f^2 = 0,75$.

Analyysi:

Laskettu $C_{23}H_{25}O_2N_2Cl$:lle ($M = 396,92$): C: 69,60 % H: 6,25 % N: 7,06 %

Löydetty: C: 70,00 % H: 6,20 % N: 7,18 %

Esimerkki 21

4-sykloheksyylikarbonyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Lähtöaine: 7-kloori-5-fenyyli-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 70,0 %. Sulamispiste: 181-183°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista). $R_f^2 = 0,80$.

Analyysi:

Laskettu $C_{22}H_{23}O_2N_2Cl$:lle ($M = 382,88$): C: 69,01 % H: 6,06 % N: 7,32 %

Löydetty: C: 69,35 % H: 5,85 % N: 7,04 %

Esimerkki 22

1-metyyli-4-(4-morfoliinikarbonyyli)-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

1 ml morfoliinia lisätään suspensioon, jossa on 1,7 g (4,8 mmoolia) 1-metyyli-4-kloorikarbonyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia 5 ml:ssa metanolia ja seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 1 tuntia. Tänä aikana muodostuu kirkas liuos. Jäähdytettyyn liuokseen lisätään hitaasti 25 ml

vettä. Erottunut aine suodatetaan erilleen, pestään vedellä, kuivataan ja kiteytetään uudelleen etanolista. Saadaan 1,78 g (89 %) 1-metyyli-4-(4-morfoliinikarbonyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia; sp. 184-185°C, $R_f^2 = 0,45$.

Samalla tavalla valmistetaan seuraavat yhdisteet sopivista lähtöaineista:

Esimerkki 23

1-metyyli-4-(1-piperidiinikarbonyyli)-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Lähtöaine: 1-metyyli-4-kloorikarbonyyli-7-kloori-5-fenyyli-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 87,5 %. Sulamispiste: 136,5-137°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen 95-%:isesta etanolista). $R_f^2 = 0,68$.

Esimerkki 24

1-metyyli-4-(4-metyyli-1-piperidiinikarbonyyli)-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Lähtöaine: 1-metyyli-4-kloorikarbonyyli-7-kloori-5-fenyyli-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 95,7 %. Sulamispiste: 240,5-242°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen asetoniitrilistä). $R_f^2 = 0,53$.

Esimerkki 25

1-metyyli-4-hydratsiinikarbonyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Lähtöaine: 1-metyyli-4-kloorikarbonyyli-7-kloori-5-fenyyli-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 87 %. Sulamispiste: 187-189°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen bentseenin ja kloroformin seoksesta). $R_f^2 = 0,19$.

Esimerkki 26

Di-(1-metyyli-2-okso-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-4-yyli)-ketoni

1 g 1-metyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia ja 1 g magnesiumoksidia lisätään liuokseen, jossa on 0,8 g (2,29 mmoolia) 1-metyyli-4-kloorikarbonyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia 10 ml:ssa kloroformia ja seosta sekoitetaan 40°C:ssa yli yön. Sen jälkeen epäorgaaniset suolat suodatetaan erilleen, pestään 10 ml:lla kloroformia ja kloroformiliuosta sekoitetaan 10 ml:n kanssa 2n kloorivetyhappoa. Reagoimattoman emäksen hydrokloridi erottuu. Suola suodatetaan erilleen ja suodos pestään 5 ml:lla 2,5-%:sta natriumvetykarbonaatin vesiliuosta ja vedellä. Kloroformiliuos kuivataan ja haihdutetaan. Saatu kuiva jäännös kiteytetään uudelleen etanolista. Saadaan 0,91 g (66,2 %) di-(1-metyyli-2-okso-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-4-yyli)-ketonia, sp. 263-266°C, $R_f^2 = 0,7$.

Esimerkki 27

4-kloorikarbonyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

0,84 g kuivaa kiinteätä natriumvetykarbonaattia lisätään suspensioon, jossa on 1,36 g (5 mmoolia) 5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia 60 ml:ssa absoluuttista bentseeniä ja seokseen lisätään tiputtaen 10-15°C:ssa 15 ml 10-%:ista fosgeeniliuosta bentseenissä. Seosta sekoitetaan 10-15°C:ssa yksi tunti ja sitten huoneen lämpötilassa yli yön. Epäorgaaniset suolat suodatetaan erilleen ja pestään 50 ml:lla asetonia. Orgaaninen faasi haihdutetaan ja kuiva jäännös kiteytetään uudelleen bentseenistä. Saadaan 1,08 g (64,5 %) 4-kloorikarbonyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia, sp. 181-184°C, $R_f^2 = 0,82$.

Samalla tavalla valmistetaan seuraavat yhdisteet sopivista lähtöaineista:

Esimerkki 28

1-metyyli-4-kloorikarbonyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Lähtöaine: 1-metyyli-7-kloori-5-fenyyli-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 91 %. Sulamispiste: 186-187°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen bentseenistä). $R_f^2 = 0,8$.

Esimerkki 29

(-)-1-metyyli-4-kloorikarbonyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Lähtöaine: (+)-1-metyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni. Saalis: 67,5 %. Sulamispiste: 201-203,5°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen asetonista). $[\alpha]_D^{25} = -646,5^\circ$ (c = 1, kloroformi).

Esimerkki 30

(-)-1-metyyli-4-karbamoyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

2,1 g (7,32 mmoolia) (+)-1-metyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia liuotetaan 20 ml:aan bentseeniä. Liuokseen lisätään 1,26 g kiinteätä natriumvetykarbonaattia ja sitten 22 ml fosgeenia 10-%:ista liuosta bentseenistä tiputtaen 10-15°C:ssa. Seosta sekoitetaan 2 tuntia, lisätään sitten 10 ml ammoniakin 10-%:ista liuosta metanolissa ja seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa yli yön. Erottuneet epäorgaaniset suolat suodatetaan erilleen ja suodatuskakku pestään bentseenillä. Suodos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään uudelleen etanolista. Saadaan 2,12 g (87,5 %) (-)-1-metyyli-4-karbamoyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia; sp. 214-217°C, $[\alpha]_D^{25} = -616,5^\circ$ (c = 1, kloroformi).

Esimerkki 31

1-metyyli-4-karbamoyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Suspensiota, jossa on 1,7 g (4,87 mmoolia) 1-metyyli-4-kloorikarbonyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia 3,5 ml:ssa väkevää ammoniakkia ja 7 ml:ssa metanolia, sekoitetaan huoneen lämpötilassa yli yön. Seos laimennetaan 30 ml:lla vettä, erottunut raakatuote suodatetaan erilleen ja kiteytetään uudelleen etanolista kuivaamatta. Saadaan 1,16 g (72 %) 1-metyyli-4-karbamoyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia; sp. 212-215°C.

Noudattamalla esimerkin 31 menetelmää ja käyttäen lähtöaineena 1-metyyli-4-kloorikarbonyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia ja sopivaa amiinia valmistetaan seuraavat yhdisteet:

Esimerkki 32

1-metyyli-4-(N,N-dimetyylikarbamoyyli)-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 94,0 %. Sulamispiste: 190-192°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista). $R_F^2 = 0,45$.

Esimerkki 33

1-metyyli-4-(N,N-dietyylikarbamoyyli)-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 97,8 %. Sulamispiste: 131-134°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista). $R_F^2 = 0,58$.

Esimerkki 34

1-metyyli-4-(2-fenyylihydratsinokarbamoyyli)-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 82,9 %. Sulamispiste: 212-215°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista). $R_F^2 = 0,5$.

Esimerkki 35

1-metyyli-4-(1-metyylihydratsinokarbamoyyli)-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 91,4 %. Sulamispiste: 197-199°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista). $R_F^2 = 0,17$.

Esimerkki 36

1-metyyli-4-(isopropylikarbamoyyli)-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 97,8 %. Sulamispiste: 222-225°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen asetonitriilistä). $R_F^2 = 0,49$.

Esimerkki 37

1-metyyli-4-(N-metyyli-N-bentsyylikarbamoyyli)-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 93,2 %. Sulamispiste: 156-157°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista). $R_f^1 = 0,43$.

Esimerkki 38

1-metyyli-4-(pyrrolidinokarbonyyli)-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 98,5 %. Sulamispiste: 203-205°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista). $R_f = 0,56$.

Esimerkki 39

1-metyyli-4-(N-metyyli-N-sykloheksyylikarbamoyyli)-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 96,1 %. Sulamispiste: 104-106°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen isopropyylieetteristä). $R_f^2 = 0,67$.

Esimerkki 40

1-metyyli-4-[2-(dimetyyliaminoetyyli)karbamoyyli]-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 88,5 %. Sulamispiste: 153-155°C (saostamisen jälkeen vedestä). $R_f^2 = 0,15$.

Esimerkki 41

1-metyyli-4-[3-asettylifenyli]karbamoyyli]-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 91,5 %. Sulamispiste: 198-199°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista). $R_f^2 = 0,47$.

Esimerkki 42

1-metyyli-4-[4-(2-hydroksietyyli)piperatsinokarbonyyli]-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 91,6 %. Sulamispiste: 167-168°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista). $R_f^3 = 0,42$.

Esimerkki 43

1-metyyli-4-(karboksimeetylikarbamoyyli)-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 79,5 %. Sulamispiste: 197-198°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista). $R_f^2 = 0,05$.

Esimerkki 44

1-metyyli-4-(metoksikarbonyylimetyylikarbamoyyli)-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 91,5 %. Sulamispiste: 240-242°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen asetonitrilistä). $R_f^2 = 0,44$.

Esimerkki 45

1-metyyli-4-(etoksikarbonyylimetyylikarbamoyyli)-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 91,3 %. Sulamispiste: 164-166°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista). $R_f^2 = 0,48$.

Esimerkki 46

1-metyyli-4-[(3-etoksiopropyyli)karbamoyyli]-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 92,3 %. Sulamispiste: 119-121°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen dietyylieetteri/isopropyylieetteriseoksesta). $R_f^2 = 0,56$.

Esimerkki 47

1-metyyli-4-[(2-metoksietyyli)karbamoyyli]-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 97,4 %. Sulamispiste: 162-163°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista). $R_f^2 = 0,39$.

Esimerkki 48

1-metyyli-4-(karbamoyylimetyylikarbamoyyli)-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 92,2 %. Sulamispiste: 200-203°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista). $R_f^2 = 0,2$.

Esimerkki 49

1-metyyli-4-[(metyylikarbamoyylimetyyli)karbamoyyli]-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 86,7 %. Sulamispiste: 199-202°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista). $R_f^2 = 0,15$.

Esimerkki 50

1-metyyli-4-[(2-morfolinoetyyli)karbamoyyli]-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 90,9 %. Sulamispiste: 180-183°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen bentseeni/eetteriseoksesta). $R_f^2 = 0,55$.

Esimerkki 51

1-metyyli-4-[(2-fenyylihydratsinokarbonyyli)metyylikarbamoyyli]-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Saanto: 68,9 %. Sulamispiste: 233-234°C (saostamisen jälkeen dimetyyliformamidi/vesiseoksesta). $R_f^2 = 0,2$.

Noudattamalla esimerkin 1 menetelmää ja käyttäen lähtöaineina esimerkeissä mainittuja yhdisteitä, valmistettiin seuraavat yhdisteet:

Esimerkki 52

1-metyyli-4-metoksikarbonyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni

Lähtöaine: 1-metyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni.

Saanto: 89,6 %. Sulamispiste 153-154°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen metanolista). $R_f^2 = 0,6$.

Esimerkki 53

1-metyyli-4-metoksikarbonyyli-5-fenyyli-7-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentso-
diatsepin-2-oni

Lähtöaine: 1-metyyli-5-fenyyli-7-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentso-
diatsepin-2-oni.

Saanto: 93 %. Sulamispiste: 239-240°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen ase-
tonitriilistä). $R_f^2 = 0,63$.

Esimerkki 54

4-metoksikarbonyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-
2-oni

Lähtöaine: 5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-
2-oni.

Saanto: 90,2 %. Sulamispiste: 168-170°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen
metanolista). $R_f^2 = 0,55$.

Esimerkki 55

4-metoksikarbonyyli-5-fenyyli-7-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-
2-oni

Lähtöaine: 5-fenyyli-7-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni.

Saanto: 95,3 %. Sulamispiste: 161-163°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen
metanolista). $R_f^2 = 0,65$.

Esimerkki 56

4-n-butoksikarbonyyli-5-fenyyli-7-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-
2-oni

Lähtöaine: 5-fenyyli-7-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni.

Saanto: 84,2 %. Sulamispiste: 152-153°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen
asetonitriilistä). $R_f^2 = 0,62$.

Esimerkki 57

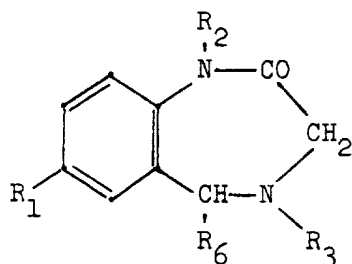
1-metyyli-4-n-butoksikarbonyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-
bentsodiatsepin-2-oni

Lähtöaine: 1-metyyli-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-terahydro-2H-1,4-bentso-
diatsepin-2-oni.

Saanto: 76 %. Sulamispiste: 131-133°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen etano-
lista). $R_f^2 = 0,79$.

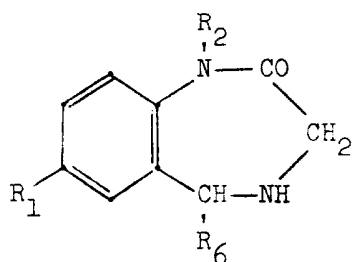
Patenttivaatimus:

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten raseemisten tai optisesti aktiivisten 4-substituoitujen 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni-johdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I



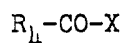
(I)

jossa R_1 on vety, halogeeni, trifluorimetyyli, amino tai nitro, R_2 on vety tai C_{1-4} -alkyyli, R_3 on C_{1-4} -alkoksikarbonyyli-, halogeenibentsyylioksikarbonyyli-, mentyylioksikarbonyyli-, C_{5-8} -sykloalkanoyyli-, amino- C_{1-5} -alkanoyyli-, halogeeni- C_{1-5} -alkanoyyli-, halogeenibentsooyli-, fenyyli- C_{1-5} -alkanoyyli-, C_{2-5} -alkenoyyli-, halogeenikarbonyyli-, tai hydratsinokarbonyyliryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu C_{1-4} -alkyyli- tai fenyyli-ryhmällä, 1-metyyli-2-okso-5-fenyyli-7-kloori-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-4-yylikarbonyyli-, morfolinokarbonyyli-, 1-piperidinokarbonyyli-, 4-metyyli-1-piperidinokarbonyyli-, pyrrolidinokarbonyyli-, 4-(2-hydroksietyyli)piperatsinokarbonyyliryhmä tai kaavan -CONRR' mukainen substituoitu karbamoyyliryhmä, jossa R ja R' ovat molemmat C_{1-4} -alkyyli-ryhmiä tai R' on vety ja R on amino- C_{1-4} -alkyyli-, C_{1-4} -alkyyliamino- C_{1-4} -alkyyli-, di(C_{1-4} -alkyyli)-amino- C_{1-4} -alkyyli-, karboksi- C_{1-4} -alkyyli-, C_{1-4} -alkoksikarbonyyli- C_{1-4} -alkyyli-, C_{1-4} -alkyyli-, C_{1-4} -alkoksi- C_{1-4} -alkyyli-, aminokarbonyyli- C_{1-4} -alkyyli-, C_{1-4} -alkyyliaminokarbonyyli- C_{1-4} -alkyyli-, fenyylihydratsinokarbonyyli- C_{1-4} -alkyyli-, syklopentyyli-, C_{1-5} -alkanoyylifenyyli-, C_{1-4} -alkyyli- C_{1-4} -alkyyli- tai 2-morfolinoetyyliryhmä, ja R_6 on fenyyli tai halogeenifenyyli, t u n n e t t u siitä, että raseeminen tai optisesti aktiivinen 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni-johdannainen, jolla on yleinen kaava II



(II)

jossa R_1 , R_2 ja R_6 merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan, mahdollisesti happoa sitovan aineen läsnäollessa, yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava III

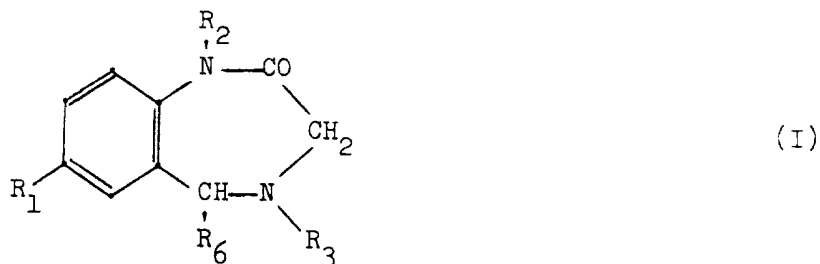


(III)

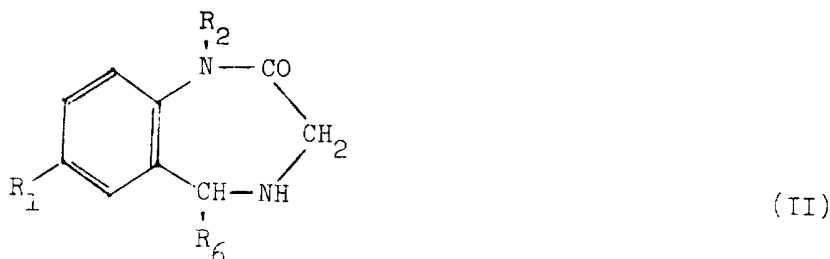
jossa X on halogeeni tai C_{1-4} -alkoksiryhmä, ja R_4 on C_{1-4} -alkoksi-, halogeenibentsyylioksi-, mentyylioksi-, C_{5-7} -sykloalkyyli-, amino- C_{1-4} -alkyyli-, halogeeni- C_{1-4} -alkyyli-, halogeenifenyyli-, fenyyli- C_{1-4} -alkyyli-, C_{2-4} -alkenyyliryhmä tai halogeeni ja kun saadussa kaavan I mukaisessa yhdisteessä R_3 on halogeenikarbonyyli, niin kaavan I mukaiselle yhdisteelle suoritetaan aminolyysi ammoniakin tai hydratsiinin avulla, joka on mahdollisesti substituoitu C_{1-4} -alkyyli- tai fenyyli-ryhmällä, tai di(C_{1-4} -alkyyli)amiinin avulla tai primaarisen amiinin avulla, jolla on kaava $R-NH_2$, jossa R:llä on sama merkitys kuin edellä, ja haluttaessa sellainen raseeminen tai optisesti aktiivinen yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 , R_3 ja R_6 merkitsevät samaa kuin edellä, ja R_2 on vety, alkyloidaan sinänsä tunnetulla tavalla.

Patentkrav:

Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara racemiska eller optiskt aktiva 4-substituerade 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onderivat med den allmänna formeln I



vari R_1 är väte, halogen, trifluormetyl, amino eller nitro, R_2 är väte eller C_{1-4} -alkyl, R_3 är en C_{1-4} -alkoxikarbonyl-, halogenbensyloxikarbonyl-, mentyloxikarbonyl-, C_{5-8} -cykloalkanoyl-, amino- C_{1-5} -alkanoyl-, halogen- C_{1-5} -alkanoyl-, halogenbensoyl-, fenyl- C_{1-5} -alkanoyl-, C_{2-5} -alkenoyl, halogenkarbonyl-, hydratsinokarbonylgrupp, som eventuellt är substituerad med en C_{1-4} -alkyl- eller fenylgrupp, en 1-metyl-2-oxo-5-fenyl-7-klor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-4-ylkarbonyl-, morfolinokarbonyl-, 1-piperidinokarbonyl-, 4-metyl-1-piperidinokarbonyl-, pyrrolidinokarbonyl-, 4-(2-hydroxietyl)-piperazinokarbonylgrupp eller en substituerad karbamoylgrupp med formeln $-\text{CONRR}'$, vari R och R' båda är C_{1-4} -alkylgrupper eller R' är väte och R är en amino- C_{1-4} -alkyl-, C_{1-4} -alkylamino- C_{1-4} -alkyl-, di(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-4} -alkyl-, karboxi- C_{1-4} -alkyl-, C_{1-4} -alkoxikarbonyl- C_{1-4} -alkyl-, C_{1-4} -alkyl-, C_{1-4} -alkoxi- C_{1-4} -alkyl-, amino-karbonyl- C_{1-4} -alkyl-, C_{1-4} -alkylaminokarbonyl- C_{1-4} -alkyl-, fenylhydrazinokarbonyl- C_{1-4} -alkyl-, cyklopentyl-, C_{1-5} -alkanoylfenyl-, C_{1-4} -alkylfenyl- C_{1-4} -alkyl- eller 2-morfolinoetylgrupp, och R_6 är en fenyl eller halogenfenylgrupp, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man omsätter ett racemiskt eller optiskt aktivt 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onderivat med den allmänna formeln II



vari R_1 , R_2 och R_6 har ovan nämnda betydelse, eventuellt i närvaro av ett syra-bindande medel, med en förening med den allmänna formeln III



vari X är halogen eller en C_{1-4} -alkoxigrupp, och R_4 är en C_{1-4} -alkoxi-, halogenbensyloxi, mentyloxi-, C_{5-7} -cykloalkyl-, amino- C_{1-4} -alkyl-, halogen- C_{1-4} -alkyl-, halogenfenyl-, fenyl C_{1-4} -alkyl, C_{2-4} -alkenylgrupp eller halogen, och när R_3 i den erhållna föreningen med formeln I är en halogenkarbonylgrupp, utsätter föreningen med formeln I för aminolys med ammoniak eller hydrazin, som eventuellt är substituerad med en C_{1-4} -alkyl- eller fenylgrupp, eller med ett di(C_{1-4} -alkylamin eller ett primärt amin med formeln RNH_2), vari R har ovan nämnda betydelse, och om så önskas, på ett i och för sig känt sätt alkylerar en racemisk eller optiskt aktiv förening med formeln I, i vilken R_1 , R_3 och R_6 har ovan nämnda betydelse och R_2 är väte.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Hollanti-Holland(NL) 7 311 309 (C 07 d 53/06).

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Iso-Britannia-Storbritannien(GB) 1 309 810 (C 07 D 53/06). Itävalta-Österrike(AT) 317 893 (C 07 d 53/06). Japani-Japan(JP) 48-25199, 49-41392. Sveitsi-Schweiz(CH) 559 193. USA(US) 3 236 836, 3 551 415 (C 07 d 53/06).