

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) FI 890380 A7

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **890380**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification

C07D471/04

C07D495/04

C07D221:00

C07D243:00

C07D243:00

C07D333:00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **26.01.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.01.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **28.07.1989**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoiikeus - Prioritet - Priority

27.01.1988 DE 3802334

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit, 7950 Biberach 1, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Eberlein, Wolfgang, BRD, SAKSA, (DE)

2 • Engel, Wolfhard, BRD, SAKSA, (DE)

3 • Mihm, Gerhard, BRD, SAKSA, (DE)

4 • Trummlitz, Günter, BRD, SAKSA, (DE)

5 • Mayer, Norbert, BRD, SAKSA, (DE)

6 • Doods, Henri, BRD, SAKSA, (DE)

7 • de Jonge, Adriaan, Netherlands, ALANKOMAAT, (NL)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

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

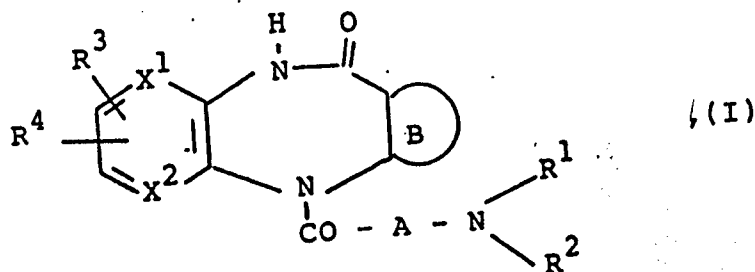
Uudet kondensoidut diatsepinonit, menetelmä niiden valmistamiseksi ja näitä yhdisteitä sisältävät lääkeaineet

Nya kondenserande diazepinoner, förfarande för deras framställning och dessa föreningar innehållande läkemedel.

Uudet kondensoidut diatsepinonit, menetelmä niiden valmistamiseksi ja näitä yhdisteitä sisältävät lääkkeet. - Nya kondenserade diazepinoner, förfarande för deras framställning och dessa föreningar innehållande läkemedel.

EP-hakemusjulkaisuissa 0,039,519 ja 0,057,428 sekä US-patenttijulkaisuissa 3,660,380; 3,691,159; 4,213,984; 4,213,985; 4,210,648; 4,410,527; 4,424,225; 4,424,222 ja 4,424,226 on aiemmin kuvattu kondensoituja diatsepinoneja, jotka omaavat mahahaavaa estäviä sekä mahanesteen eristystä ehkäiseviä ominaisuuksia.

Lisäksi EP-hakemusjulkaisun 0,156,191 perusteella tiedetään, että lisäämällä edeltävien julkaisujen yhdisteisiin nähden uudentyyppisiä aminoasyylijäännöksiä voidaan indusoida täysin toisentyypisiä, arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Nytemmin on todettu, että uudet kondensoidut diatsepinonit, joiden kaava on



niiden isomeerit sekä niiden happoadditiosuolat, farmaseuttista käyttöä silmälläpitäen erityisesti niiden fysiologisesti hyväksyttävät, epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa muodostetut happoadditiosuolat, osoittavat erinomaisia ominaisuuksia käytettäessä niitä kiertohermontahdistimina sydämen hitaan sykkeen ja rytmihäiriöiden hoitamiseksi.

Kyseinen keksintö koskee täten uusia, edeltävän kaavan I

mukaisia kondensoituja diatsepinoneja, niiden isomeerejä, niiden happoadditiosuoloja, erityisesti niiden fysiologisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja, niiden käyttöä lääkkeinä, näitä yhdisteitä sisältäviä lääkkeitä sekä menetelmää niiden valmistamiseksi.

Edeltävässä kaavassa I

R^1 on 1-3 hiiliatomia käsittävä alkyyliryhmä,
 R^2 on hiiliatomissa 2 valinnaisesti hydroksyyli- tai hydroksyyli-
 tuoitu suoran tai haarautuneen ketjun omaava, 1-8 hiiliatomia
 käsittävä alkyyliryhmä, tai sykloalkyyli- tai sykloalkyyli-
 metyyli- tai metyyli-ryhmä, jossa sykloalkyyliosuus voi käsittää kulloinkin
 3-8 hiiliatomia sekä voi olla substituoitu metyyli- tai hydrok-
 syyli-ryhmällä, tai fenyylialkyyliryhmä, jossa alkyylisosuus voi
 sisältää 1-3 hiiliatomia sekä fenyylisosuus voi olla mono- tai
 disubstituoitu halogeeniatomilla, metyyli-, metoksi- tai tri-
 fluorimetyyli-ryhmällä, jolloin fenyyliryhmän substituentit
 voivat olla identtisiä tai poiketa toisistaan, tai

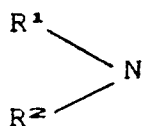
R^1 ja R^2 voivat yhdessä välisensä typpi- tai typpi-atomin kanssa muodostaa
 6-8 -jäsenisen, tyydytetyn monosyklisen renkaan, jossa yksi
 metyleeniryhmä voi sillä varauksella, että tämän metyleeni-
 ryhmän ja läsnäolevan typpi-atomin välissä sijaitsee vähintään 2
 hiiliatomia, olla substituoitu happiatomilla tai valinnaisesti
 alkyyl-, fenyylialkyyl- tai fenyyliryhmällä substituoidulla
 iminoryhmällä, jolloin alkyylisosuus voi sisältää kulloinkin 1-3
 hiiliatomia sekä jolloin fenyyliryhmän voi kulloinkin olla mono-
 tai disubstituoitu halogeeniatomilla, metyyli-, metoksi- tai
 trifluorimetyyli-ryhmällä, jolloin substituentit voivat olla
 identtisiä tai poiketa toisistaan,

R^3 on 1-3 hiiliatomia käsittävä alkyyliryhmä, tai vety- tai
 klooriatomi,

R^4 on vety- tai metyyli-ryhmä,

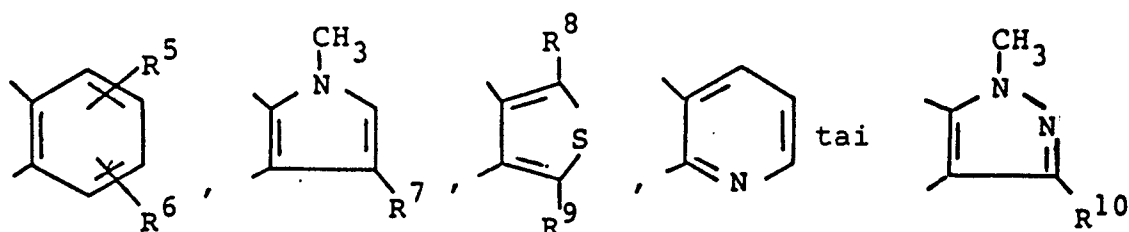
A on valinnaisesti yhden kaksoissidoksen sisältävä, 5-8 hiili-

atomia käsittävä alkyleeniryhmä sillä varauksella, että puoli-
syklisen karbonyyliryhmän ja ryhmän



typpiatomin välissä sijaitsee vähintään 5 hiiliatomia,

B on ryhmä, jonka kaava on:



jolloin R^5 ja R^6 voivat olla identtiset tai poiketa toisistaan
ja ovat kumpikin tahollaan vety-, fluori-, kloori- tai bromi-
atomi tai 1-4 hiiliatomia käsittävä alkyyliryhmä,

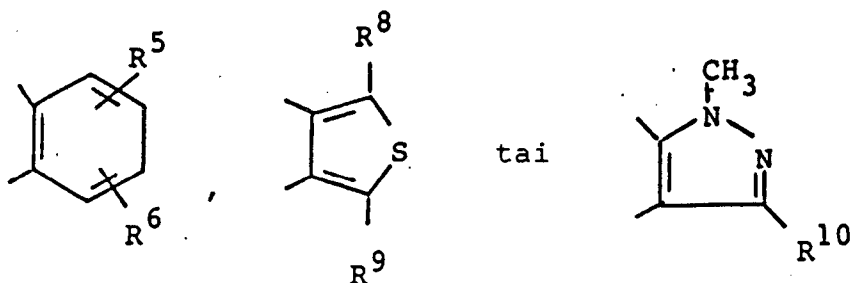
R^7 on metyyliiryhmä tai klooriatomi, tai silloin kun R^8 on
vetyatomi tai 1-3 hiiliatomia käsittävä alkyyliryhmä, myös
vetyatomi,

R^9 on vetyatomi tai 1-4 hiiliatomia käsittävä alkyyliryhmä,

R^{10} on 1-4 hiiliatomia käsittävä alkyyliryhmä, tai vetyatomi tai
klooriatomi, ja

R^{10} on vetyatomi tai metyyliiryhmä,

X^1 ja X^2 ovat kumpikin tahollaan metiiniiryhmä tai myös typpi-
atomi, silloin kun B on jokin ryhmä, jonka kaava on



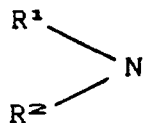
tai yksi jäännös R^1 tai R^2 on metiiniiryhmä ja toinen jäännös R^1
ja R^2 on typpiatomi.

Tarjoilu

Edeltävän ryhmän $\begin{array}{c} R^1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R^2 \end{array}$ määritelmän mukaisia esimerkkejä

ovat ryhmät dimetyyliamino, dietyyliamino, dipropyyliamino, bis(metyylietyyli)amino, (etyyli)butyyliamino, (etyyli)metyyliamino, (metyylietyyli)metyyliamino, (butyyli)metyyliamino, (sykloheksyyli)metyyliamino, trans-[(4-hydroksisykloheksyyli)-metyyliamino], (fenyylimetyyli)metyyliamino, 1-piperidinyyli, heksahydro-1H-1-atsepinyyli, oktahydro-1-atsosinyyli, 4-morfolinyyli, 4-metyyli-1-piperatsinyyli, 4-hydroksi-1-piperidinyyli, 4-(fenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli, 4-(2-fenylietyyli)-1-piperatsinyyli, 4-(3-fenyylipropyli)-1-piperatsinyyli, 4-(4-(4-kloori-2-metyylifenyyli)metyyli)-1-piperatsinyyli, 4-(metyylietyyli)-1-piperatsinyyli, 4-etyyli-1-piperatsinyyli, 4-(4-metoksi-2-metyylifenyyli)-1-piperatsinyyli ja 4-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]-1-piperatsinyyli;

esimerkkeinä ryhmästä -CO-A mainittakoon ryhmät: 1-oksoheksyyli, 1-oksoheptyyli, 1-okso-oktyyli, 1-oksononyyli, 2-metyyli-1-oksoheptyyli, 2-etyyli-1-oksoheptyyli, 1-okso-4-heksenyyli, 1-okso-5-heptenyyli, 1-okso-6-oktenyyli, 1-okso-7-nonenyyli, 2-metyyli-1-okso-4-heksenyyli tai 2-etyyli-1-okso-4-heksenyyli, jotka ovat kulloinkin ω -asemassa, kuten 1-oksoheptyyli- ja 1-okso-5-heptenyyli-ryhmä 6-asemassa, substituoituja ryhmällä



Edeltävän yleisen kaavan I piiriin kuuluvista yhdisteistä mainitaan esimerkiosuudessa mainittujen yhdisteiden ohella esimerkkeinä seuraavat yhdisteet :

5,11-dihydro-11-[6-(dimetyyliamino)-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido-[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

5,11-dihydro-11-[6-[(metyylietyyli)metyyliamino]-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido-[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

11-[7-(dietyyliamino)-1-oksoheptyyli]-5,11-dihydro-6H-pyrido-[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

5,11-dihydro-11-[6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido-[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

11-[6-[(sykloheksyyli)metyyliamino]-1-oksoheksyyli]-5,11-dihydro-6H-pyrido-[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

trans-5,11-dihydro-11-[6-[(4-hydroksisykloheksyyli)metyyliamino]-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

5,11-dihydro-11-[6-[(fenyylimetyyli)metyyliamino]-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido-[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

5,11-dihydro-11-[6-(1-piperidinyyli)-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido-[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

5,11-dihydro-11-[6-(4-hydroksi-1-piperidinyyli)-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

5,11-dihydro-11-[6-(heksahydro-1H-1-atsepinyyli)-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

5,11-dihydro-11-[6-[4-(fenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli]-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

5,11-dihydro-11-[6-[4-(2-fenylietyyli)-1-piperatsinyyli]-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

5,11-dihydro-11-[6-[4-(3-fenyylipropyyli)-1-piperatsinyyli]-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

11-[6-[(4-(4-kloori-2-metyylifenyyli)metyyli)-1-piperatsinyyli]-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

5,11-dihydro-11-[6-[4-(metyylietyyli)-1-piperatsinyyli]-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

5,11-dihydro-11-[6-(4-etyyli-1-piperatsinyyli)-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

5,11-dihydro-11-[6-[4-[(3-trifluorimetyyli)fenyyli]-1-piperatsinyyli]-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

(Z)-5,11-dihydro-11-[6-(1-piperidinyyli)-1-okso-4-heksenyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

(E)-5,11-dihydro-11-[6-(1-piperidinyyli)-1-okso-4-heksenyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

(Z)-5,11-dihydro-11-[7-(1-piperidinyyli)-1-okso-5-heptenyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

(E)-5,11-dihydro-11-[7-(1-piperidinyyli)-1-okso-5-heptenyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

5,11-dihydro-11-[6-[4-(4-metoksi-2-metyylifenyyli)-1-piperatsinyyli]-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

5,11-dihydro-11-[2-metyyli-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

(+)-5,11-dihydro-11-[2-etyyli-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

(-)-5,11-dihydro-11-[2-propyyli-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

5,11-dihydro-11-[3-metyyli-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

5,11-dihydro-11-[4-metyyli-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

5,11-dihydro-11-[5-metyyli-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

5,11-dihydro-11-[6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1-oksoheptyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

5,11-dihydro-11-[7-(1-piperidinyyli)-1-oksoheptyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

6,11-dihydro-11-[6-(1-piperidinyyli)-1-oksoheksyyli]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]bentsodiatsepin-5-oni,

6,11-dihydro-11-[6-(heksahydro-1H-1-atsepinyyli)-1-oksoheksyyli]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]bentsodiatsepin-5-oni,

6,11-dihydro-11-[6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1-oksoheksyyli]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]bentsodiatsepin-5-oni,

5,11-dihydro-8-metyyli-11-[6-(1-piperidinyyli)-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido-[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

5,11-dihydro-8-metyyli-11-[6-heksahydro-1H-1-atsepinyyli)-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

5,11-dihydro-8-metyyli-11-[6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

5,11-dihydro-9-metyyli-11-[6-(1-piperidinyyli)-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

5,11-dihydro-9-metyyli-11-[6-(heksahydro-1H-1-atsepinyyli)-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

5,11-dihydro-9-metyyli-11-[6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

9-kloori-5,11-dihydro-11-[6-(1-piperidinyyli)-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

9-kloori-5,11-dihydro-11-[6-(heksahydro-1H-1-atsepinyyli)-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

9-kloori-5,11-dihydro-11-[6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

4,9-dihydro-3-metyyli-4-[6-(1-piperidinyyli)-1-oksoheksyyli]-10H-tieno[3,4-b][1,5]bentsodiatsepin-10-oni,

4,9-dihydro-4-[6-(heksahydro-1H-1-atsepinyyli)-1-oksoheksyyli]-3-metyyli-10H-tieno[3,4-b][1,5]bentsodiatsepin-10-oni,

4,9-dihydro-3-metyyli-4-[6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1-oksoheksyyli]-10H-tieno[3,4-b][1,5]bentsodiatsepin-10-oni,

4,9-dihydro-1,3-dimetyyli-4-[6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1-oksoheksyyli]-10H-tieno[3,4-b][1,5]bentsodiatsepin-10-oni,

3-kloori-4,9-dihydro-4-[6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1-oksoheksyyli]-10H-tieno[3,4-b][1,5]bentsodiatsepin-10-oni,

1,3-dimetyyli-4-[6-(1-piperidinyyli)-1-oksoheksyyli]-1,4,9,10-tetrahydropyrrolo[3,2-b][1,5]bentsodiatsepin-10-oni,

1,3-dimetyyli-4-[6-(heksahydro-1H-1-atsepinyyli)-1-oksoheksyyli]-1,4,9,10-tetrahydropyrrolo[3,2-b][1,5]bentsodiatsepin-10-oni,

1,3-dimetyyli-4-[6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1-oksoheksyyli]-1,4,9,10-tetrahydropyrrolo[3,2-b][1,5]bentsodiatsepin-10-oni,

3-kloori-1-metyyli-4-[6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1-oksoheksyyli]-1,4,9,10-tetrahydropyrrolo[3,2-b][1,5]bentsodiatsepin-10-oni,

1-metyyli-4-[6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1-oksoheksyyli]-1,4,9,10-tetrahydropyrrolo[3,2-b][1,5]bentsodiatsepin-10-oni,

1,3-dimetyyli-4-[6-(1-piperidinyyli)-1-oksoheksyyli]-1,4,9,10-tetrahydropyratsolo[4,3-b][1,5]bentsodiatsepin-10-oni,

1,3-dimetyyli-4-[6-(heksahydro-1H-1-atsepinyyli)-1-oksoheksyyli]-1,4,9,10-tetrahydropyratsolo[4,3-b][1,5]bentsodiatsepin-10-oni,

1,3-dimetyyli-4-[6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1-oksoheksyyli]-1,4,9,10-tetrahydropyratsolo[4,3-b][1,5]bentsodiatsepin-10-oni, ja

1-metyyli-4-[6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1-oksoheksyyli]-1,4,9,10-tetrahydropyratsolo[4,3-b][1,5]bentsodiatsepin-10-oni,

sekä mainittujen eri isomeerit sekä fysiologisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

Edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat ne yhdisteet, joissa R^1 on metyyli- tai etyyyliryhmä,

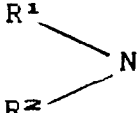
R^2 on 1-3 hiiliatomia käsittävä alkyyliryhmä, tai sykloheksyyli-, trans-(4-hydroksisykloheksyyli)- tai fenyyylimetyyliryhmä, tai

R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä välisensä typpiä atomin kanssa 1-piperidinyyli-, 4-hydroksi-1-piperidinyyli-, heksahydro-1H-atsepinyyli- tai 1-piperatsinyyliryhmän, jolloin 1-piperatsinyyliryhmä voi olla substituoitu asemassa 4 alkyyli-, fenyyli-alkyyli- tai fenyyyliryhmällä, jolloin alkyylisuus voi käsittää kulloinkin 1-3 hiiliatomia ja jolloin fenyyliydin voi olla mono- tai disubstituoitu kulloinkin metyyli-, metoksi- tai trifluorimetyyliryhmällä, jolloin substituentit voivat olla identtiset tai poiketa toisistaan,

R^3 on metyyli- tai etyyli-, vetyatomi tai klooriatomi,

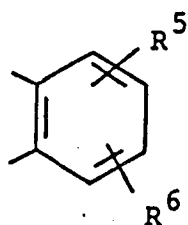
R^4 on vetyatomi tai metyyli- tai etyyli-,

A on valinnaisesti α -asemassa puolisyklisen karbonyylin metyylisubstituoitu ja/tai γ, δ -asemassa kaksoissidoksen sisältävä alkyleeniryhmä, joka käsittää 5-6 hiiliatomia, sillä varauksella, että puolisyklisen karbonyyliryhmän

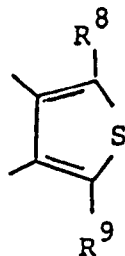
sekä ryhmän  typpiä atomin välissä on vähintään 5

hiiliatomia,

B on ryhmä, jonka kaava on



tai



jolloin

R^5 on vetyatomi,

R^6 on vetyatomi, kloori- tai bromiatomi tai metyyli- tai etyyli- tai alkyyliryhmä kulloinkin heterosyklisen yhdisteen 8- tai 9-

asemassa,

R^6 on vetyatomi ja

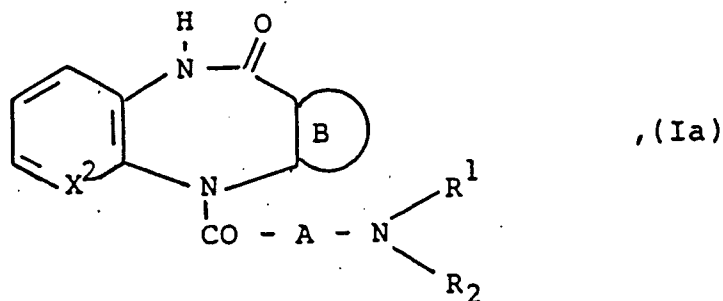
R^7 on vetyatomi tai metyyliiryhmä,

X^1 on metiiniiryhmä ja

X^2 on metiiniiryhmä tai typpi-atomi,

sekä mainittujen isomeerit sekä happoadditiosuolat.

Erityisen edullisia yhdisteitä ovat kuitenkin ne kaavan



mukaiset yhdisteet, joissa

R^1 , R^2 , A ja X^2 ovat kuten edellä määritelty ja B on ryhmä, jonka kaava on:

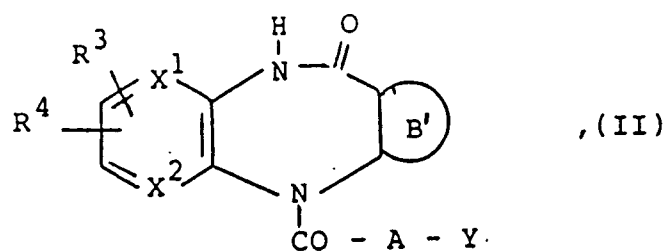


sekä mainittujen isomeerit ja happoadditiosuolat.

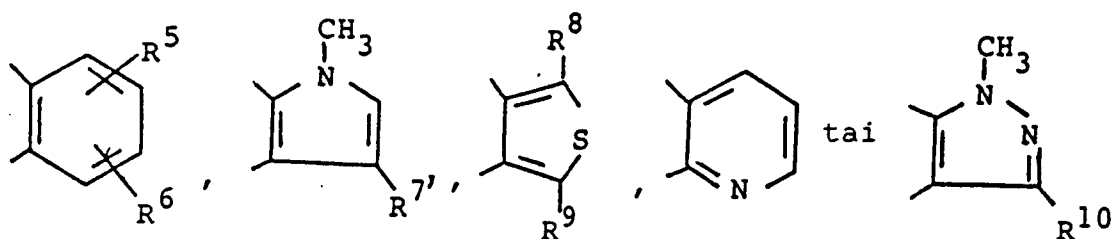
Keksinnön mukaan uudet diatsepinonit saadaan seuraavien menetelmien mukaan:

a) yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^7 on klooriatomi tai metyyliiryhmä ja muut jäännökset ovat kuten edellä määritelty:

7 suoritetetaan konversioreaktio yhdisteelle, jonka kaava on



jossa R^3 , R^4 , A, X^1 ja X^2 ovat kuten edellä määriteltty, B' on ryhmä, jonka kaava on:



jolloin R^5 , R^6 ja $R^8 - R^{10}$ ovat kuten aiemmin määriteltty, ja $R^{7'}$ on metyyliryhmä tai klooriatomi, ja Y on halogeeniatomi, edullisesti kloori- tai bromiatomi, käyttäen amiinia, jonka kaava on



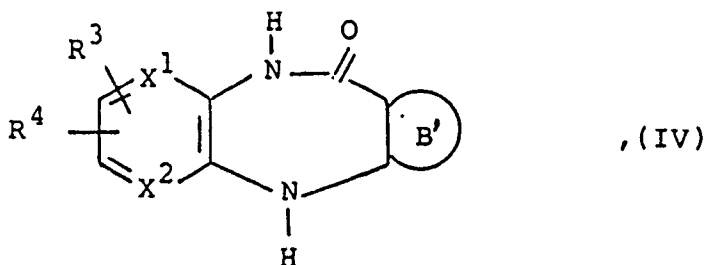
jossa R^1 ja R^2 ovat kuten aiemmin määriteltty.

Aminointi suoritetaan inertissä liuottimessa lämpötilassa -10°C :sta käytetyn liuottimen kiehumapisteeseen, edullisesti käyttäen joko vähintään 2 moolia yleisen kaavan III mukaista sekundääristä amiinia tai 1-2 moolia yleisen kaavan III mukaista sekundääristä amiinia sekä apuainesta. Liuottimiksi soveltuvat esimerkiksi klooratut hiilivedyt, kuten metyleenikloridi, kloroformi tai dikloorietaani; avoketjuiset tai sykliiset eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni,

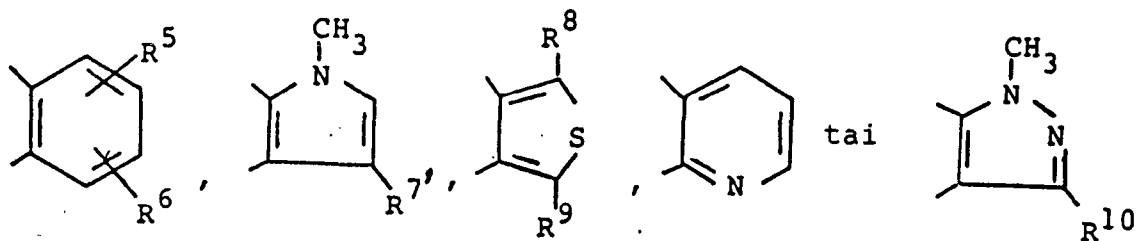
ksyleeni, klooribentseeni tai pyridiini; alkoholit, kuten etanoli tai isopropanoli; ketonit, kuten asetoni; asetonitriili, dimetyyliformamidi tai 1,3-dimetyyli-2-imidatsolidinoni. Apuomaksista mainittakoon esimerkiksi tertiääriset orgaaniset emäkset, kuten trietyyliamiini, N-metyylijpiperidiini, dietyyli-aniliini, pyridiini ja 4-(dimetyyliamino)pyridiini, tai epäorgaaniset emäkset, kuten alkalimetalli- tai maa-alkalimetallikarbonaatit tai -vetykarbonaatit, -hydroksidit tai -oksidit. Reaktiota voidaan valinnaisesti nopeuttaa lisäämällä alkali-metallijodideja. Reaktioaika on käytetyn yleisen kaavan III mukaisen amiinin määrästä ja tyypistä riippuen 15 minuutista 80 tuntiin.

b) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^7 on klooriatomi tai metyyli-ryhmä ja muut jäännökset ovat kuten edellä aiemmin määritelty:

suoritetaan konversioreaktio yhdisteelle, jonka kaava on

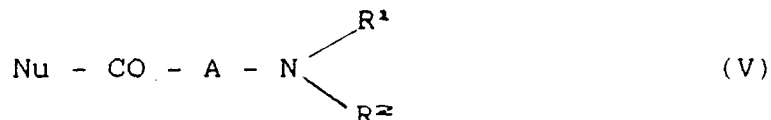


jossa R^3 , R^4 , X^1 ja X^2 ovat kuten aiemmin määritelty, ja B' on jokin ryhmä, jonka kaava on:



jolloin R^5 , R^6 ja R^7 - R^{10} ovat kuten aiemmin määritelty, ja

R^1 on metyyli-ryhmä tai klooriatomi, käyttäen karboksyylihap-
johdannaista, jonka kaava on:



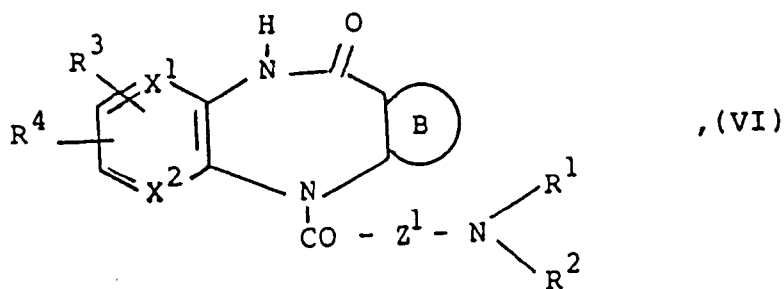
jossa R^1 , R^2 ja A ovat kuten aiemmin määritetty, ja
Nu on nukleofuginen ryhmä.

Yleisen kaavan IV mukaisten yhdisteiden ja yleisen kaavan V
mukaisten happojohdannaisten välinen konversioreaktio suori-
taan sinänsä tunnetulla tavalla. Poistuva ryhmä Nu on ryhmä,
joka muodostaa yhdessä sitomansa karbonyyli-ryhmän kanssa reak-
tiivisen karboksyylihapojohdannaisten. Reaktiivisista karbok-
syylihapojohdannaista mainittakoon esimerkiksi happohaloge-
nidit, -esterit, -anhydridit tai seka-anhydridit sellaisina
kuin niitä muodostuu vastaavien happojen ($\text{Nu} = \text{OH}$) suoloista ja
happoklorideista, kuten fosforioksidikloridista, difosforihappo-
tetrakloridista tai kloorimuuraishappestereistä, tai yleisen
kaavan V mukaisten yhdisteiden ($\text{Nu} = \text{OH}$) konversioreaktioissa
N-alkyyli-2-halogeenipyridiniumsuolojen kanssa muodostuvat N-
alkyyli-2-asyylioksi-2-pyridiniumsuolat.

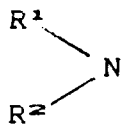
Edullisesti reaktio suoritetaan käyttäen voimakkaiden
mineraalihappojen, erityisesti dikloorifosforihappojen, seka-
anhydridejä. Reaktio suoritetaan valinnaisesti happoja sitovan
aineen (protoni-akseptorin) läsnäollessa. Soveltuvina protoni-
akseptoreina mainittakoon esimerkiksi alkalimetallikarbonaatit
tai -vetykarbonaatit, kuten natriumkarbonaatti tai kalium-
vetykarbonaatti; tertiääriset orgaaniset amiinit, kuten pyri-
diini, trietyyliamiini, etyyli-di-isopropyliamiini, 4-(di-
metyyliamino)pyridiini, tai natriumhydridi. Reaktio suoritetaan
lämpötilassa -25°C - $+130^\circ\text{C}$ inertissä liuottimessa. Inertteinä
liuottimina tulevat kyseeseen esimerkiksi klooratut alifaat-
tiset hiilivedyt, kuten metyleenikloridi, 1,2-dikloorietaani;

avoketjuiset tai sykliset eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai 1,4-dioksaani; aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni, ksyleeni, o-diklooribentseeni; polaariset, aproottiset liuottimet kuten asetonitriili, dimetyyliformamidi tai heksametyylifosforihappotriamidi; tai mainittujen seokset. Reaktioaika on käytetyn yleisen kaavan V mukaisen asylointiaineen määrästä ja tyypistä riippuen 15 minuutista 80 tuntiin. Yleisen kaavan V mukaisia yhdisteitä ei ole välttämätöntä valmistaa puhtaina, jolloin ne voidaan pikemminkin muodostaa reaktioseoksessa in situ sinänsä tunnettuun tapaan.

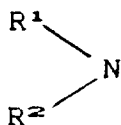
c) hydrataan katalyyttisesti yhdistettä, jonka kaava on:



jossa $R^1 - R^4$ ja B ovat kuten aiemmin määritelty, ja Z^1 on suoran tai haarautuneen ketjun omaava, 5-8 hiiliatomia käsittävä alkyleenijäännös sillä varauksella, että puolisyklisen karbonyyliryhmän ja ryhmän



typpiätomien välissä sijaitseva alkyleeniketju käsittää vähintään 5 jäsentä sekä yhden kaksois- tai kolmoissidoksen, edullisesti 2,3-asemassa ryhmään



nähdessä.

Katalyyttinen hydraus suoritetaan alkuaineiden jaksollisen järjestelmän VIII sivuryhmän metallien läsnäollessa, esimerkiksi palladiumin eläinhiilellä, palladiumin bariumsulfaatilla, Raney-nikkelin tai Raney-koboltin läsnäollessa 0,1 - 300 baarin vetypaineessa sekä 0° - 130°C:n lämpötilassa, edullisesti huoneen lämpötilassa sekä liuottimien, esimerkiksi alkoholien kuten metanolin tai etanolin, eetterien kuten dioksaanin, dietyylieetterin tai tetrahydrofuraanin, karboksyylihappojen kuten etikkahapon tai tertiääristen amiinien kuten trietyyliamiinin, läsnäollessa.

Kaavan VI mukaisen lähtöaineen mahdollisesti käsittämä halogeeni lohkeaa fluoria lukuunottamatta katalyyttisessä hydrauksessa yleensä pois.

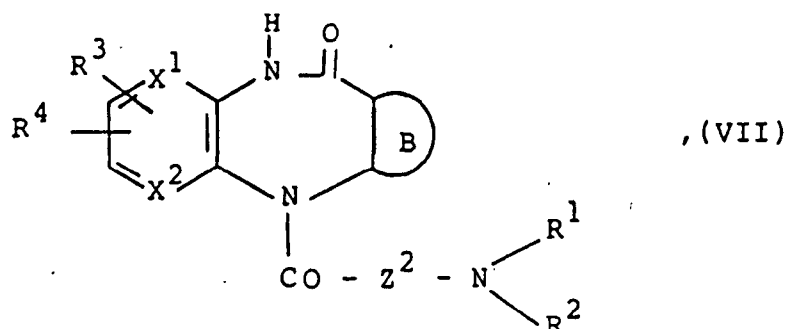
Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa A on kaksoissidoksen sisältävä alkyleeniryhmä, lähdetään liikkeelle kaavan VI mukaisesta yhdisteestä, jossa Z¹ on yhden kolmoissidoksen sisältävä alkyleeniryhmä, menetellen edullisesti siten, että katalyyttinen hydrausreaktio katkaistaan joko yhden moolin vetyä tultua kulutetuksi, ja/tai siten, että käytetään deaktivoitua katalysaattoria, esim. lyijyllä tai kadmiumilla deaktivoitua palladiumia kalsiumkarbonaatilla (Lindlar-katalysaattori), palladiumia bariumsulfaatilla kinoliini- tai P2-nikkelilisäyksen ohella etyleenidiamiinin läsnäollessa.

Tällöin muodostuu pääasiassa sellaisia kaavan I mukaisia yhdisteitä, joille on tunnusomaista Z-konfiguraatio olefiinikaksoissidoksessa.

Luonnollisesti näin saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa A on yhden kaksoissidoksen sisältävä alkyleeniryhmä, voidaan hydrata sitten edelleen edellä kuvatun mukaisesti kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa A on tyydytetty alkyleeniryhmä.

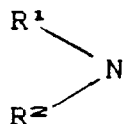
d) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^3 on vetyatomi tai 1-3 hiiliatomia käsittävä alkyyliryhmä, R^7 on vetyatomi ja A on tyydytetty alkyleeniryhmä:

suoritetaan hydrogenolyysi yhdisteelle, jonka kaava on VII:

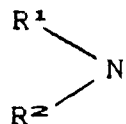


jossa $R^1 - R^4$, X^1 ja X^2 ovat kuten edellä aiemmin määritelty, ja

Z^2 on suoran tai haarautuneen ketjun omaava, 5-8 hiiliatomia käsittävä alkyleenijäännös sillä varauksella, että puolisykli- sen kabonyyliryhmän ja ryhmän



typpiätomien välissä sijaitseva alkyleeniketju käsittää vähintään 5 jäsentä sekä voi käsittää yhden kaksois- tai kolmois- sidoksen, edullisesti 2,3-asemassa ryhmään



nähdessä.

Hydrogenolyysi suoritetaan alkuaineiden jaksollisen järjestelmän VIII sivuryhmän metallien muodostamien katalysaattorien läsnäollessa, esimerkiksi palladiumin eläinhiilellä, palladiumin bariumsulfaattilla, Raney-nikkelin tai Raney-koboltin läsnäollessa vetypaineessa 1 - 300 baaria ja lämpötilassa

0° - 130°C liuottimien, esimerkiksi alkoholien kuten metanolin, etanolin; eetterien kuten dioksaanin, tetrahydrofuraanin; karboksyylihappojen, esimerkiksi etikkahapon; tai tertiääristen amiinien, esimerkiksi trietyyliamiinin läsnäollessa. Ellei läsnä tällöin ole muita kloorivetyakseptoreita, esimerkiksi natriumkarbonaattia, kaliumvetykarbonaattia, trietyyliamiinia tai natriumasetaattia, muodostuu suoraan haluttujen yhdisteiden hydroklorideja, jotka voidaan eristää katalysaattorin poistamista seuraten haihduttamalla liuottimet. Mikäli edeltävässä hydrogenolyysissä vety korvataan muurahaishapolla, kyseinen konversio onnistuu periaatteessa myös ylipainetta käyttämättä. Tämän menetelmämuunnoksen kyseessä ollen on erityisen onnistuneeksi osoittautunut konversion suoritus muurahaishapon avulla dimetyyliformamidin liuottimena läsnäollessa sekä palladiumia hiilellä katalysaattorina käyttäen 70° - 110°C:n lämpötilassa, kuten myös pelkistäminen trietyyliammoniumformiaatin avulla ylimäärän trietyyliamiinia läsnäollessa sekä katalysaattorina palladiumia eläinhiilellä tai palladiumasetaattia sekä triaryylifosfiineja, kuten trifenyylifosfiinia, Tris-(o-tolyyli)-fosfiinia, Tris-(2,5-di-isopropyylifenyyli)fosfiinia, käyttäen 40° - 110°C:n lämpötilassa.

Näin saadut yleisen kaavan I mukaiset emäkset voidaan sitten muuttaa happoadditiosuoloikseen tai saadut happoadditiosuolat vapaiksi emäksiksi tai muiksi farmakologisesti hyväksyttäviksi happoadditiosuoloiksi. Hapoiksi ovat osoittautuneet soveltuvan erityisesti esimerkiksi kloorivetyhappo, bromivetyhappo, rikkihappo, metyyliirikkihappo, fosforihappo, viinihappo, fumaarihappo, sitruunahappo, maleiinihappo, meripihkahappo, glukonihappo, omenahappo, p-tolueenisulfonihappo, metaanisulfonihappo ja amidosulfonihappo.

Keksinnön mukaiset, emässubstituoidut yleisen kaavan I mukaiset kondensoidut diatsepinonit sisältävät korkeintaan kaksi toisistaan riippumatonta kiraalista keskusta, joista toinen on tie-

tyissä olosuhteissa asymmetrinen hiiliatomi sivuketjussa. Toiseksi kiraaliseksi keskukseksi voidaan katsoa itse asyloitu trisyklinen ryhmä, joka voi esiintyä kahtena toistensa peilikuvan muodostavana muotona. Trisyklisen ryhmittymän luonteesta riippuu, onko energiakynnys rengas-inversioon niin korkea, että yksittäiset isomeerit ovat huoneenlämpötilassa stabiileja ja sellaisina eristettävissä. Erityistä merkitystä inversio-kynnyksen korkeuden kannalta on aminoasyyilisivuketjun viereisillä peri-asemassa olevilla substituentteilla. On todettu, että sellaiset yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa X^2 on CH-ryhmä ja B on o-fenyleenijäännös, ovat kahdessa keskenään diastereomeerisessä muodossa, jotka ovat erotettavissa toisistaan erillisiksi komponenteiksi huoneen lämpötilassa. Yksittäiset diastereomeerit ovat kiteisinä täysin stabiileja, siirtyvät liuokseen huoneen lämpötilassa, mutta palaavat muutaman päivän puoliintumisajalla takaisin alkuperäiseksi seokseksi. Sellaisen yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden osalta, joissa X^2 on typpi-atomi ja B on o-fenyleeniryhmä, on tarvittava aktivoitumisenergia niin voimakkaasti alentunut, ettei diastereomeerejä sellaisenaan ole huoneen lämpötilassa enää osoitettavissa - lukuunottamatta mutkikkaaitten ^1H -nmr-spektrien avulla - eikä niitä voida siten preparatiivisesti erottaa.

Keksinnön mukaiset aminoasyloidut, yleisen kaavan I mukaiset kondensoidut diatsepinonit sisältävät siis tietyissä olosuhteissa kaksi kiraalista keskusta, joista toinen ei kaikissa tapauksissa ole huoneen lämpötilassa konfiguraatiostabiili. Nämä yhdisteet voivat lisäksi esiintyä kahtena keskenään diastereomeerisenä muotona tai kulloinkin enantiomeereinä (+)- ja (-)-muodoissa. Diastereomeeriset cis/trans-muodot ovat myös mahdollisia, silloin kun kyseisissä yleisen kaavan I mukaisissa yhdisteissä A on yhden olefiinikaksoissidoksen sisältävä alkyleenijäännös.

Keksintöön kuuluvat yksittäiset isomeerit kuten myös niiden

2

2 set. Kulloisetkin diastereomeerit voidaan erottaa niiden toisistaan poikkeavien fysikokemiallisten ominaisuuksien perusteella, esim. fraktioivan uudelleenkiteytyksen avulla sopivista liuottimista, korkeapainenestekromatografisten, kolonnikromatografisten tai kaasukromatografisten menetelmien avulla.

Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden mahdolliset raseemiset seokset voidaan erottaa tunnettujen menetelmien mukaan, esimerkiksi käyttämällä optisesti aktiivista happoa, kuten (+)- tai (-)-viinihappo, tai sen jokin johdannainen, kuten (+)- tai (-)-diasetyyliviinihappo, (+)- tai (-)-monometyyli-tartraatti tai (+)-kamferisulfonihappo.

Tavanomaisen menetelmän isomeerien erottamiseksi mukaan suoritetaan yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen rasemaatin konversioreaktio käyttäen jotain edellä mainittua optisesti aktiivista happoa ekvimolaarisena määränä jossain liuottimessa, minkä jälkeen saadut kiteiset diastereomeeriset suolat erotetaan toisistaan hyödyntämällä niiden toisistaan poikkeavaa liukoisuutta. Tämä konversioreaktio voidaan suorittaa minkä tahansa tyyppisessä liuottimessa, jossa kyseisten suolojen liukoisuudet poikkeavat riittävästi toisistaan. Edullisesti käytetään metanolia, etanolia tai niiden seoksia, esimerkiksi tilavuussuhteessa 50:50. Sitten kumpikin optisesti aktiivinen suola liuotetaan veteen, saatu suolaliuos neutraloidaan emäksellä, kuten natrium- tai kaliumkarbonaatilla ja saadaan täten vastaava vapaa, (+)- tai (-)-muodossa oleva yhdiste.

Toisinaan yleisen kaavan I piiriin kuuluvista diastereomeerisistä yhdisteistä saadaan vain yksi enantiomeeri tai kahden optisesti aktiivisen yhdisteen seos myös siten, että edellä kuvatut synteetit suoritetaan käyttäen vain yhtä yleisen kaavan II tai V mukaista enantiomeeriä.

Yleisen kaavan II mukaisten halogeeniasyylijohdannaisten

valmistamiseksi suoritetaan yleisen kaavan IV mukaisten lähtöyhdisteiden ja yleisen kaavan Hal-A-CO-Hal (VIII) tai $[\text{Hal-A-CO}]_2\text{O}$ (IX) mukaisten yhdisteiden, joissa Hal on kloori-, bromi- tai jodiatomi, välinen konversioreaktio. Tämä asylointi voidaan suorittaa liuotinta käyttämättä, mutta suoritetaan edullisesti inertissä liuottimessa ja huoneen lämpötilassa tai nostetussa lämpötilassa, korkeintaan käytetyn liuottimen kiehumapistetta vastaavassa lämpötilassa, valinnaisesti apu-emäksen ja/tai asylointikatalysaattorin läsnäollessa. Yleisen kaavan VIII mukaiset happohalogenidit katsotaan edullisemmiksi kuin yleisen kaavan IX mukaiset happoanhydridit.

Liuottimina mainittakoon esimerkkiluonteisesti aromaattiset hiilivedyt kuten tolueeni, ksyleeni tai klooribentseeni; avoketjuiset tai sykliiset eetterit kuten di-isopropyylieetteri tai dioksaani; klooratut hiilivedyt kuten dikloorietaani, sekä muut liuottimet kuten pyridiini, asetonitriili tai dimetyyliformamidi.

Apuemäksinä mainittakoon esim. tertiääriset orgaaniset emäket kuten trietyyliamiini ja etyyli-di-isopropyyliamiini tai pyridiini; tai epäorgaaniset emäket kuten vedettömät alkalimetalli- tai maa-alkalimetallikarbonaatit tai -vetykarbonaatit tai maa-alkalimetallioksidit. Asylointikatalysaattoreina tulevat kyseeseen esimerkiksi imidatsoli, pyridiini tai 4-dimetyyliaminopyridiini.

Jos yleisen kaavan II mukaisessa yhdisteessä Hal on klooriatomi, se voidaan helposti muuttaa reaktiossa natriumjodidin kanssa asetonissa tai etanolissa reaktiivisemmaksi jodiksi.

Yleisen kaavan III-mukaisia sekundäärisiä amiineja on kaupallisesti saatavana tai ne voidaan valmistaa helposti kirjallisuudesta tuttuja menetelmiä vastaavin tavoin.

Yleisen kaavan IV mukaiset trisykliset yhdisteet ovat tuttuja patenttijulkaisukirjallisuudesta tai ne ovat syntetisoitavissa likipitään julkaistujen menetelmien mukaan saatavana olevista lähtöaineista.

Yleisen kaavan V mukaisia lähtöyhdisteitä saadaan vastaavista estereistä, eli sellaisista yleisen kaavan V mukaisista yhdisteistä, joissa Nu on alkoksiryhmä, suorittamalla yleisen kaavan III mukaisten sekundääristen amiinien konversioreaktio yleisen kaavan $\text{Hal-A-CO}_2\text{R}^{1,2}$ (X) mukaisten karboksyylihapponesterien kanssa, joissa Hal ja A ovat kuten edellä määritelty ja $\text{R}^{1,2}$ on alempi alkyyli -jäännös, valinnaisesti käyttäen lisättyjä apuemäksiä, esim. trietyyliamiinia, tai katalysaattoreita, esimerkiksi Triton B -valmistetta. Saippuoimalla saatu esteri esim. baryyttilipeän avulla saadaan yleisen kaavan V piiriin kuuluvia karboksyylihappoja, joita voidaan käyttää muita nukleofugisia ryhmiä sisältävien johdannaisten valmistuksessa.

Yleisen kaavan VI sekä yleisen kaavan VII mukaiset lähtöyhdisteet saadaan suorittamalla vastaavan, kaavan II mukaisen yhdisteen konversioreaktio vastaavan, kaavan III mukaisen sekundäärisen amiinin kanssa.

Yleisen kaavan I mukaiset emässubstituoidut kondensoidut diatsepinonit sekä niiden happoadditiosuolat omaavat arvokkaita ominaisuuksia; erityisesti niillä on hydrolyysistabiilisuuden ollessa erinomainen, selektiivisyyden korkea sekä imeytymisen suun kautta annettuina hyvä hyödyllisiä vaikutuksia sydämen sykkeeseen ja ne soveltuvat johtuen puuttuvista mahahapon erityistä estävistä, syljen erityistä estävistä sekä silmän mustuaista laajentavista vaikutuksista kiertohermon tahdistimiksi sydämen hitaan sykkeen sekä rytmihäiriöiden hoitoon ihmis- sekä eläinlääketieteen piirissä; osalla yhdisteistä on niinkään kouristuksia laukaisevia ominaisuuksia ääreiselimiin,

erityisesti paksusuoleen ja rakkoon.

Edullinen suhde toisaalta sydämensykevaikutusten ja toisaalta terapian antikolinergisillä vaikuttavilla aineilla yhteydessä ilmenevien epätoivottavien vaikutusten silmän mustuaiskokoon sekä kyynel-, syljen- sekä mahahappoeritykseen välillä on aineiden terapeuttista käyttöä silmälläpitäen erityisen merkityksellinen. Seuraavat kokeet osoittavat, että keksinnön mukaiset yhdisteet osoittavat tässä suhteessa yllättävän edullisia suhdearvoja.

Muskariinireseptorisitoutumiskokeita:

A. IC₅₀-arvojen määrittäminen in vitro

Elinluovuttajina toimivat urospuoliset, 180-220 g:n painoiset Sprague-Dawley-rotat. Kun sydän, leuanalussylikirauhanen sekä isoaiivokuori oli poistettu, suoritettiin kaikki jatkotyövaiheet jääkylmässä Hepes-HCl-puskurissa (pH 7,4; 100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂). Ehjä sydän pilkottiin saksilla. Kaikki elinpreparaatit homogenisoitiin sen jakeen asianmukaisessa laitteessa.

Sitoutumiskoetta silmälläpitäen elinhomogenaatteja laimennettiin seuraavasti:

sydän kokonaisuudessaan	1:400
isoaiivokuori	1:3000
leuanalussylikirauhanen	1:400

Elinhomogenaatteja inkuboitiin määrätyn pitoisuuden radioligandia läsnäollessa käyttäen ei-radioaktiivisten testattavien yhdisteiden vaihtelevia pitoisuuksia Eppendorf-sentrifugi-putkissa 30°C:ssa. Inkubointiaika oli 45 minuuttia. Radioligandina käytettiin 0,3 nM ³H-N-metyyliskopolamiinia (³H-NMS:ää). Inkubointi päätettiin lisäämällä jääkylmää puskuria, minkä jälkeen seokset tyhjösodatettiin. Suodatin huuhdottiin kylmäl-

lä puskurilla ja sen sisältämä radioaktiivisuus määritettiin. Tämä radioaktiivisuus edustaa spesifisesti ja toisaalta epäspesifisesti sitoutuneen ^3H -NMS-määrän summaa. Ei-spesifisen sitoutumisen osuudeksi määriteltiin se radioaktiivisuus, joka sitoutui $1\ \mu\text{M}$ kinuklidinyyli-bentsilaatin läsnäollessa. Kaikki määritykset suoritettiin 4-kertaisina rinnakkaismäärityksinä. Ei-leimattujen testiyhdisteiden IC_{50} -arvot määritettiin graafisesti. Ne ilmoittavat testattavan yhdisteen sen pitoisuuden, jossa ^3H -NMS:n spesifinen sitoutuminen eri elimien käsittämiin muskariinireseptoreihin estyi 50-%:isesti. Tulokset on esitetty taulukossa I.

B. Muskariinivastaisen vaikutuksen funktionaalisen selektiivisyyden tutkiminen.

Muskariinivastaisia vaikutuksia omaavat aineet estävät ulkoa tuotujen vaikuttajien vaikutuksia tai kolinergisistä hermopäätteistä vapautuvan asetyylikoliinin vaikutuksia. Seuraavassa kuvataan menetelmiä, jotka soveltuvat sydänvaikutusten suhteen selektiivisten muskariinivastaisten aineiden käsitteen selventämiseen.

In vivo -menetelmät

Käytetyillä menetelmillä pyrittiin varmistamaan muskariinivastaisen vaikutuksen selektiivisyys. Kukin aine, joka oli tullut valituksi in vitro -tutkimuksissa, testattiin seuraavien parametrien suhteen:

1. M_1/M_2 -selektiivisyys rotassa,
2. syljeneritystä estävä vaikutus rotassa, ja
3. asetyylikoliinivaikutuksen rakkoon, keuhkoputkiin ja sydämen sykkeeseen estyminen marsussa.

1. M_1/M_2 -selektiivisyys rotassa

Käytettyä menetelmää ovat kuvanneet Hammer ja Giachetti (Life Sciences 31 (1982) 2991-2998). Testattavaa ainetta ruiskutettiin laskimonsisäisesti kasvavina annoksina, mistä 5 minuutin kuluttua joko stimuloitiin oikeaa kiertohermoa sähköisesti (taajuus: 25Hz; sykeleveys: 2 ms; ärsytysaika: 30s; volttiluku: supramaksimaalinen) tai näihin urospuolisiin THOM-rottiin ruiskutettiin laskimonsisäisesti 0,3 mg/kg McN-A-343:a. Määritettiin kiertohermoa stimuloimalla indusoitu sydämen hidas syke sekä McN-A-343:a antamalla aiheutettu verenpaineen nousu. Määritettiin graafisesti aineiden se annos, joka alensi joko kiertohermoliitteistä sydämen hidasta sykettä (M_2) tai verenpaineen nousua (M_1) 50 %. Tulokset on esitetty taulukossa II.

2. Syljeneritystä estävä vaikutus rotassa

Lavyn ja Mulderin (Arch.Int.Pharmakodyn. 178 (1969) 437-445) mukaan 1,2 g:lla uretaania/kg nukutetuille urospuolisille THOM-rotille annettiin aineita kasvavina annoksina i.v.. Syljeneritys indusoitiin antamalla s.c. 2 mg/kg pilokarpiinia. Eritynyt sylki kerättiin imupaperin avulla ja imupaperista irtileikatut laikut määritettiin planimetrisesti joka 5. minuutti. Aineen se annos, joka alensi sylkitilavuuksia 50 %, määritettiin graafisesti. Tulokset on esitetty taulukossa II.

3. Asetyliinikoliinivaikutuksen rakkoon, keuhkoputkiin sekä sydämen sykkeeseen estyminen marsussa

Nukutettuihin marsuihin ruiskutettiin tutkittavaa ainetta, mistä 5 minuutin kuluttua niille annettiin laskimonsisäisesti 10 µg/kg asetyylikoliinia, jota annettiin samanaikaisesti niinkään valtimonsisäisesti ruiskuttamalla. Tällöin sydämen syke rekisteröitiin suoraan elimistön ulkopuolisen EKG-mittalaitteen avulla, kuten myös uloshengitysvastus Konzett-

Rösslerin mukaan sekä irrotetun rakon supistus. Asetyylikolii-
nivaikutuksen tutkittuihin elimiin estymisen mittaamiseksi
määritettiin annos-vastekuvajaat, joista määritettiin $-\log$
 ED_{50} -arvot. Tulokset on esitetty taulukossa III.

Edellä kuvattujen ohjeiden mukaan testattiin esimerkiksi seu-
raavat yhdisteet:

A = 5,11-dihydro-11-[6-(1-piperidinyyli)-1-oksoheksyyli]-6H-
pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni,

sekä verrokkiyhdisteinä

verrokkijohdannainen

B = 11-[[2-[(dietyyliamino)metyyli]-1-piperidinyyli]asetyyli]-
5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni (ks.
US-patenttijulkaisu n:o 4,550,107),

C = 5,11-dihydro-11-[(4-metyyli-1-piperatsinyyli)asetyyli]-6H-
pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni (ks. US-patenttijulkai-
su n:o 3,660,380) sekä

D = atropiini.

Taulukko I:

Reseptorisitoutumiskokeet in vitro:

Tulokset:

Aine	Reseptorisitoutumiskokeet	
	IC_{50} [nMl ⁻¹]	
	Aivokuori	Sydän
A	60	10
B	1200	140
C	100	1500
D	2	4

Edeltävän taulukon I tulostiedoista ilmenee, että uudet, yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet erottavat toisistaan eri elimien käsittämät muskariinireseptorit. Tämä ilmenee sydänpreparaatteja tutkittaessa saaduista merkittävästi alhaisemmista IC_{50} -arvoista verrattuna isoaiivokuoripreparaateista saatuihin arvoihin.

Taulukko II

M_1/M_2 -selektiivisyys sekä syljenerityksen esto rotassa

Tulokset:

Aine	-log ED_{50} [Mkg ⁻¹]		
	Sydän	Verenpaine	Syljeneritys
A	7,75	6,42	6,65
B	6,42	5,63	5,00
C	5,60	6,94	6,22
D	7,94	7,34	7,60

Taulukko III

Asetyylikoliinivaikutuksen rakkoon, keuhkoputkiin ja sydämen sykkeeseen estyminen marsussa:

Tulokset:

Aine	-log ED_{50} [Molkg ⁻¹]		
	Sydän	Keuhkoputket	Rakko
A	6,88	7,49	6,20
B	5,84	5,58	4,73
C	5,85	6,57	5,36
D	7,70	7,96	7,03

Edeltävien taulukoiden II ja III farmakologisista tulostiedoista ilmenee täysin yhtäpitävästi reseptorisitoutumistutkimuksien kanssa, että mainittuja yhdisteitä antamalla sydämen syke kohoaa sellaisilla annoksilla, joilla ei vielä havaita minkään-

laista estovaikutusta syljen eritykseen.

Lisäksi edeltävän taulukon III farmakologisista tulostiedoista ilmenee yllättävän hyvä erotuskyky sydämen ja sileälihaksen välillä.

Mainitut aineet osoittavat tunnettuun yhdisteeseen E verrattuna oleellisesti kohonnutta vaikutusvoimakkuutta. Tällöin terapeuttisesti hyödyllinen selektiivisyys säilyy. Tällöin elimistöä voidaan rasittaa pienemmällä ainemäärillä muskariiniluonteisten sivuvaikutuksien ilmenemättä.

Lisäksi keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet ovat hyvin siedettyjä, jolloin farmakologisissa tutkimuksissa ei edes korkeimpien annettujen annoksien kohdalla voitu todeta minkäänlaisia myrkyllisiä sivuvaikutuksia.

Farmaseuttista käyttöä silmälläpitäen yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet ovat työstettävissä sinänsä tunnetulla tavalla tavantomaisiksi farmaseuttisiksi antomuodoiksi, esim. liuoksiksi, peräpuikoiksi, tableteiksi, rakeiksi, kapseleiksi tai hauteiksi. Päiväannostus on yleensä 0,02 mg/kg - 5 mg/kg, edullisesti 0,02 mg/kg - 2,5 mg/kg ja erityisesti 0,05 mg/kg - 1,0 mg/kg elimistön painoa, joka määrä annetaan valinnaisesti useampana, edullisesti 1-3 kerta-annoksena haluttujen tulosten saamiseksi.

Seuraavien esimerkkien tarkoituksena on edelleen havainnollistaa keksintöä.

Kaikille yhdisteille on saatavana tyydyttävät alkuaine-analyysi-, IR-spektri-, UV-spektri-, ¹H-nmr-spektri- sekä usein myös massaspektritulostiedot.

Esimerkki 1

5,11-dihydro-11-[6-(1-piperidinyyli)-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni

0,9 g (2,317 mmol) 5,11-dihydro-11-[6-(1-piperidinyyli)-1-okso-4-heksinyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-onia (sp. ^{milen} ^{saatu} 197°C) liuotettiin 45 ml:aan etanolia, minkä jälkeen liuokseen lisättiin 0,3 g katalysaattoria 10 % palladiumia eläinhiilellä ja hydrattiin 3 baarin vetypaineessa huoneen lämpötilassa, kunnes vetyä ei enää kulunut. Seos suodatettiin, suodos haihdu-
tettiin kuiviin vesi-imutyhjössä, minkä jälkeen öljyinen jään-
nös lietettiin muutamaan pisaraan dietyylieetteriä. Tällöin
kiteytyi sakka, joka otettiin talteen ja kiteytettiin toistami-
seen etyyliasetaatista. Saatiin 0,84 g (92% teoreettisesta
saannosta) värittömiä kiteitä, joiden sulamispiste oli 168-
170°C.

Esimerkki 2

11-[6-[(sykloheksyyli)metyyliamino]-1-oksoheksyyli]-5,11-di-
hydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni

Yhdiste valmistettiin esimerkkiin 1 nähden vastaavalla tavalla
yhdisteestä 11-[6-[(sykloheksyyli)metyyliamino]-1-okso-4-heksi-
nyyli]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni
(sp. 162-163°C) katalyyttisesti hydraamalla palladiumin eläin-
hiilellä läsnäollessa, jolloin 56%:n saantona teoreettisesta
saatiin värittömiä kiteitä, joiden sulamispiste oli 98-100°C
(etyyliasetaatti).

Esimerkki 3

trans-5,11-dihydro-11-[6-[(4-hydroksisykloheksyyli)metyyli-
amino]-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-
oni

Yhdiste valmistettiin esimerkkiin 1 nähden vastaavalla tavalla yhdisteestä trans-5,11-dihydro-11-[6-[(4-hydroksisyykliheksyyli)metyyliamino]-1-okso-4-heksinyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-bentsodiatsepin-6-oni (sp. 176-178°C) katalyyttisesti hydraamalla palladiumin eläinhiilellä läsnäollessa, jolloin 36%:n saantona teoreettisesta saatiin värittömiä kiteitä, joiden sulamispiste oli 178-179°C (etyyliasetatti).

Esimerkki 4

5,11-dihydro-11-[6-[(fenyylimetyyli)metyyliamino]-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni

Yhdiste valmistettiin esimerkkiin 1 nähden vastaavalla tavalla yhdisteestä 5,11-dihydro-11-[6-[(fenyylimetyyli)metyyliamino]-1-okso-4-heksinyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni (sp. 204-206°C) katalyyttisesti hydraamalla palladiumin eläinhiilellä läsnäollessa, jolloin 47%:n saantona teoreettisesta saatiin värittömiä kiteitä, joiden sulamispiste oli 128°C (dietyylieetteri).

Esimerkki 5

5,11-dihydro-11-[6-(heksahydro-1H-1-atsepinyyli)-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni

Yhdiste valmistettiin esimerkkiin 1 nähden vastaavalla tavalla yhdisteestä 5,11-dihydro-11-[6-(heksahydro-1H-1-atsepinyyli)-1-okso-4-heksinyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni (sp. 169-170°C) katalyyttisesti hydraamalla palladiumin hiilellä läsnäollessa, jolloin 40%:n saantona teoreettisesta saatiin värittömiä kiteitä, joiden sulamispiste oli 140°C (etyyliasetatti).

Esimerkki 6

5,11-dihydro-11-[6-[4-(fenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli]-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni

Yhdiste valmistettiin esimerkkiin 1 nähden vastaavalla tavalla yhdisteestä 5,11-dihydro-11-[6-[4-(fenyylimetyyli)-1-piperatsinyyli]-1-okso-4-heksinyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni (sp. 157-158°C) katalyyttisesti hydraamalla palladiumin eläinhiilellä läsnäollessa, jolloin 50%:n saantona teoreettisesta saatiin värittömiä kiteitä, joiden sulamispiste oli 105-107°C (etyyliasetatti).

Esimerkki 7

5,11-dihydro-11-[2-metyyli-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni

Yhdiste valmistettiin esimerkkiin 1 nähden vastaavalla tavalla yhdisteestä 5,11-dihydro-11-[2-metyyli-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1-okso-4-heksinyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni (sp. 212-214°C) katalyyttisesti hydraamalla palladiumin hiilellä läsnäollessa, jolloin 52%:n saantona teoreettisesta saatiin värittömiä kiteitä, joiden sulamispiste oli 156°C (etyyliasetatti/dietyylieetteri 1:1, v/v).

Esimerkki 8

5,11-dihydro-11-7-(1-piperidinyyli)-1-oksoheptyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni ja
(Z)-5-11-dihydro-11-[7-(1-piperidinyyli)-1-okso-5-heptenyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni

800 mg (1,988 mmol) 5,11-dihydro-11-[7-(1-piperidinyyli)-1-okso-5-heptinyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-onia

(sp.166-167°C) liuotettiin 20 ml:aan metanolia, minkä jälkeen liuokseen lisättiin 100 mg katalysaattoria 10% palladiumia hiilellä ja hydrattiin 0,7 baarin vetypaineessa huoneen lämpötilassa Parr-autoklaavissa 10 tunnin ajan. Katalysaattori poistettiin suodattamalla, suodos haihdutettiin tyhjiössä kuiviin, minkä jälkeen saatu tuoteseos erotettiin kolonnikromatografisesti kieselgeelissä (30-60 µm) eluenttina etyyliasettaatti/metanoli/sykloheksaani/kons.ammoniakkia (8:1:1:0,1; v/v/v/v) käyttäen. Vastaavia fraktioita edelleenkasittelemällä saatiin 250 mg (31%:n saanto teoreettisesta) värittömiä kiteitä, joiden sulamispiste oli 148-149°C (di-isopropyylieetteri) ja joiden tunnistettiin nmr-spektrometrisesti koostuvan yhdisteestä 5,11-dihydro-11-[7-(1-piperidinyyli)-1-oksoheptyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni, sekä 100 mg (12%:n saanto teoreettisesta) värittömiä kiteitä, joiden sulamispiste oli 125°C (di-isopropyylieetteri) ja joiden rakenne oli yhdisteen (Z)-5,11-dihydro-11-[7-(1-piperidinyyli)-1-okso-5-heptynyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni kaltainen.

Esimerkki 9

(Z)-5,11-dihydro-11-[6-(1-piperidinyyli)-1-okso-4-heksenyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni

Yhdiste valmistettiin esimerkkiin 1 nähden vastaavalla tavalla yhdisteestä 5,11-dihydro-11-[6-(1-piperidinyyli)-1-okso-4-heksenyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni, jolloin kuitenkin katalysaattorina käytettiin palladiumin eläinhiilellä asemesta lyijyllä deaktivoitua palladiumia kalsiumkarbonaatilla (Lindler-katalysaattori) saannon ollessa 58% teoreettisesta värittömiä kiteitä, joiden sulamispiste oli 184°C (etyyliasettaatti).

Esimerkki 10

5,11-dihydro-11-[6-(dimetyyliamino)-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni

Seosta, jossa oli 6,0 g (17,45 mmol) 11-(6-kloori-1-oksoheksyyli)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-onia (sp. 128-130°C) (haj.), 2,3 g (57,7 mmol) dimetyyliamiinia ja 160 ml vedetöntä etanolia, kuumennettiin 5 tunnin ajan kuumennusta kestävässä putkissa 100°C:ssa. Sitten seos haihdutettiin tyhjössä kuiviin ja saatua öljyistä jäännöstä puhdistettiin HPLC-ajon avulla kieselgeeliä stationäärifaasina ja dikloori-metaani/sykloheksaani/metanoli/kons. ammoniakki/etyyliasetaatia (177,5:23:23:3:75,5 : v/v/v/v/v) liikkuvana faasina käyttäen. Haluttua tuotetta sisältävistä fraktioista eristettiin 0,2 g (3,3%:n saanto teoreettisesta) värittömiä kiteitä, joiden sulamispiste oli 129-130°C (asetonitriili).

Esimerkki 11

5,11-dihydro-11-[6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-onia

Yhdiste valmistettiin esimerkkiin 10 nähden vastaavalla tavalla yhdisteistä 11-(6-kloori-1-oksoheksyyli)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni ja 1-metyylipiperatsiini, jolloin 8,4%:n saantona teoreettisesta saatiin värittöminä kiteinä, joiden sulamispiste oli 179-181°C (etyyliasetaatista aktiivihiiiltä käyttäen uudelleenkiteytettyinä).

Esimerkki 12

5,11-dihydro-11-[6-(4-hydroksi-1-piperidinyyli)-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni

Yhdiste valmistettiin esimerkkiin 1 nähden vastaavalla tavalla yhdisteestä 5,11-dihydro-11-[6-(4-hydroksi-1-piperidinyyli)-1-okso-4-heksinyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni (sp. 175-176°C) katalyyttisesti hydraamalla palladiumin eläinhiilellä läsnäollessa, jolloin saanto oli 54% teoreettisesta. Yhden moolin fumaarisuolaa käsittävän värittömän suolan sulamispiste oli 145°C (haj.) (etyyliasetatti/etanolista uudelleenkit., 1:1, v/v).

Esimerkki 13

5,11-dihydro-11-[6-[4-(metyylietyyli)-1-piperatsinyyli]-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni

Yhdiste valmistettiin esimerkkiin 1 nähden vastaavalla tavalla yhdisteestä 5,11-dihydro-11-[6-[4-(metyylietyyli)-1-piperatsinyyli]-1-okso-4-heksinyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni (sp. 124-126°C) katalyyttisesti hydraamalla palladiumin eläinhiilellä läsnäollessa saannon ollessa 66% teoreettisesta. Saatiin värittömiä kiteitä, joiden sulamispiste oli 141-142°C (etyyliasetatti).

Esimerkki 14

5,11-dihydro-11-[6-(4-etyyli-1-piperatsinyyli)-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni

Yhdiste valmistettiin esimerkkiin 1 nähden vastaavalla tavalla yhdisteestä 5,11-dihydro-11-[6-(4-etyyli-1-piperatsinyyli)-1-okso-4-heksinyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni katalyyttisesti hydraamalla palladiumin eläinhiilellä läsnäollessa saannon ollessa 62% teoreettisesta. Saatiin värittömiä kiteitä, joiden sulamispiste oli 161-162°C (etyyliasetatti).

Esimerkki 15

5,11-dihydro-11-[6-[4-3-(trifluorimetyyli)fenyyli]-1-piperatsinyyli]-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni-puolifumaraatti

Yhdiste valmistettiin esimerkkiin 1 nähden vastaavalla tavalla yhdisteestä 5,11-dihydro-11-[6-[4-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]-1-piperatsinyyli]-1-okso-4-heksinyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni katalyyttisesti hydraamalla palladiumin eläinhiilellä läsnäollessa saannon ollessa 11% teoreettisesta. Saadun puolifumaraatin sulamispiste oli 199-200°C (asetoni).

Esimerkki 16

eri yhdiste kuin muut!

4,9-dihydro-4-[6-(heksahydro-1H-1-atsepinyyli)-1-oksoheksyyli]-3-metyyli-10H-tieno[3,4-b][1,5]bentsodiatsepin-10-oni

Yhdiste valmistettiin esimerkkiin 1 nähden vastaavalla tavalla yhdisteestä 4,9-dihydro-4-[6-(heksahydro-1H-1-atsepinyyli)-1-okso-4-heksinyyli]-3-metyyli-10H-tieno[3,4-b][1,5]bentsodiatsepin-10-oni (sp. 192-193°C) saannon ollessa 15 % teoreettisesta. Saatiin värittömiä kiteitä, joiden sulamispiste oli 103-104°C (di-isopropyylieetteri).

Esimerkki 17

5,11-dihydro-11-[6-(1-piperidinyyli)-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni

Seosta, jossa oli 12,60 g (0,0632 mol) 1-piperidiiniheksaanihappoa ja 2,0 g 75-%:ista natriumhydrididispersiota parafiiniöljyssä 160 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia, kuumennettiin 50-80°C:ssa, kunnes seoksesta ei enää vapautunut vetyä. Saatuun

kokonaishapon natriumsuolaan lisättiin 13,20 g (0,0625 mol) 5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-onia, minkä jälkeen lisättiin tipoitain -10°C :ssa 9,9 g (0,0646 mol) fosforioksidikloridia 10 minuutin aikana. Seosta sekoitettiin 4 tunnin ajan -10°C :ssa, 4 tunnin ajan 0°C :ssa sekä 20 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Seos sekoitettiin 300 g:aan jäätä, pH säädettiin natronlipeäliuosta lisäämällä 9:ksi, minkä jälkeen seosta ravistettiin perusteellisesti dikloorimetaanin kanssa. Orgaaniset faasit erotettiin, yhdistettiin toisiinsa sekä pestiin kertaalleen vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla sekä haihdutettiin kuiviin. Öljyistä jäännöstä trituroitiin muutaman pisaran dietyylieetteriä kanssa, jolloin kiteytyminen alkoi. Sakka otettiin talteen sekä uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista aktiivihieiltä käyttäen. Saatiin 5,15 g (21%:n saanto teoreettisesta) värittömiä kiteitä, joiden sulamispiste oli $169-170^{\circ}\text{C}$, jolloin tuote oli ohutkerroskromatogrammin, seossulamispisteen, IR-, UV- ja ^1H -nmr-spektrien mukaan täysin identtinen esimerkin 1 mukaan saatuun näytteeseen nähden.

Esimerkki 18

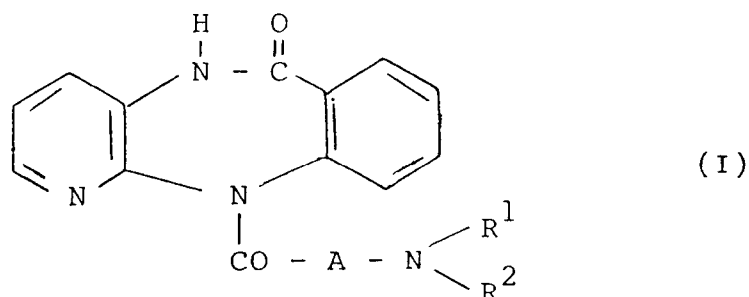
5,11-dihydro-11-[6-(1-piperidinyyli)-1-^{okso-4-heksenyyli}]-6H-pyrido[2,3-b]-
[1,4]bentsodiatsepin-6-oni

Valmistettu esimerkin 1 mukaisesti (Z)-5,11-dihydro-11-[6-(1-piperidinyyli)-1-okso-4-heksenyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-bentsodiatsepin-6-onista saannolla 89 %.

Värittömiä kiteitä, joiden sp. 168-170°C.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä farmakologisesti vaikuttavien 11-asemassa substituoitujen 5,11-dihydro-6H-pyrido[3,2-b][1,4]bentsodiatsepin-6-onien valmistamiseksi, joiden kaava on



jossa

R^1 on 1 - 3 hiiliatomia käsittävä alkyyliryhmä,

R^2 on 1 - 3 hiiliatomia käsittävä alkyyliryhmä, sykloheksyyli-, 4-hydroksisykloheksyyli tai fenyylialkyyliryhmä, jossa alkyyliosassa on 1 - 3 hiiliatomia, tai

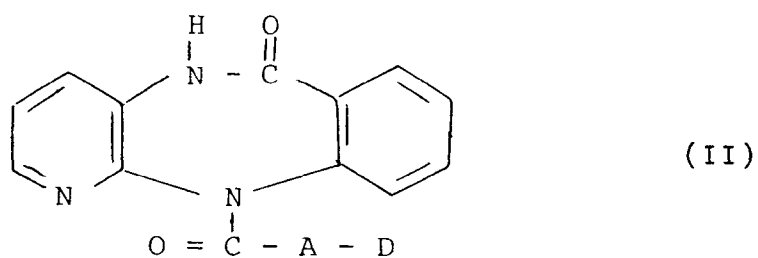
R^1 ja R^2 voivat muodostaa yhdessä välisensä typpiätomien kanssa 1-piperidinyyliryhmän, 4-hydroksi-1-piperidinyyliryhmän, heksahydro-1H-atsepinyyli- tai 1-piperatsinyyliryhmän, jolloin 1-piperatsinyyliryhmä 4-asemassa voi olla substituoitu alkyylili-, fenyylialkyylili- tai fenyyliryhmällä, joissa alkyyliosa sisältää 1 - 3 hiiliatomia ja fenyyliryhmä voi olla mono- tai disubstituoitu metyyli-, metoksi- tai trifluorimetyyli-ryhmällä, jolloin substituentit voivat olla samanlaisia tai erilaisia, jonka alkyyliosa voi olla haarautunut,

A on semisykliseen karbonyyliin nähden α -asemassa mahdollisesti metyyli-substituoitu alkyleeniryhmä, jossa on 5 tai 6 hiiliatomia, joka R^1R^2N -ryhmään nähden 2,3-asemassa sisältää kaksoissidoksen, sillä edellytyksellä, että semisyklisen karbonyyliryhmän ja ryhmän NR^1R^2 typpiätomien välissä on vähintään 5 hiiliatomia, jolloin A siinä tapauksessa, että $-NR^1R^2$ muodostaa 4-metyyli-1-piperatsinyyliryhmän, voi ainoastaan tarkoittaa edellä mainittua 6 hiiliatomista alkyleeniryhmää,

ketju

sekä niiden isomeerien ja happoadditiosuolojen epäorgaanisten tai orgaanisen happojen kanssa, valmistamiseksi, joka menetelmä on tunnettu siitä, että

a) yhdiste, jonka kaava on



jossa

A on edellä määritelty, ja

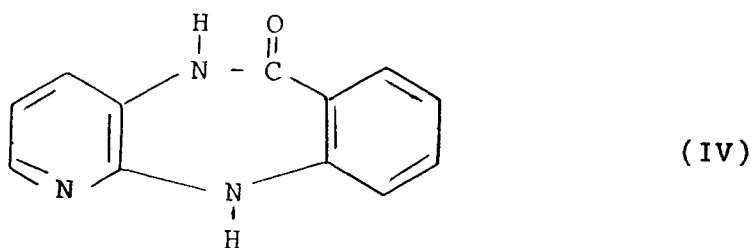
D on halogeeniatomi, saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on



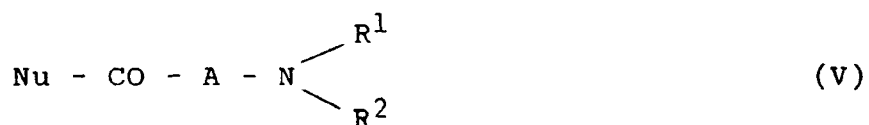
jossa kaavassa

R¹ ja R² ovat kuten edellä määritelty, tai

b) yhdiste, jonka kaava on



saatetaan reagoimaan karboksyylihappojohdannaisen kanssa, jonka kaava on

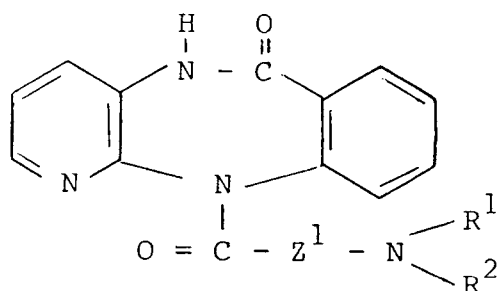


jossa kaavassa

R^1 , R^2 ja A ovat kuten edellä määriteltä, ja

Nu on nukleofuginen ryhmä, tai

c) yhdiste, jonka kaava on



*seuraava nukleofuginen
positiivinen nappula
katalyyttinen amiini
katalyyttinen*

(VI)

jossa

R^1 ja R^2 ovat kuten edellä määriteltä, ja

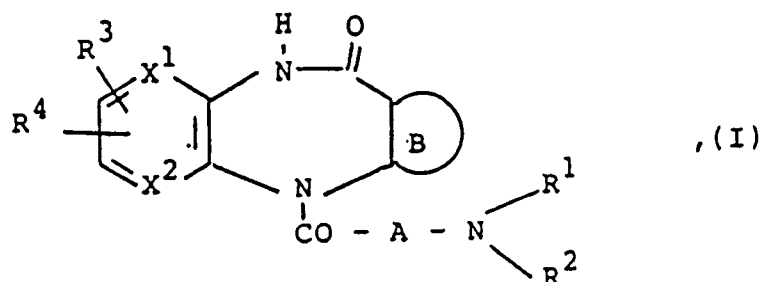
Z^1 on suora tai haarautunut, 5 tai 6 hiiliatomiä käsittävä alkenyleeni- tai alkenyleeniryhmä, joka semisykliseen karbonyyliin nähden α -asemassa lisäksi voi olla substituoitu metyyli- tai metyyliryhmällä ja jossa useampikertainen sidos on 2,3-asemassa R^1R^2N ryhmään nähden hydrataan katalyyttisesti, minkä jälkeen valinnaisesti kaavan I mukainen yhdiste erotetaan isomeereikseen ja/tai näin saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan happoadditiosuolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä uusien yhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste 5,11-dihydro-11-[6-(1-piperidinyyli)-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni ja/tai niiden isomeereja ja/tai niiden happoadditiosuoloja.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä uusien yhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste 5,11-dihydro-11-[6-[4-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]-1-piperatsinyyli]-1-oksoheksyyli]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepin-6-oni ja/tai niiden isomeereja ja/tai niiden happoadditiosuoloja.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya kondenserade diazepinoner med formeln



där

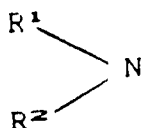
R^1 är en alkylgrupp med 1 - 3 kolatomer,

R^2 är en med en hydroxylgrupp valbart i kolatomen 2 substituerad 1 - 8 kolatomer omfattande alkylgrupp med en rak eller förgrenad kedja, en cykloalkyl- eller cykloalkylmetylgrupp, där cykloalkyldelen i respektive fall kan innehålla 3 - 8 kolatomer samt vara substituerad med en metyl- eller hydroxylgrupp, eller en fenylalkylgrupp, där alkyldelen kan innehålla 3 - 8 kolatomer och där fenyländelen kan vara mono- eller disubstituerad med en halogenatom, en metyl-, metoxi- eller trifluormetylgrupp, varvid fenylkärnans substituenten kan vara identiska eller avvika från varandra, eller

R^1 och R^2 kan tillsammans med den mellanliggande kväveatomen bilda en 6 - 8 atoms mättad monocyklisk ring, där en metylengrupp, förutsatt, att mellan denna metylengrupp och den redan närvarande kväveatomen finns minst två kolatomer, kan vara substituerad med en syreatom eller en valbart med en alkyl-, fenylalkyl- eller fenylgrupp substituerad iminogrupp, varvid alkyldelen i respektive fall kan omfatta 1 - 3 kolatomer och varvid fenylkärnan i respektive fall kan vara mono- eller disubstituerad med en halogenatom, en metyl-, metoxi- eller trifluormetylgrupp, varvid substituenterna kan vara identiska eller avvika från varandra.

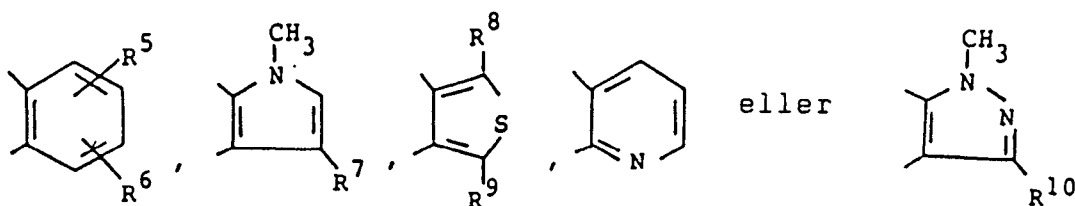
R^3 är en alkylgrupp med 1 - 3 kolatomer, en väte- eller kloratom,
 R^4 är en väteatom eller en metylgrupp,

A är en valbart en dubbelbindning innehållandealkylengrupp med 5 - 8 kolatomer förutsatt, att mellan den halvcykliska karbonylgruppen och kväveatomen i gruppen



finns minst 5 kolatomer,

B är en grupp med formeln

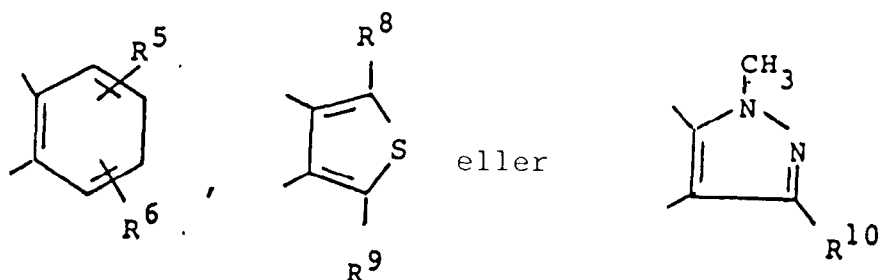


varvid R^5 och R^6 kan vara identiska eller avvika från varandra och är vardera en väte-, fluor-, klor- eller bromatom eller en alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer,

R^7 är en metylgrupp eller en kloratom eller också, då R^3 är en väteatom eller en alkylgrupp med 1 - 3 kolatomer, en väteatom, R^8 är en väteatom eller en alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer, R^9 är en alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer, en väte- eller kloratom, och

R^{10} är en väteatom eller en metylgrupp,

X^1 och X^2 är vardera en metingrupp, eller också då B är en grupp med formeln

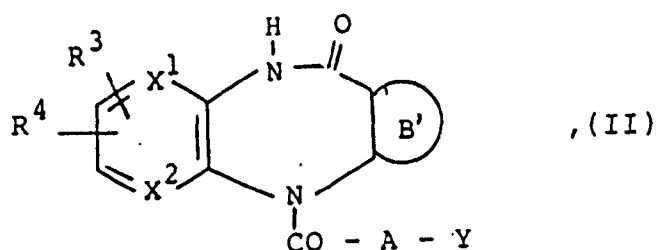


är vardera en kväveatom, eller

en av resterna X^1 och X^2 är en metingrupp och den andra av resterna X^1 och X^2 är en kväveatom,

samt för framställning av deras isomerer och syraadditionssalter, vilket förfarande är k ä n n e t e c k n a t därav, att

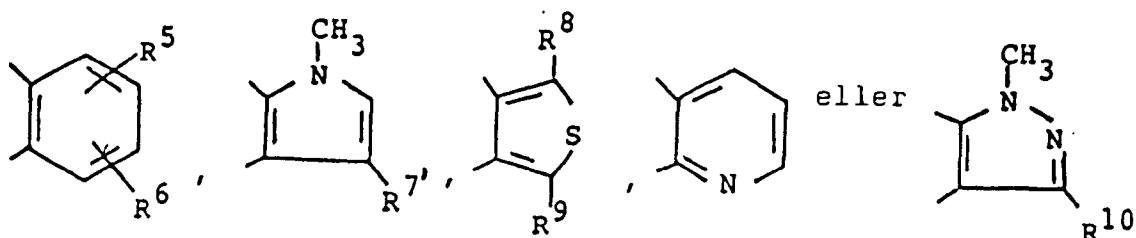
a) för framställning av föreningar med formeln I, där R^7 är en kloratom eller en metylgrupp och de andra resterna är såsom ovan definierats, underkastas en förening med formeln



i vilken formel

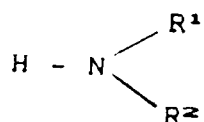
R^3 , R^4 , A, X^1 och X^2 är såsom ovan definierats,

B' är en grupp med formeln



varvid R^5 , R^6 och $R^8 - R^{10}$ är såsom ovan definierats och $R^{7'}$ är en metylgrupp eller en kloratom, och

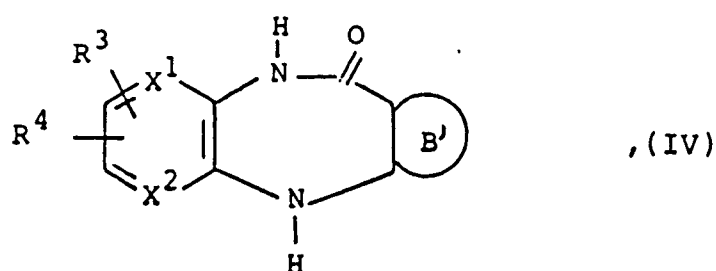
Y är en halogenatom, en konversionsreaktion med amin med formeln



i vilken formel

R^1 och R^2 är såsom ovan definierats, eller

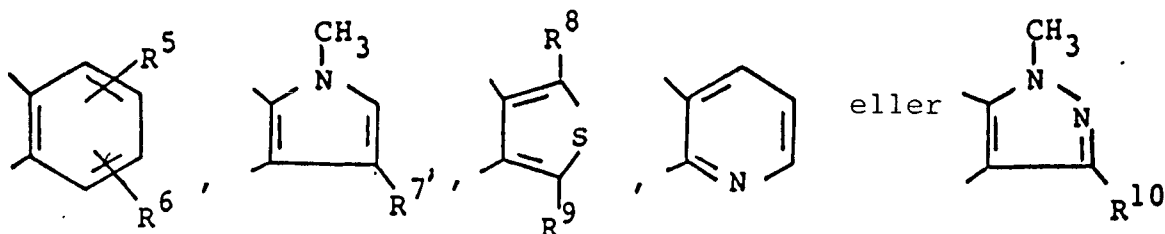
b) för framställning av föreningar med formeln I, där R^7 är en kloratom eller en metylgrupp och de andra resterna är såsom ovan definierats, underkastas en förening med formeln



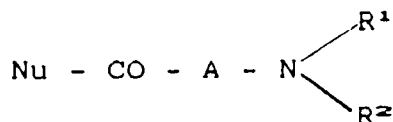
i vilken formel

R^3 , R^4 , X^1 och X^2 är såsom ovan definierats, och

B' är en grupp med formeln



varvid R^5 , R^6 och $R^8 - R^{10}$ är såsom ovan definierats och $R^{7'}$ är en metylgrupp eller en kloratom, en konversionsreaktion med ett karboxylsyraderivat med formeln

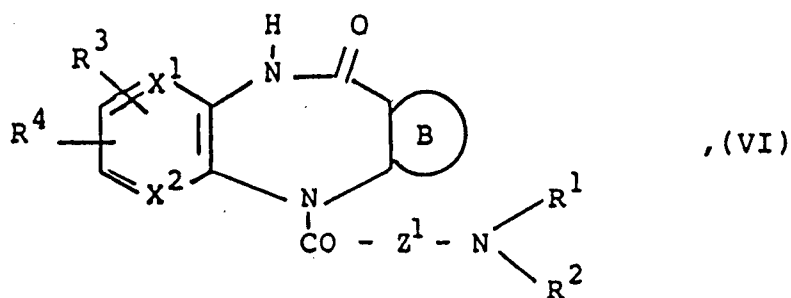


i vilken formel

R^1 , R^2 och A är såsom ovan definierats, och

Nu är en nukleofugisk grupp, eller

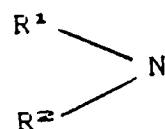
c) en förening med formeln



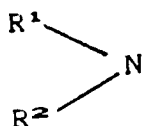
i vilken formel

$\text{R}^1 - \text{R}^4$ är såsom ovan definierats, och

Z^1 är en 5 - 8 kolatomer omfattande alkylenrest med en rak eller förgrenad kedja förutsatt, att den mellan den halvcykliska karbonylgruppen och kväveatomen i gruppen



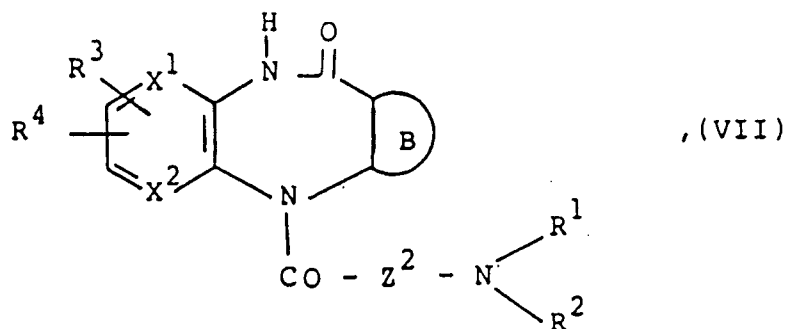
befintliga alkylenkedjan omfattar minst 5 medlemmar samt en dubbel- eller trippelbindning, företrädesvis i 2,3-ställning i gruppen



hydreras katalytiskt, eller

d) för framställning av föreningar med formeln I, där R^3 är en

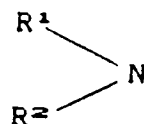
väteatom eller en alkylgrupp med 1 - 3 kolatomer, R^7 är en väteatom och A är en mättad alkylengrupp, underkastas en förening med formeln



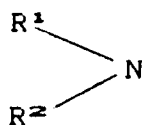
i vilken formel

$R^1 - R^4$, X^1 och X^2 är såsom ovan definierats, och

Z^2 är en 5 - 8 kolatomer omfattande alkylrest med en rak eller förgrenad kedja förutsatt, att den mellan den halvcykliska karbonylgruppen och kväveatomen i gruppen



belägna alkylkedjan omfattar minst 5 medlemmar samt kan innehålla en dubbel- eller trippelbindning, företrädesvis i 2,3-ställning i gruppen



en hydrogenolys, varefter en förening med formeln I isoleras i sina isomerer och/eller

den sålunda erhållna föreningen med formeln I omvandlas till sina syraadditionssalter, företrädesvis till sina fysiologiskt godtagbara syraadditionssalter.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en konversionsreaktion utföres i ett lösningsmedel.

3. Förfarande enligt patentkrav 1 och 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att konversionsreaktionen utföres vid en temperatur mellan -10°C och det använda lösningsmedlets kokpunkt.
4. Förfarande enligt patentkrav 1 och 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att konversationsreaktionen utföres vid en temperatur av $-25^{\circ} - +130^{\circ}\text{C}$.
5. Förfarande enligt patentkrav 1 och 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att den katalytiska hydreringen utföres i närvaro av metaller i grundämnenas periodiska systems VIII sidogrupp vid ett vätetryck av 0,1 - 300 bar samt en temperatur av $0^{\circ} - 130^{\circ}\text{C}$, företrädesvis likväl vid rumstemperatur.
6. Förfarande enligt patentkrav 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att den katalytiska hydreringen utföres utgående från en förening med formeln VI, där Z omfattar en trippelbindning, för framställning av en förening med formeln I, där A omfattar en dubbelbindning, varvid hydreringen slutföres, då en mol väte förbrukats.
7. Förfarande enligt patentkrav 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att den katalytiska hydreringen utföres utgående från en förening med formeln VI, där Z omfattar en trippelbindning, för framställning av föreningar med formeln I, där A omfattar en dubbelbindning, i närvaro av en deaktiverad katalysator.
8. Förfarande enligt patentkrav 1 och 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att hydrogenolysen utföres i närvaro av metaller i grundämnenas periodiska systems VIII sidogrupp vid ett vätetryck av 1 - 300 bar samt en temperatur av $0^{\circ} - +130^{\circ}\text{C}$, företrädesvis vid rumstemperatur.

Förfarande enligt patentkraven 1 och 2,

k ä n n e t e c k n a t därav, att hydrogenolysen utföres i närvaro av metaller i grundämnenas periodiska systems VIII sidogrupp samt i närvaro av myrsyra eller dess derivater som vätekälla vid en temperatur av 70° - 110°C , företrädesvis vid rumstemperatur.

10. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av nya kondenserade diazepinoner med formeln I, k ä n n e t e c k n a t därav, att i de sagda föreningarna

R^1 är en metyl- eller etylgrupp.

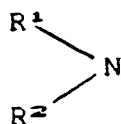
R² är en alkylgrupp med 1 - 3 kolatomer, en cyklohexyl-, trans-(4-hydroxicyklohexyl)- eller fenylmetylgrupp, eller

R¹ och R² kan tillsammans med den mellanliggande kväveatomen bilda en 1-piperidiny-, 4-hydroxi-1-piperidiny-, hexahydro-1H-azepiny- eller 1-piperaziny- grupp, varvid 1-piperaziny- gruppen kan i 4-ställning vara substituerad med en alkyl- fenylalkyl- eller fenylgrupp, varvid alkyl- delen i respektive fall kan vara mono- eller disubstituerad med en metyl-, metoxi- eller trifluor- metylgrupp, varvid substituenterna kan vara identiska eller avvika från varandra.

R^3 är en metylgrupp, en väte- eller kloratom,

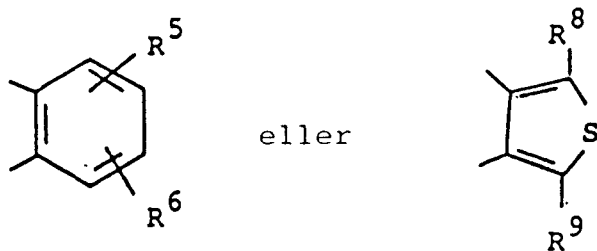
R⁴ är en väteatom eller en metylgrupp.

A är en valbart α -ställning i förhållande till den halvcykliska karbonylen metylsubstituerad och/eller i γ, δ -ställning en dubbelbindning omfattande alkylengrupp med 5 - 6 kolatomer förutsatt, att mellan den halvcykliska karbonylgruppen och kvävetomen i gruppen



finns minst 5 kolatomer.

B är en grupp med formeln



varvid

R^5 är en väteatom,

R^6 är en väteatom, en klor- eller bromatom eller en metyl- eller etylgrupp i respektive fall i den heterocykliska föreningen i 8- eller 9-ställning,

R^8 är en väteatom, och

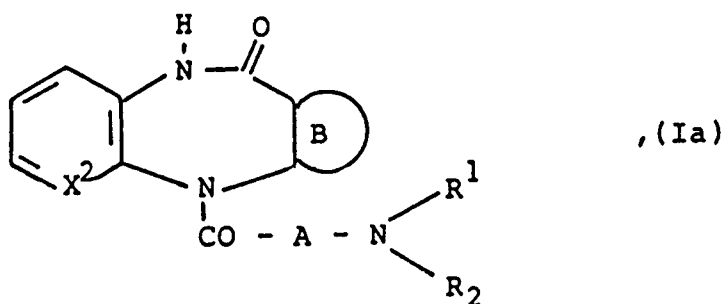
R^9 är en väteatom eller en metylgrupp,

X^1 är en metingrupp och

X^2 är en metingrupp eller en kväveatom,

samt för framställning av deras isomerer och syraadditionssalter.

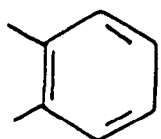
11. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av nya kondenserade diazepinoner med formeln



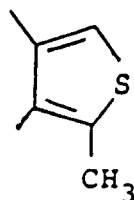
k ä n n e t e c k n a t därav, att i formeln (Ia)

R^1 , R^2 , A och X^2 är såsom definierats i patentkrav 1, och

B är en grupp med formeln



eller



samt för framställning av deras isomerer och syraadditionssalter.

12. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av nya föreningar, k ä n n e t e c k n a t därav, att följande föreningar framställles:

5,11-dihydro-11-[6-(1-piperidiny1)-1-oxohexyl] 6H-pyrido-[2,3] [1,4] benzodiazepin-6-on och

5,11-dihydro-11-[6- [4-[3-(trifluormetyl)fenyl] -1-piperaziny1] -1-oxohexyl] -6H-pyrido[2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on, och/eller deras isomerer och/eller syraadditionssalter.

13. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av nya föreningar, k ä n n e t e c k n a t därav, att framställles följande förening:

5,11-dihydro-11-[6-(1-piperidiny1)-1-oxohexyl] -6H-pyrido-[2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on, och/eller deras isomerer och/eller syraadditionssalter.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

823279, 875383, 883745 ja 884863Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI 63029 ja 63233 CorD 471/04 66002 CorD 495/04
49575, 63232 ja 73680 ltr CorD 471/04 81342 CorD 471/04
83317 CorD 471/04

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

19.01.94

Em

Allekirjoitus