

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 952709 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentsökan - Patent application 952709

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D243/14
C07D403/06
C07D413/12
C07D417/06

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 02.12.1993

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 02.06.1995

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.08.1995

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 02.12.1993 PCT/EP1993/003381
Internationell ansökan - International
application

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

05.12.1992 GB 9225492

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9GS, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Armour, Duncan Robert, Hertfordshire SG1 2NY, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • Box, Philip Charles, Hertfordshire SG1 2NY, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 • Shah, Pritom, Hertfordshire SG1 2NY, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

1,4-bentsodiatsepiinijohdannaisia ja niiden käyttö cck-modulaattoreina

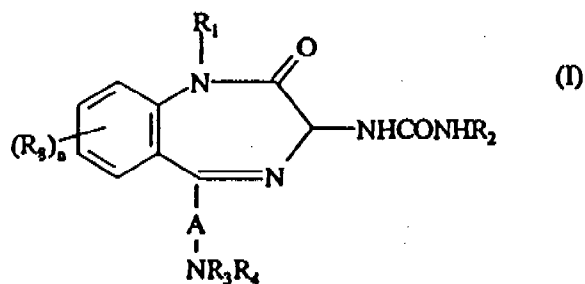
1,4-bensodiazepinderivat och deras användning som cck-modulatorer

1,4-bentsodiatsepiinijohdannaisia ja niiden käyttö cck-modulaattoreina

Tämän keksinnön kohteena ovat uudet amiinijohdannaiset, menetelmät niiden valmistamiseksi, farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät niitä ja niiden käyttö lääkkeinä.

Erityisesti keksinnön kohteena ovat 5-aminoalkyyli-1,4-bentsodiatsepiinijohdannaiset, jotka moduloivat gastriniin ja/tai kolesystokiinin (CCK) vaikutuksia nisäkäissä.

Keksintö koskee siten yhdisteitä, joilla on yleinen kaava (I)



ja niiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja; jossa

R_1 on $CH_2CONR_5R_6$ tai CH_2COR_7 ;

R_2 on fenyyliiryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla joukosta halogeeni, alkyyli, nitro, syaani, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, alkyyylitio, alkyyylisulfinyyli, alkyyylisulfonyyli, amino, substituoitu amino, hydroksi, alkoksi, metyleenidioksi, alkoksikarbonyyli, oksatsolyyli tai oksadiatso-lyyli;

A on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4} -alkyleeniketju;

R_3 ja R_4 tarkoittavat itsenäisesti vetyä tai C_{1-4} -alkyyliä, tai R_3 ja R_4 muodostavat yhdessä typpi-atomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, tyydytetyn 5 - 7-jäse-

nisen heterosyklisen renkaan, joka voi sisältää lisäheteroatomin valittuna hapesta, rikistä tai tyydestä;

R_5 on vety tai C_{1-4} -alkyyli;

R_6 on C_{1-4} -alkyyli tai fenyyli, joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla;

5 tai R_5 ja R_6 muodostavat yhdessä typpiätomien kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, tyydytetyn 5 - 7-jäsenisen heterosyklisen renkaan, joka mahdollisesti voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella metyyli-ryhmällä tai se voi
10 olla fuusioitunut bentseenirenkaiseen;

R_7 on ryhmä valittuna C_{1-4} -alkyylistä tai mahdollisesti substituoitusta fenyylistä;

R_8 on vety- tai halogeeniatomi;
n on 0, 1 tai 2.

15 On ymmärrettävä että kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on vähintään yksi asymmetrinen hiiliatomi (nimitetään hiiliatomi, joka on 3-asemassa diatsepiinirenkassa) ja täten tämän keksinnön mukaiset yhdisteet käsittävät siten kaikki niiden stereoisomeerit ja seokset, mukaan
20 lukien rasemaatit.

Kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä termi "alkyyli", käytettynä ryhmänä tai ryhmän osana tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyli-ryhmää, joka sisältää 1 - 4 hiiliatomia, käsittäen metyylin, etyylin, n-propyylin, isopropyylin, n-butyylin, isobutyylin ja tert-butyylin.
25

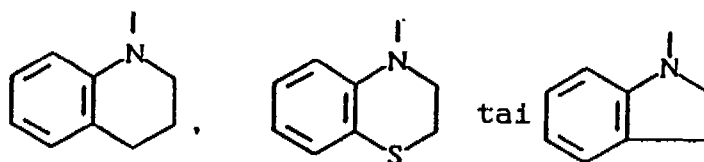
Halogeeni kaavan (I) mukaisten yhdisteiden määritelmässä voi tarkoittaa fluori-, kloori-, bromi- tai jodisubstituenttia.

30 Kun R_7 on C_{1-4} -alkyyli, esimerkki sopivasta alkyyli-ryhmästä on t-butyli.

Kun R_7 on mahdollisesti substituoitu fenyyli, esimerkkejä sopivista ryhmistä ovat fenyyli tai fenyyli, joka on substituoitu metyyli-ryhmällä, esim. 2-metyylifenyyli.

Kun NR_5R_6 on tyydytetty 5 - 7-jäseninen heterosyklinen rengas, tämä voi olla esim. pyrrolidino, piperidino tai heksametyyleeni-imino, joka voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella metyyli-ryhmällä, kuten 2,5-dimetyyli-pyrrolidino, 3,3-dimetyyli-pyrrolidino, 3,3-dimetyyli-piperidino tai 4,4-dimetyyli-piperidino.

Kun NR_5R_6 on tyydytetty heterosyklinen rengas, joka on fuusioitunut bentseenirenkaaseen, tämä voi esim. olla ryhmä valittuna seuraavista



Kun NR_3R_4 on tyydytetty 5 - 7-jäseninen heterosyklinen rengas, tämä voi olla esim. pyrrolidino, piperidino, heksametyyleeni-imino, morfolino, tiomorfolino ja niiden oksidit, piperatsino tai sen N-substituoitu johdannainen esim. N-metyyli-piperatsino tai N-alkoksikarbonyyli-piperatsino.

Kun R_3 ja R_4 tarkoittavat C_{1-4} -alkyyliä, esimerkkejä sopivista ryhmistä ovat metyyli, etyyli, isopropyyli, propyyli ja n-butyli.

Alkyleeniketju A kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä on edullisesti suoraketjuinen alkyleeniketju, kuten metyleeni, etyleeni, propyleeni tai butyleeni.

Kun R_5 on halogeeni, esimerkkejä sopivista ryhmistä ovat kloori ja fluori.

Termi oksatsolyyli viittaa 1,3-oksatsolyyliryhmään, joka on liittynyt molekyylin loppuosaan 2- tai 5-asemassa olevan hiiliatomin kautta.

Termi oksadiatsolyyli viittaa 1,2,4-oksadiatsolyyliryhmään, joka on liittynyt molekyylin loppuosaan 3- tai 5-asemassa olevan hiiliatomin kautta.

Kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä termi substituoi-
tu amino tarkoittaa C_{1-4} -alkyyliaminoa, so. isopropyyliami-
noa, di- C_{1-4} -alkyyliaminoa, esim. demetyyliaminoa, C_{1-4} -al-
kanoyyliaminoa tai C_{1-4} -alkoksikarbonyyliaminoa, esim. t-bu-
5 toksikarbonyyliaminoa.

Kun R_2 on fenyyli, jossa on yksi ainoa substituent-
ti, tämä on edullisesti meta-asemassa.

Edullinen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden luokka
käsittää ne yhdisteet, joissa R_1 edustaa ryhmää $CH_2CONR_5R_6$.
10 Tässä luokassa erityisen edullisia yhdisteitä ovat ne,
joissa R_5 tarkoittaa metyyliä tai etyyliä, ja R_6 tarkoittaa
fenyyliä tai fenyyliä, joka on substituoitu halogeeniato-
milla, kuten 2-kloorifenyyliä tai erityisemmin 4-fluori-
fenyyliä, tai NR_5R_6 on tyydytetty heterosyklinen rengas,
15 joka on valittu joukosta pyrrolidino, 2,5-dimetyylipyrro-
lidino, 3,3-dimetyylipyrrolidino, piperidino, 3,3-dimetyy-
lipiperidino tai 1-tetrahydrokinolino.

Toinen edullinen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden
ryhmä ovat ne, joissa A on metyleeni- tai etyleeniketju ja
20 erityisemmin metyleeniketju.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa NR_3R_4 on tyy-
dytetty 5 - 7-jäseninen heterosyklinen rengas valittuna
joukosta pyrrolidino, piperidino, heksametyleeni-imino,
morfolino, tiomorfolino tai N-metyylipiperatsino, edusta-
vat toista edullista kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ryh-
mää. Tässä luokassa erityisen edullisia yhdisteitä ovat
25 ne, joissa NR_3R_4 on morfolino.

Toinen edullinen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden
ryhmä ovat ne, joissa R_2 on fenyyli-ryhmä, joka mahdollises-
ti on substituoitu yhdellä tai kahdella ryhmällä valittui-
na joukosta halogeeni, so. fluori, alkyyli, esim. metyyli,
30 alkoksi, esim. metoksi, amino, syaani, hydroksioksatsolyy-
li, trifluorimetyyli tai 1,2,4-oksadiatsol-3-yyli. Tässä
luokassa erityisen edullisia yhdisteitä ovat ne, joissa R_2

on fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu fluorilla, oksatsol-5-yyllillä tai erityisemmin metoksilla.

5 Toinen edullinen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ryhmä ovat ne, joissa R_8 on fluori tai kloori, tai erityisemmin vety.

Edullinen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden luokka ovat ne yhdisteet, joissa R_1 on ryhmä $CH_2CONR_5R_6$, jossa R_5 ja R_6 on määritelty kuten edellä, R_8 on vety, ryhmät A ja NR_3R_4 on määritelty kuten edellä, ja R_2 on fenyyli-ryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla valittuina joukosta halogeeni, alkyyl-, nitro-, syaani-, trifluorimetyyli-, trifluorimetoksi-, alkyylitio-, alkyylisulfinyyli-, alkyylisulfonyyli-, amino-, substituoitu amino-, hydroksi-, alkoksi-, metyleenidiksi ja alkoksikarbonyyli.

10
15

Toinen edullinen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ryhmä ovat ne, joissa R_1 edustaa ryhmää $CH_2CONR_5R_6$, A edustaa metyleeniketjua, NR_3R_4 edustaa tyydytettyä 5 - 7-jäsenistä heterosyklistä rengasta, joka voi sisältää lisäheteroatomia valittuna hapesta, rikistä tai tyydestä. Tässä luokassa erityisen edullisia yhdisteitä ovat ne, joissa R_5 on metyyli tai etyyli, ja R_6 on fenyyli, joka mahdollisesti on substituoitu fluorilla tai kloorilla, tai NR_5R_6 edustaa pyrrolidinoa, 2,5-dimetyylipyrrolidinoa, 3,3-dimetyylipyrrolidinoa, piperidinoa, 3,3-dimetyylipiperidinoa tai 1-tetrahydrokinolinoa. R_2 edustaa fenyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla valittuina joukosta fluori, metyyli, metoksi, trifluorimetyyli-, amino-, syaani-, hydroksi-, oksatsol-5-yyli- ja 1,2,4-oksadiatsol-3-yyli, ja R_8 edustaa vetyä, tai R_8 edustaa fluoria tai klooria, ja n on 1.

20
25
30

Erityisen edullisiin keksinnön mukaisiin yhdisteisiin kuuluvat

2-{3-[3-(3-metoksifenyyli)ureido]-5-morfolin-4-yylimetyyli-2-okso-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-yyli}-N-metyyli-N-fenyyliasetamidi,

5 N-metyyli-2-[5-morfolin-4-yylimetyyli-2-okso-3-(3-fenyyliureido)-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-yyli]-N-fenyyliasetamidi,

N-metyyli-2-{5-morfolin-4-yylimetyyli-2-okso-3-[3-(3-trifluorimetyylifenyyli)ureido]-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-yyli}-N-fenyyliasetamidi,

10 2-{3-[3-(3-syaanifenyyli)ureido]-5-morfolin-4-yylimetyyli-2-okso-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-yyli}-N-metyyli-N-fenyyliasetamidi,

1-[5-(morfolin-4-yylimetyyli)-2-okso-1-(2-okso-2-pyrrolidin-1-yylietyyli)-2,3-dihydro-1H-bentso[e][1,4]diatsepin-3-yyli]-3-(3-oksatsol-5-yylifenyyli)urea,

15 N-etyyli-N-(4-fluorifenyyli)-2-{3-[3-(4-fluorifenyyli)ureido]-5-(morfolin-4-yylimetyyli)-2-okso-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-yyli}-asetamidi,
ja niiden enantiomeerit ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat.

20 Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviin suoloihin kuuluvat tavalliset suolat, jotka on muodostettu esimerkiksi farmaseuttisesti hyväksyttävistä epäorgaanisista tai orgaanisista hapoista, kuten myös
25 kvaternaariset ammoniumhappoadditiosuolat. Esimerkkejä sopivista hapoista ovat kloorivety-, bromivety-, rikki-, fosfori-, typpi-, perkloori-, fumaari-, etikka-, propioni-, meripihka-, glykoli-, muurahais-, maito-, omena-, viini-, sitruuna-, pamoini-, maloni-, hydroksimaleiini-,
30 fenyylietikka-, glutamiini-, bentsoe-, salisyili-, fumaari-, tolueenisulfony-, metaanisulfony-, naftaleeni-2-sulfony-, bentseenisulfonyhappo ja vastaavat. Muut hapot, kuten oksaalihappo, vaikkakaan ne eivät sinänsä ole farmaseuttisesti hyväksyttäviä, voivat olla hyödyllisiä sellaisten suolojen valmistuksessa, jotka ovat hyödyllisiä
35

välituotteina keksinnön mukaisten yhdisteiden ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

Tämän jälkeen viittaukset keksinnön mukaiseen yhdisteeseen käsittävät sekä kaavan (I) mukaiset yhdisteet
5 että niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja solvaatit.

Keksinnön mukaiset yhdisteet moduloivat gastriinin ja/tai CCK:n vaikutuksia nisäkkäissä. Erityisesti keksinnön mukaiset yhdisteet ovat gastriinin ja/tai CCK:n anta-
10 gonisteja.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden on osoitettu olevan gastriinin antagonisteja, mikä on todettu niiden kyvyllä inhiboida pentagastriinilla stimuloitua hapon eritystä rotan eristetystä mahan limakalvosta käyttäen menetelmää,
15 jota ovat kuvanneet J. J. Reeves ja R. Stables julkaisussa Br. J. Pharmac., 1985, 86, s. 677 - 684.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden on myös havaittu olevan CCK:n antagonisteja, erityisesti CCK-B-reseptoreissa, mikä on osoitettu yhdisteen kyvyllä inhiboida CCK-
20 4:n supistavaa vaikutusta CCK-A-antagonistin läsnä ollessa, marsun eristetyssä sykkyräsuolen pitkittäisen lihaksen suolikalvopunoksessa.

Marsun eristetyn sykkyräsuolen pitkittäisen lihaksen suolikalvopunoksen valmistusta ja käyttöä ovat kuvanneet K-H Buchheit et al. julkaisussa Nauyn-Schmeideberg's Arch. Pharmacol., (1985), 329, s. 36 - 41 ja V. L. Lucai-
25 tes et al. (1991) julkaisussa J. Pharmacol. Exp. Ther., 256, 695 - 703.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden suurempi affiniteetti CCK-B-reseptoria kohtaan on myös todettu käyttäen marsun aivokuoren koetta, kuten ovat kuvanneet G. Dal For-
30 noto et al. julkaisussa J. Pharmacol. Exp. Ther., 261, 1056 - 1063, 1992.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat siten hyödyllisiä
35 hoidettaessa ja/tai ennaltaehkäistäessä sairauksia nisäk-

käissä, erityisesti ihmisissä, joissa CCK:n tai gastriinin vaikutusten modifiointi on terapeuttisesti hyödyllistä. Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat siten myös hyödyllisiä maha/suolistohäiriöiden hoidossa, erityisesti niiden, joissa on edullista alentaa gastriinihappamuutta. Tällaisiin häiriöihin kuuluvat maha- tai pohjukaissuolihaava, takaisinvuoto ruokatorveen ja Zollinger Ellisonin syndrooma. Ne voivat olla hyödyllisiä myös maha-suolistosairauksien, kuten ärsyyntyneen suolisyndrooman, haiman liikakerityksen, akuutin haimatulehduksen, liikkuvuushäiriöiden, antraalisen G -soluliikakasvun, limakalvon liikakasvun tai maha/ suolikasvaimien hoidossa. Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat myös hyödyllisiä keskushermoston häiriöiden hoidossa, joihin CCK ja/tai gastriini liittyy. Esimerkiksi ahdistushäiriöissä (mukaan lukien paniikkihäiriöt, torikauhu, sosiaalinen fobia, yleinen fobia, pakonomainen käyttäytymishäiriö, posttraumaattinen stressihäiriö ja yleinen ahdistushäiriö), masennus, tardtiivinen hidasliikkeisyys, Parkinsonin tauti tai psykoosi. Ne voivat myös olla hyödyllisiä hoidettaessa riippuvuutta lääkkeistä tai aineista, joita väärinkäytetään, ja vieroitusoireita, Gilles de la Touretten syndroomaa tai ruokahalua säättävän järjestelmän häiriötä; kuten myös hoidettaessa tiettyjä kasvaimia ruokatorven alaosassa, mahassa, suolistossa ja paksusuolella. Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat myös hyödyllisiä indusoimaan analgesiaa tai parantamaan opiaattitai ei-opiaattivälitteistä analgesiaa, kuten myös puudutusaineena tai aineena, joka vähentää kivun tuntemista.

Keksintö koskee siten kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa tai solvaattia käytettäväksi hoidossa, erityisesti ihmislääketeessä.

Keksinnön toinen näkökohta koskee kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan tai solvaatin käyttöä valmistettaessa lääkeainetta,

joka on tarkoitettu sairauksien hoitoon, joissa gastriinin ja/tai CCK:n modifiointi on terapeuttisesti hyödyllistä.

Keksinnön toinen näkökohta koskee edelleen menetelmää nisäkkään, mukaan lukien ihmisen, hoitamiseksi, erityisesti sairauksien hoitoa, joissa gastriinin ja/tai CCK:n vaikutusten modifiointi on terapeuttisesti edullista, jossa menetelmässä annetaan vaikuttava määrä kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa tai solvaattia potilaalle.

Alan ammattimiehet ymmärtävät, että viittaus hoitoon käsittää myös ennaltaehkäisyyn kuten myös kyseisen sairauden tai oireiden hoidon.

Lisäksi on ymmärrettävä, että tarvittava määrä keksinnön mukaista yhdistettä käytettäväksi hoidossa vaihtelee hoidettavan sairauden ja potilaan iän ja tilan mukaan ja on vastuussa olevan lääkärin tai eläinlääkärin vastuulla. Yleensä kuitenkin käytettävät annokset täysikasvuisen ihmisen hoidossa ovat tavallisesti välillä 1 - 2 000 mg/vuorokausi, esim. 10 - 500 mg/vuorokausi.

Haluttu annos voidaan kätevästi antaa yhtenä annoksena tai jaettuina annoksina annettuina sopivina ajanjaksoina, esimerkiksi kahtena, kolmena, neljänä tai useampina jaettuina annoksina/vuorokausi.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä, jotka antagonisoivat CCK:n toimintaa eläimissä, voidaan myös käyttää rehun lisäaineena parantamaan eläinten ruoan sisäänottoa päivittäisinä annoksina, jotka ovat noin 1 - 10 mg/kg.

Vaikka on mahdollista antaa keksinnön mukaista yhdistettä raakana kemikaalina käytettäessä sitä terapiassa, on edullista antaa vaikuttava aineosa farmaseuttisena koostumuksena.

Siten keksintö koskee farmaseuttista koostumusta, joka sisältää kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa yhdessä yhden tai useamman farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa ja,

haluttaessa, muiden terapeuttisten ja/tai ennaltaehkäisevien aineosien kanssa. Kantajan tai kantajien on oltava hyväksyttäviä siinä mielessä, että ne ovat yhteensopivia muiden koostumuksen aineosien kanssa, eivätkä ne vaikuta
5 haitallisesti vastaanottajaan.

Keksinnön mukaiset koostumukset käsittävät erityisesti ne muodot, jotka on formuloitu suun kautta, vatsaontelon sisään, ruoansulatuskanavan ulkopuolella, implantaattina tai peräsuoleen tapahtuvaa antoa varten. Suun
10 kautta tapahtuva anto on edullinen.

Tabletit ja kapselit oraalista antomuotoa varten voivat sisältää tavanomaisia täyteaineita, kuten sideaineita, esimerkiksi siirappia, akasiaa, gelatiinia, sorbitolia, traganttikumia, tärkkelysliimaa tai polyvinyylipyrrolidonia; täyteaineita, esimerkiksi laktoosia, sokeria, mikrokiteistä selluloosaa, maissitärkkelystä, kalsiumfosfaattia tai sorbitolia; voiteluaineita, esimerkiksi magnesiumstearaattia, steariinihappoa, talkkia, polyetyleeniglykolia tai piidioksidia; desintegroitintiaaineita, esimerkiksi perunatärkkelystä tai natriumtärkkelysglykolaattia tai kostutusaineita, kuten natriumlauryylisulfaattia. Tabletit voidaan pinnoittaa alalla hyvin tunnettujen menetelmien mukaisesti. Oraaliset nestemäiset valmisteet voivat olla esimerkiksi vesipitoisten tai öljypitoisten suspensioiden, liuosemulsoiden, siirappien tai eliksiirien muodossa tai ne voidaan valmistaa kuivaksi tuotteeksi, johon lisätään vettä tai muuta sopivaa liuotinta ennen käyttöä. Tällaiset nestevalmisteet voivat sisältää tavallisia lisäaineita, kuten suspendointiaineita, esimerkiksi sorbitolisiirappia, metyyliiselluloosaa, glukoosi/sokerisiirappia, gelatiinia, hydroksietyyliiselluloosa, karboksimeetyyliiselluloosa, alumiinistearaattigeeliä tai kovetettuja syötäväksi kelpaavia rasvoja; emulgointiaineita, esimerkiksi lesitiiniä, sorbitaanimononoleaattia tai akasiaa; ei-vesipitoisia liuottimia (jotka voivat sisältää syötäväksi kel-

paavia öljyjä), esimerkiksi manteliöljyä, fraktioitunutta kookosöljyä, öljyestereitä, propyleeniglykolia tai etyylialkoholia; ja säilöntäaineita, esimerkiksi metyyli- tai propyyli-p-hydroksibentsoaatteja tai sorbiinihappoa. Koostumukset voidaan formuloida myös peräpuikoiksi, jotka esim. sisältävät tavallisia peräpuikkopohjia, kuten kaa-
 5 kaovoita tai muita glyseridejä.

Poskiontelon sisäistä antomuotoa varten koostumus voi olla tablettien tai lääkepastillien muodossa, jotka on
 10 formuloitu tavalliseen tapaan.

Keksinnön mukainen koostumus voidaan formuloida ruoansulatuskanavan ulkopuolista antomuotoa varten injektioimalla tai jatkuvalla infuusiolla. Koostumukset injektiota varten voivat olla yksikköannosmuodossa ampulleissa
 15 tai moniannossäiliöissä, joihin on lisätty säilöntäainetta. Koostumukset voivat olla suspensioiden, liuosten tai emulsioiden muodossa öljymäisissä tai vesipitoisissa liuottimissa ja ne voivat sisältää formulointiaineita, kuten suspendointi-, stabilointi- ja/tai dispergointiaineita.
 20 Vaihtoehtoisesti vaikuttava aineosa voi olla jauhemuodossa muodostettavaksi sopivan sopivan liuottimen, esimerkiksi steriilin, pyrogeenivapaan veden kanssa ennen käyttöä.

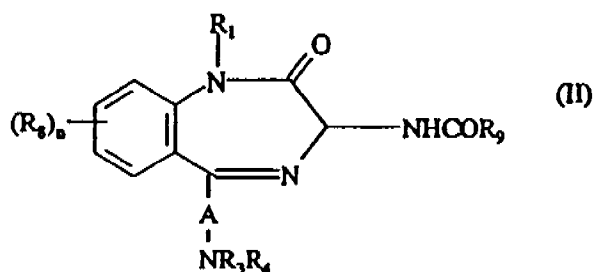
Keksinnön mukainen koostumus voidaan formuloida myös varastovalmisteeiksi. Tällaisia pitkävaikutteisia valmistemuotoja voidaan antaa implantoimalla (esimerkiksi
 25 ihonalaisesti tai lihaksensisäisesti) tai lihaksensisäisenä injektiona. Siten esimerkiksi keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan formuloida sopivien polyeeristen tai hydrofobisten aineiden kanssa (esimerkiksi emulsiona hyväksyttävässä öljyssä) tai ioninvaihtohartsien kanssa, tai niuk-
 30 kaliukoisina johdannaisina, esimerkiksi niukkaliukoisena suolana.

Keksinnön mukaiset koostumukset voivat sisältää 0,1 - 99 paino-% vaikuttavaa aineosaa, tavanomaisesti

30 - 95 % tableteissa ja kapsелеissa ja 3 - 50 % neste-
mäisissä valmisteissa.

Yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet ja niiden
suolat voidaan valmistaa yleisillä menetelmillä, jotka
5 esitetään seuraavassa. Seuraavassa selityksessä ryhmät R_1 -
 R_8 määritellään kaavan (I) mukaisten yhdisteiden mukaises-
ti, ellei toisin mainita.

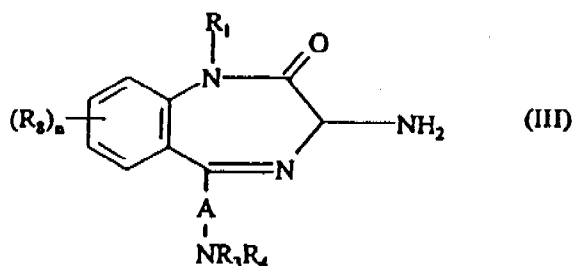
Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa
saattamalla kaavan (II) mukainen yhdiste



jossa R_1 , R_3 , R_4 , R_8 ja A tarkoittavat samaa kuin kaavan (I)
kohdalla ja R_9 on lähtevä ryhmä, reagoimaan amiinin R_2NH_2
kanssa, jossa R_2 tarkoittaa samaa kuin edellä kaavan (I)
20 kohdalla. Esimerkkejä sopivista lähtevistä ryhmistä R_9 ovat
1-imidatsoli, tai sopivasti substituoitu fenoksiryhmä.

Reaktio tapahtuu kätevästi sopivassa liuottimessa,
kuten halogenoidussa hiilivedyssä (esim. dikloorimetaanis-
sa) tai sen seoksissa lämpötilassa, joka vaihtelee huo-
25 neenlämpötilasta liuottimeen refluksointilämpötilaan.

Menetelmän erityisen näkökohdan mukaan, joka liit-
tyy kaavan (II) mukaiseen yhdisteesen, jossa R_9 on 1-im-
idatsoliryhmä, tämä yhdiste voidaan muodostaa in situ, jol-
loin amiini R_2NH_2 saatetaan reagoimaan kaavan (III) mukai-
30 sen yhdisteen kanssa



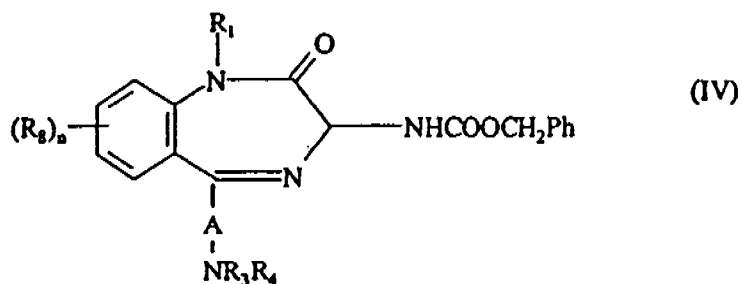
karbonyylidi-imidatsolin läsnä ollessa edellä mainituissa olosuhteissa.

Kaavan (II) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa kaavan (III) mukaisista yhdisteistä. Siten kaavan (II) mukainen yhdiste, jossa R_9 on 1-imidatsoli, voidaan valmistaa saattamalla kaavan (III) mukainen yhdiste reagoimaan karbonyylidi-imidatsolin kanssa sopivassa liuottimessa, kuten halogenoidussa hiilivedyssä (esim. dikloorimetaanissa) tai eetterissä (esim. tetrahydrofuraanissa), lämpötilassa, joka vaihtelee $0\text{ }^{\circ}\text{C}$:sta - $80\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen, sopivasti huoneenlämpötilassa.

Kaavan (II) mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 , R_3 , R_4 ja A tarkoittavat samaa kuin kaavan (I) kohdalla ja R_9 on mahdollisesti substituoitu fenoksiryhmä, voidaan valmistaa saattamalla kaavan (III) mukainen yhdiste reagoimaan sopivan halogeeniformiaatin $R_9\text{COHal}$ kanssa, jossa Hal on kloori tai bromi. Reaktio suoritetaan edullisesti emäksen, kuten tertiäärisen amiinin, esim. trietyyliamiinin tai pyridiinin läsnä ollessa, ja liuottimessa, kuten halogenoidussa hiilivedyssä, esim. dikloorimetaanissa.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan myös valmistaa saattamalla kaavan (III) mukainen yhdiste, jossa R_1 , R_3 , R_4 ja A tarkoittavat samaa kuin edellä kaavan (I) kohdalla, reagoimaan isosyanaatin $R_2\text{NCO}$ tai karbamoyylikloridin $R_2\text{NHCOC}$ kanssa (jossa R_2 tarkoittaa samaa kuin kaavan (I) kohdalla). Reaktio suoritetaan kätevästi sopivassa liuottimessa, kuten halogenoidussa hiilivedyssä (esim. dikloorimetaanissa), eetterissä (esim. tetrahydrofuraanissa) tai nitrilissä (esim. asetonitrilissä) tai näiden seoksessa lämpötilassa välillä $0 - 80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Kaavan (III) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa hydrogenolysoimalla vastaava kaavan (IV) mukainen bentsyylikarbamaatti, jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä.



5

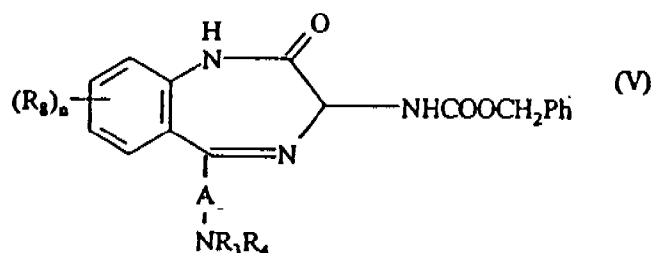
Hydrogenolyysi voidaan suorittaa käyttäen katalyyttisiä hydrogenointiolosuhteita ja sopivaa metallikatalyyttiä, kuten palladiumia hiilellä liuottimessa kuten alkoholissa, esim. metanolissa.

10

Reaktio suoritetaan tavanomaisesti lämpötilassa välillä 20 - 100 °C ja ammoniumformiaatin läsnä ollessa.

Kaavan (IV) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa alkyloimalla vastaavat kaavan (V) mukaiset karbamaatit

15



20

Alkylointi suoritetaan edullisesti käsittelemällä kaavan (V) mukaista yhdistettä voimakkaalla emäksellä, kuten natriumhydridillä polaarisisä aprottisessa liuottimessa, kuten N,N-dimetyyliformamidissa, ja saattamalla se reagoimaan alkylointiaineen R₁L kanssa, jossa R₁ tarkoittaa samaa kuin edellä kaavan (I) kohdalla ja L on lähtevä ryhmä, kuten halogeeni, esim. kloori tai bromi.

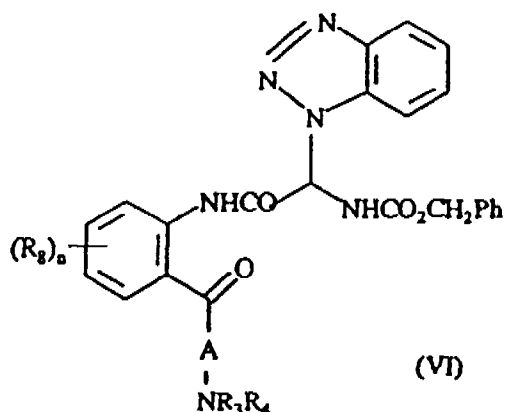
25

Reaktio suoritetaan edullisesti lämpötilassa välillä -30 - 40 °C.

30

Kaavan (V) mukainen yhdiste voidaan valmistaa sykloisoimalla kaavan (VI) mukainen ketonijohdannainen

5



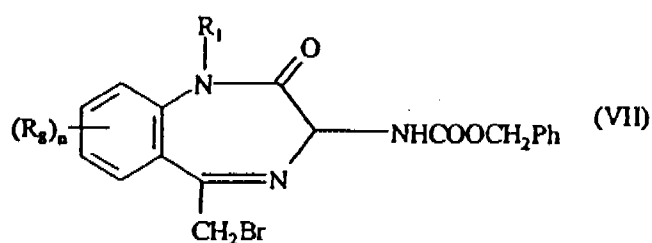
10

Syklisointi voidaan suorittaa käsittelemällä kaavan (VI) mukaista yhdistettä ammoniakilla sopivassa liuottimessa, kuten etterissä, esim. tetrahydrofuraanissa, ja saattamalla se reagoimaan natriumasetaatin kanssa jääetikkassa.

15

Kaavan (IV) mukaisia yhdisteitä, joissa A on metyleeniryhmä, voidaan myös valmistaa saattamalla kaavan (VII) mukainen yhdiste, jossa R_1 on määriteltä kuten kaavan (I) kohdalla,

20



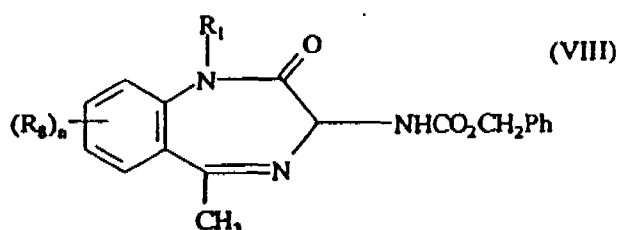
25

reagoimaan amiinin R_3R_4NH kanssa, edullisesti liuottimessa, kuten halogenoidussa hiilivedyissä, esim. dikloorimetaanis-

30

sa. Kaavan (VII) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa bromaamalla kaavan (VIII) mukaista yhdistettä

35

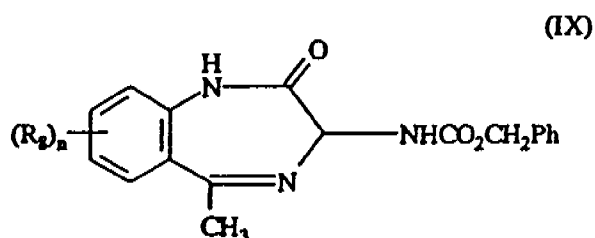


Bromausreaktio voidaan suorittaa käyttäen reagenssia kuten N-bromisukkinimidia tai 5,5-dibromibarbituurihappoa.

5 Kaavan (IV) mukaisia yhdisteitä, joissa A on etyleeniryhmä, voidaan valmistaa kaavan (VIII) mukaisesta yhdisteestä amiinin HNR_3R_4 ja formaldehydin avulla tavanomaisissa Mannich-reaktio-olosuhteissa.

Kaavan (VIII) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa alkyloimalla kaavan (IX) mukaista yhdistettä

10

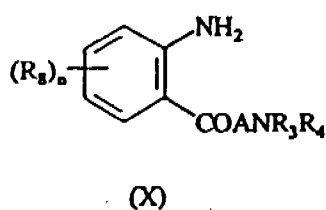


käyttäen samanlaisia olosuhteita, kuten on kuvattu edellä valmistettaessa vastaava kaavan (IV) mukainen yhdiste kaavan (V) mukaisesta yhdisteestä.

20

Kaavan (VI) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa kondensoimalla kaavan (X) mukainen aminoketoni kaavan (XI) mukaisen bentsotriatsolijohdannaisen kanssa

25

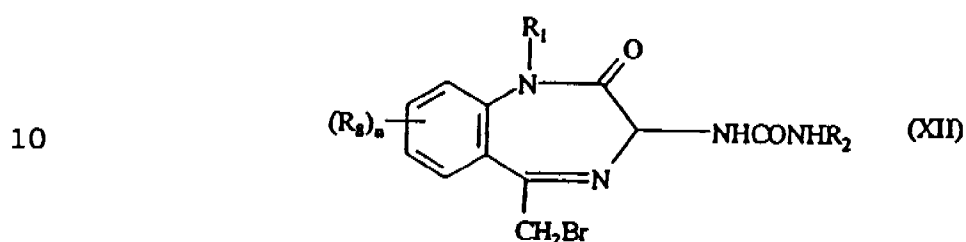


30

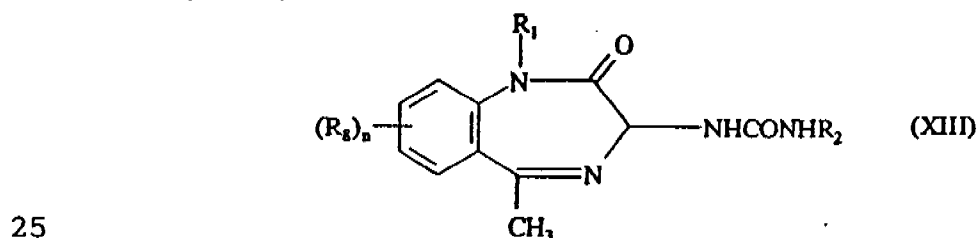
Kondensointireaktio voidaan suorittaa käyttäen tavanomaisia menetelmiä, esim. saattamalla kaavan (X) mukainen yhdiste reagoimaan kaavan (XI) mukaisen yhdisteen kanssa disykloheksyylikarbodiimidin läsnä ollessa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa.

Kaavan (X) mukaiset yhdisteet ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan valmistaa analogisilla menetel-

5 Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa A on mety-
leeniryhmä, voidaan myös valmistaa saattamalla bromimetyy-
lijohdannainen (XII)



15 jossa R_1 ja R_2 on määriteltä kaavan (I) kohdalla, reagoi-
maan amiinin R_3R_4NH kanssa, jossa R_3 ja R_4 on määriteltä
kaavan (I) kohdalla. Reaktio suoritetaan edullisesti ap-
roottisessa liuottimessa, kuten halogenoidussa hiilivedys-
sä, esim. dikloorimetaanissa. Bromimetyylijohtannaiset
20 (XII) voidaan valmistaa bromaamalla vastaava metyyliyhdis-
te (XIII)



30 Bromausta voidaan suorittaa käyttäen reagenssia, ku-
ten 5,5-dibromibarbituurihappoa liuottimessa, kuten halo-
genoidussa hiilivedyissä, esim. dikloorimetaanissa, tai
kloroformissa tai näiden seoksissa.

Metyylijohtannainen (XIII) voidaan valmistaa vas-
taavasta välituotteesta (VIII) käyttäen edellä kuvattuja
yleisiä menetelmiä, joiden avulla kaavan (IV) mukainen
yhdiste muutetaan kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa muiksi keksinnön mukaisiksi yhdisteiksi. Siten kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_2 on fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu aminolla, voidaan valmistaa vastaavasta yhdisteestä, jossa R_2 on fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu alkoksikarbonyyliaminoryhmä, käyttäen tavanomaisia menetelmiä, kuten hydrolyysiä. Esimerkiksi yhdisteitä, joissa R_2 on fenyyli, joka on substituoitu aminolla, voidaan valmistaa saattamalla vastaava t-butylikarbonyyliaminoyhdiste reagoimaan trifluorietikkahapon kanssa sopivassa liuottimessa, kuten dikloorimetaanissa.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden happoadditiosuolat voidaan valmistaa saattamalla ne reagoimaan sopivan fysiologisesti hyväksyttävän hapon kanssa sopivassa liuottimessa ja lisäämällä tarvittaessa sopivaa ei-liotinta.

Kaavan (II), (III), (IV), (V), (VI) ja (VII) mukaiset yhdisteet ovat uusia ja ne muodostavat keksinnön lisänäkökohtia.

Yleensä yhdisteet R_2NH_2 , R_2NCO ja $R_2HNCOCl$ ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan valmistaa analogisilla menetelmillä, joita on käytetty tunnettujen yhdisteiden kohdalla. Esimerkiksi amiinit R_2NH_2 voidaan valmistaa pelkistämällä vastaavat nitroyhdistet R_2NO_2 . Pelkistys voidaan suorittaa esim. katalyyttisellä hydrogenoinnilla käyttäen sopivaa metallikatalyyttiä, kuten palladiumia hiilellä liuottimessa, kuten alkoholissa (esim. etanolissa), huoneenlämpötilassa.

Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on vähintään yksi asymmetrinen hiiliatomi, nimittäin se hiiliatomi diatsepiinirenkaassa, johon substituoitu urearyhmä on kiinnittynyt. Erityisiä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden enantiomeerejä voidaan saada jakamalla raseeminen yhdiste käyttäen tavanomaisia menetelmiä, kuten suolanmuodostusta sopivan, optisesti aktiivisen hapon kanssa tai käyttäen kiraalista HPLC:tä. Vaihtoehtoisesti haluttu enantiomeeri

voidaan valmistaa vastaavasta enantiomeerisesta kaavan (III) mukaisesta amiinista käyttäen mitä tahansa edellä kuvattua menetelmää kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi kaavan (III) mukaisesta amiinista. Kaavan
 5 (III) mukaiset amiinit voidaan valmistaa kaavan (III) mukaisesta raseemisesta amiinista käyttäen tavallisia menetelmiä, kuten suolanmuodostusta, sopivan, optisesti aktiivisen hapon kanssa.

Vaihtoehtoisesti raseeminen kaavan (III) mukainen
 10 amiini voidaan saattaa reagoimaan optisesti aktiivisen kabonaattiesterin kanssa, jolloin saadaan sen optisesti aktiivinen karbamaatti. Syntyneet diastereomeerit voidaan sitten erottaa tavanomaisia menetelmiä käyttäen. Kukin erillinen diastereomeerinen karbamaatti voidaan sitten
 15 muuttaa vastaavaksi eantiomeeriseksi kaavan (III) mukaiseksi amiiniksi käyttäen tavanomaisia menetelmiä.

Seuraavat esimerkit, jotka ovat ei-rajoittavia, kuvaavat keksintöä.

Sulamispisteet ovat celsiusasteina. "Kuivattu"
 20 viittaa kuivaukseen vedettömällä $MgSO_4$:lla. Kaikki kromatografia suoritettiin silikageelillä. Seuraavia lyhennyksiä käytetään. T.l.c. - ohutkerroskromatografia; CDI - karbonyyli-diimidatsoli; DCM - dikloorimetaani; DE - dietyylietteri; THF - tetrahydrofuraani; DMF - N,N-dimetyylliformamidi. EA - etyyliasetaatti; MeOH - metanoli; $CHCl_3$ -
 25 kloroformi; NaH - natriumhydridi; ir - infrapunaspektri määritettiin seoksena mineraaliöljyssä ellei toisin ilmoiteta.

Välituote 1

30 **Fenyyylimettyyli[2-[(2-asetyyli-fenyyli)amino]-1-[(1-mettyylietyyli)tio]-2-oksoetyyli]karbamaatti**

Suspensiota, jossa oli [(1-mettyylietyyli)tio][(fenyyylimetoksi)karbonyyli]amino]etikkahappoa (10,49 g) kuivassa DCM:ssä (175 ml) 0 °C:ssa, käsiteltiin 4-mettyylimorfoliinilla (3,93 g), minkä jälkeen lisättiin tipoitain
 35

isobutyyliklooriformiaattia (5,31 g). Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 40 minuuttia ja liuos, jossa oli 2-aminoasetofenonia (5,00 g) kuivassa DCM:ssä (60 ml), lisättiin tiipoitin. Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa tunnin ajan ja sitten
 5 23 °C:ssa 18 tuntia. Seos pestiin 2 N kloorivetyhapolla, 2 N natriumkarbonaattiliuoksella, kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin. Haihduttamalla liuotin vakuumissa saatiin otsikon mukaista yhdistettä (14,82 g), joka käytettiin edelleen ilman eri puhdistusta.
 10 T.l.c. (1:1 DE/heksaani) R_f 0,3.

Välituote 2

Fenyyylimetyyli[2,3-dihydro-5-metyyli-2-okso-1H-1,4-bentsodiatsepin-3-yyli]karbamaatti

Ammoniakkikaasua johdettiin liuoksen läpi, jossa
 15 oli fenyyylimetyyli[2-[(2-asetyyli-fenyyli)amino]-1-[(1-metyylietyyli)tio]-2-oksoetyyli]karbamaattia (14,74 g) kuivassa THF:ssä (250 ml) 0 °C:ssa 0,5 tunnin aikana. Elohopea(II)kloridia (10,00 g) lisättiin, ja seosta sekoitettiin nopeasti 6 tuntia samalla kun ammoniakkikaasun joh-
 20 tamista seoksen läpi jatkettiin. Seos suodatettiin hyflon läpi ja liuotin poistettiin suodoksesta haihduttamalla vakuumissa. Jäännös käsiteltiin etikkahapolla (290 ml) ja natriumasetaatilla (13,35 g), ja syntynyttä seosta sekoitettiin 23 °C:ssa 18 tuntia. Liuotin haihdutettiin vakuu-
 25 missa ja jäännös puhdistettiin kromatografoimalla. Eluomalla EA:lla saatiin otsikon mukaista yhdistettä (5,70 g).
 T.l.c. (3:2 EA/heksaani) R_f 0,4.

Välituote 3

Fenyyylimetyyli[2,3-dihydro-5-metyyli-1-[2-(metyyli-fenyyliamino)-2-oksoetyyli]-2-okso-1H-1,4-bentsodiatsepin-3-yyli]karbamaatti

Natriumhydridin 80-%:ista dispersiota öljyssä (102 mg) lisättiin liuokseen, jossa oli fenyyylimetyyli-
 [2,3-dihydro-5-metyyli-2-okso-1H-1,4-bentsodiatsepin-3-
 35 yyli]karbamaattia (1,00 g) kuivassa DMF:ssä (10 ml) typen

- alla. Seosta sekoitettiin 0,5 tuntia 23 °C:ssa ja käsiteltiin liuoksella, jossa oli 2-bromi-N-metyyli-N-fenyyliasetamidia (707 mg) kuivassa DMF:ssä (1 ml). Seosta sekoitettiin tunnin ajan 23 °C:ssa, se jaettiin fosfaattipuskuriliuoksen (pH 6,5) ja EA:n välillä, orgaaninen faasi pestiin vedellä ja kuivattiin. Liuotin haihdutettiin vakuumissa ja jäännös puhdistettiin kromatografoimalla alumiinioksidilla. Eluoimalla MeOH/DCM:llä (1:50) saatiin otsikon mukaista yhdistettä (568 mg).
- 10 T.l.c. (1:50 MeOH/DCM) R_f 0,2.

Välituote 4

3-amino-2,3-dihydro-N,5-dimetyyli-2-okso-N-fenyyli-1H-1,4-bentsodiatsepiini-1-asetamidi

- Seos, jossa oli 5-%:ista palladiumia hiilellä (300 mg) ja fenyyylimetyyli[2,3-dihydro-5-metyyli-1-[2-(metyylifenyyliamino)-2-oksoetyyli]-2-okso-1H-1,4-bentsodiatsepin-3-yyli]karbamaattia (500 mg) MeOH/vesi-seoksessa 4:1 (40 ml) 40 °C:ssa typen alla, käsiteltiin ammoniumformiaatilla (201 mg) ja seosta sekoitettiin 40 °C:ssa tunnin ajan. Seos jäähdytettiin 23 °C:seen ja suodatettiin hyflon läpi. Suodos haihdutettiin vakuumissa ja jäännös jaettiin 2 N natriumkarbonaattiliuoksen ja kloroformin välillä. Orgaaninen faasi kuivattiin ja liuotin haihdutettiin vakuumissa. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla, eluoimalla MeOH/DCM:llä (1:9), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (302 mg).
- 25 T.l.c. (1:9 MeOH/DCM) R_f 0,3.

Välituote 5

- 2,3-dihydro-N,5-dimetyyli-2-okso-N-fenyyli-[3-[[3-syaanifenyyli)amino]karbonyyli]amino]-1H-1,4-bentsodiatsepiini-1-asetamidi
- 30

- 3-syaanifenyyli-isosyanaattia (144 mg) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 4 (336 mg) dikloorimeetaanissa (10 ml) typen alla, ja seosta sekoitettiin 4 tuntia. Reaktioseos suodatettiin, jolloin saatiin otsikon
- 35

mukaista yhdistettä (305 mg) valkoisena kiintoaineena, sp. 210 - 211 °C.

Välituote 6

2-{5-bromimetyyli-3-[3-(3-syaanifenyyli)ureido]-2-okso-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-yyli}-N-metyyli-N-fenyyliasetamidi

Liuos, jossa oli välituotetta 5 (2,99 g) kuivassa DCM:ssä (300 ml) ja CHCl₃:ssa (100 ml) 23 °C:ssa typen alla, käsiteltiin 5,5-dibromibarbituurihapolla (0,93 g). 18 tunnin jälkeen lisättiin silikageeliä (Merck 9385; 20 g), ja seos haihdutettiin vakuumissa. Seos puhdistettiin kromatografoimalla, eluomalla (1 > 2 > 5-%:isella) MeOH:lla DCM:ssä, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisena vaahtona (1,89 g), sp. 100 °C (haj.).

T.l.c. (5 % MeOH/DCM) R_f 0,29.

Välituote 7

5-bromimetyyli-2-okso-2,3-dihydro-1H-bentso[e][1,4]diatsepiini-3-karbamiinihappobentsyyliesteri

5,5-dibromibarbituurihappoa (5,1 g) lisättiin liuokseen, jossa oli 2,3-dihydro-5-metyyli-2-okso-1H-bentso[e][1,4]diatsepiini-3-karbamiinihappobentsyyliesteriä (11 g) kuivassa DCM:ssä (750 ml) 23 °C:ssa typen alla. Liuos muuttui yhä nopeammin sameammaksi ja voimakkaammin oranssinväriseksi 20 tunnin aikana, minkä jälkeen siihen lisättiin silikageeliä (50 g) ja seos haihdutettiin kuiviin. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä (Et₃N-deaktivoitu, Merck 9385) käyttäen 1-%:ista MeOH:ta DCM:ssä eluenttina, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (7,1 g) vaaleankeltaisena kiintoaineena, sp. 154 °C (haj.).

T.l.c. Et₃N-deaktivoitu SiO₂ (100:1 DCM/MeOH) R_f 0,55.

Välituote 8

5-morfolin-4-yylimetyyli-2-okso-2,3-dihydro-1H-bentso[e][1,4]diatsepiini-3-karbamiinihappobentsyyliesteri

Morfoliinia (7,5 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli
 5 välituotetta 7 (6,9 g) kuivassa DCM:ssä (190 ml) 23 °C:ssa
 typen alla. Kolmen tunnin kuluttua samea oranssinvärinen
 seos kaadettiin veteen (200 ml) ja kerrokset erotettiin.
 Vesifaasi uutettiin uudelleen DCM:llä (150 ml) ja yhdis-
 tetyt, kuivatut orgaaniset uutteet haihdutettiin. Jäännös
 10 kromatografoitiin eluoimalla 2 > 3-%:isella MeOH:lla
 DCM:ssä, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä
 (3,38 g) beigenvärisenä vaahtona, sp. 91 °C (haj.).
 T.l.c. (95:5 DCM/MeOH) R_f 0,28.
 Ir. 3 235; 1 698; 1 500; 1 456; 1 241; 1 116 cm^{-1} .

15 Välituote 9

1-(3-syaanifenyyli)-3-(5-morfolin-4-yylimetyyli-2-okso-2,3-dihydro-1H-bentso[e][1,4]diatsepin-3-yyliurea

Liuos, jossa oli välituotetta 8 (3,38 g) absoluut-
 20 tisessa etanolissa (160 ml), hydrogenoitiin 23 °C:ssa ja
 yhden atmosfäärin paineessa 10-%:isen palladiumia puuhii-
 lellä -katalyytin (1 g) läsnä ollessa. Kolmen tunnin ku-
 luttua seos suodatettiin hyflon läpi ja suodos haihdutet-
 tiin, jolloin saatiin purppuranpunainen vaahto. Liuos,
 jossa oli vaahto MeCN:ssä (54 ml) käsiteltiin 3-syaanife-
 25 nyyli-isosyanaatilla (1,21 g) ja tunnin kuluttua lisättiin
 DE:tä syntyneeseen suspensioon. Kiintoaine suodatettiin
 pois ja kuivattiin 50 °C:ssa vakuuissa, jolloin saatiin
 otsikon mukaista yhdistettä (1,44 g) valkeana kiintoaine-
 na, sp. 249 - 250 °C.

30 T.l.c. (9:1 DCM/MeOH) R_f 0,46.

Välituote 10

1-(3-syaanifenyyli)-3-[1-(3,3-dimetyyli-2-oksobu-
 tyyli)-5-metyyli-2-okso-2,3-dihydro-1H-bentso[e][1,4]diat-
 sepin-3-yyliurea

3-syaanifenyyli-isosyanaattia (278 mg) lisättiin liuokseen, jossa oli 3-amino-2,3-dihydro-1-(3,3-dimetyyli-2-oksobutyyli)-5-metyyli-2-okso-1H-1,4-bentsodiatsepiinia (500 mg) kuivassa MeCN:ssä (13 ml) 23 °C:ssa typen alla. 30 minuutin kuluttua syntynyt paksu liete sekoitettiin DE:n kanssa (5 ml), suodatettiin ja suodatinkakku pestiin EA:lla ja DE:llä ja kuivattiin vakuuissa 50 °C:ssa, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (571 mg) valkoisena kiintoaineena, sp. 246 - 247 °C.

10 T.l.c. (9:1 DCM/MeOH) R_f 0,51.

Ir. 3 340, 2 229, 1 719, 1 678; 1 646; 1 557; 1 517 cm^{-1} .

Välituote 11

1-**[5-bromimetyyli-1-(3,3-dimetyyli-2-oksobutyyli)-2-okso-2,3-dihydro-1H-bentso[e][1,4]diatsepin-3-yyli]-3-(3-syaanifenyyli)urea**

5,5-dibromibarbituurihappoa (38 mg) lisättiin suspensioon, jossa oli välituotetta 10 (100 mg) kuivassa DCM:ssä (10 ml) 23 °C:ssa typen alla. 6,5 tunnin kuluttua kuivaa THF:ää (4 ml) lisättiin liuokoisuuden aikaansaamiseksi ja sekoittamista jatkettiin 17 tuntia. Silikageeliä (2 g) lisättiin vaalean oranssinväriseen liuokseen ja seos haihdutettiin kuiviin. Jäännös kromatografoitiin eluoimalla 0 > 0,25 > 0,5 > 1 > 2-%:isella MeOH:lla DCM:ssä, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (80 mg) valkoisena kiintoaineena, sp. 135 °C (haj.).

25 T.l.c. (2 % MeOH/DCM) R_f 0,23.

Välituote 12

5-bromimetyyli-1-(metyylifenyylikarbamoyylimetyyli)-2-okso-2,3-dihydro-1H-bentso[e][1,4]diatsepiini-3-karbamiinihappobentsyyliesteri

35 Liuos, jossa oli välituotetta 3 (200 mg) DE:ssä (5 ml) ja kloroformissa (5 ml) typen alla, käsiteltiin 5,5-dibromibarbituurihapolla (61 mg) ja seosta sekoitettiin 23 °C:ssa 18 tuntia. MeOH:ta (5 ml) ja silikageeliä (1 g) lisättiin, ja liuotin haihdutettiin vakuuissa.

Jäännös kromatografoitiin eluoimalla MeOH/DCM:llä (0,2:10), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (175 mg) valkoisena vaahtona.

T.l.c. (10:0,5 DCM:MeOH) R_f 0,69.

5 Ir. 3418; 3325; 1727, 1670; 1496; 1453 cm^{-1} .

Välituote 13

1-(metyylifenyylikarbamoyylimetyyli)-5-morfolin-4-
yylimetyyli-2-okso-2,3-dihydro-1H-bentso[e][1,4]diazepiini-3-karbamiinihappobentsyyliesteri

10 Liuos, jossa oli välituotetta 12 (2,75 g) DCM:ssä (50 ml), käsiteltiin morfoliinilla (2,18 g) ja seosta sekoitettiin 23 °C:ssa typen alla tunnin ajan. Seos pestiin vedellä (2 x 40 ml), natriumkloridiliuoksella (40 ml) ja kuivattiin ja haihdutettiin vakuumissa. Jäännös kromatografoitiin eluoimalla DCM/MeOH:llä (10:0,3), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (2,38 g) oranssinvärisenä vaahtona.

15 Ir. (liuos CHCl_3 :ssa) 3 425; 1 723; 1 670; 1 497; 1 452; 1 394 cm^{-1} .

20 Välituote 14

2-(3-amino-5-morfolin-4-yylimetyyli-2-okso-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diazepin-1-yyli)-N-metyyli-N-fenyyliasetamidi

25 Liuos, jossa oli välituotetta 13 (1,82 g) etanolissa (50 ml), hydrogenoitiin 23 °C:ssa ja yhden atmosfäärin paineessa 10-%:isen palladiumia puuhiilellä -katalyytin (1 g) läsnä ollessa. Neljän tunnin kuluttua seos suodatettiin hyflon läpi ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (1,35 g) vaaleankeltaisena vaahtona.

30

T.l.c. (9:1 DCM/MeOH) R_f 0,25.

Ir. (liuos CHCl_3 :ssa) 3 395; 1 669; 1 598; 1 497; 1 451; 1 116 cm^{-1} .

Välituote 15

R-hiilihappo(4-nitrofenyyli)esteri(1-fenyylietyyli)esteri

5 Liuos, jossa oli (R)-sek-fenetyylialkoholia (500 mg) ja pyridiinä (324 mg) DCM:ssä (15 ml) 0 - 5 °C:ssa typen alla, käsiteltiin tipoitain liuoksella, jossa oli 4-nitrofenyyliklooriformiaattia (825 mg) DCM:ssä (10 ml). Seos sai lämmetä 23 °C:seen ja sitä sekoitettiin 18 tuntia. Seos jaettiin fosfaattipuskurin (pH 6,5) ja DCM:n välillä. Orgaaninen faasi pestiin 8-%:isella natriumvetykarbonaattiliuoksella ja kuivattiin (Na_2SO_4). Haihduttamalla liuotin vakuuissa saatiin jäännös, joka atseotropoitiin tolueenilla ja sitten puhdistettiin kromatografoimalla. Eluoimalla EA/heksaanilla (1:9) saatiin otsikon mukaista yhdistettä värittömänä öljynä (290 mg).
 15 T.l.c. (1:4 EA/heksaani) R_f 0,45.
 Ir. (filmi) 3 086; 2 986; 1 765; 1 526; 1 349; 1 258; 1 220; 1 064; 861; 700 cm^{-1} .

Välituote 16

20 R-5-metyyli-1-(metyylifenyylikarbamoyylimetyyli)-2-okso-2,3-dihydro-1H-bentso[e][1,4]diatsepiini-3-karbamiinihappo-1-fenyylietyyliesteri

25 Liuos, jossa oli välituotetta 4 (200 mg) ja välituotetta 15 (256 mg) MeCN:ssä (14 ml) typen alla käsiteltiin Et_3N :llä (60 mg) ja seosta refluksoitiin 18 tuntia. Seos jäädytettiin 23 °C:seen ja jaettiin fosfaattipuskurin (pH 6,5) ja EA:n välillä. Orgaaninen faasi kuivattiin (Na_2SO_4) ja liuotin haihdutettiin vakuuissa. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla. Eluoimalla EA/heksaani-seoksella (7:3) saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisena vaahtona (79 mg).
 30 T.l.c. (7:3 EA/heksaani) R_f 0,26.
 Ir. 3 425; 3 318; 1 724; 1 669; 1 632; 1 596; 1 270; 1 244; 1 206; 766; 701 cm^{-1} .

Välituote 17

2-(3-amino-5-metyyli-2-okso-2,3-dihydrobentso[e]-[1,4]diatsepin-1-yyli)-N-metyyli-N-fenyyliasetamidi (isomeeri 2)

- 5 Liuos, jossa oli välituotetta 16 (442 mg) etanolis-
sa (14 ml), hydrogenoitiin 10-%:isen palladiumia puuhi-
lellä -katalyytin (90 mg) läsnä ollessa. Seitsemän tunnin
kuluttua seos suodatettiin hyflon läpi ja suodos haihdu-
tettiin vakuumissa, jolloin saatiin otsikon mukaista yh-
10 distettä valkoisena vaahtona (311 mg).

T.l.c. (1:20 MeOH/DCM) R_f 0,24.

Ir. 1 660; 1 595; 1 317; 1 275; 1 251; 1 200; 1 122; 964;
770; 724; 702 cm^{-1} .

Välituote 18

- 15 2-{3-[3-(3-metoksifenyyli)ureido]-5-metyyli-2-okso-
2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-yyli}-N-metyyli-N-
fenyyliasetamidi (isomeeri 1)

- 20 Liuos, jossa oli välituotetta 17 (208 mg) DCM:ssä
(5 ml) typen alla, käsiteltiin 3-metoksifenyyli-isosya-
naatilla (92 mg) ja seosta sekoitettiin 4 tuntia
23 °C:ssa. Liuotin haihdutettiin vakuumissa ja jäännös
puhdistettiin kromatografoimalla. Eluoimalla MeOH/DCM:llä
(1:20) saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisena
kiintoaineena (221 mg), sp. 238 - 239 °C.

- 25 T.l.c. (1:20 MeOH/DCM) R_f 0,30.

Ir. 3 311; 1 666; 1 637; 1 612; 1 558; 1 523; 1 496;
1 158; 1 036; 766; 701; 557 cm^{-1} .

Välituote 19

- 30 1-(metyylifenyylikarbamoyylimetyyli)-5-(4-metyyli-
piperatsin-1-yylimetyyli)-2-okso-2,3-dihydro-1H-bentso[e]-
[1,4]diatsepiini-3-karbamiinihappobentsyyliesteri

- 35 N-metyylipiperatsiinia (0,51 ml) lisättiin sekoi-
tettuun liuokseen, jossa oli välituotetta 12 (0,5 g) kui-
vassa DCM:ssä (10 ml) 23 °C:ssa typen alla. Kolmen tunnin
kuluttua seos kaadettiin veteen (75 ml) ja uutettiin

EA:lla (3 x 50 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin vakuuissa. Raakatuote puhdistettiin flash-kromatografoimalla silikageelillä (Merck 9385, Et₃N-deaktivoitu) käyttäen 2 - 4-%:ista MeOH:ta DCM:ssä eluenttina, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä oranssinvärisenä vaahtona (385 mg), sp. 65 - 70 °C.

T.l.c. SiO₂, Et₃N-deaktivoitu (2 % MeOH/DCM) R_f 0,39.

Välituote 20

10 2-{3-[3-(3-metoksifenyyli)ureido]-5-metyyli-2-okso-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-yyli}-N-metyyli-N-fenyyliasetamidi

Liuos, jossa oli välituotetta 4 (500 mg) kuivassa MeCN:ssä (10 ml), käsiteltiin 3-metoksifenyyli-isosyanaattilla (195 µl) ja seosta sekoitettiin 23 °C:ssa typen alla 5 tuntia. DE:tä (10 ml) lisättiin ja syntynyt seos suodatettiin, suodatinkakku pestiin heksaanilla, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä kermanvärisenä kiintoaineena (599 mg), sp. 215 °C.

20 T.l.c. (EA) R_f 0,38.

Välituote 21

3-amino-2,3-dihydro-1-(3,3-dimetyyli-2-oksobutyyl)-5-metyyli-2-okso-1H-1,4-bentsodiatsepiini

25 (a) N-[5-metyyli-1-(3,3-dimetyyli-2-oksobutyyl)-2-okso-1,3-dihydro-1H-bentso[e][1,4]diatsepin-3-yyli]karbamiinihappobentsyyliesteri

Natriumhydridiä (80-%:ista öljyssä, 235 mg) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 2 (2 g) kuivassa DMF:ssä (20 ml) typen alla, ja seos jäähdytettiin jäähähteessä. 45 minuutin kuluttua lisättiin liuos, jossa oli 1-bromipinakolonia (1,23 g) kuivassa DMF:ssä (5 ml) ja seosta sekoitettiin 2 tuntia 20 minuuttia samalla kun jäähähteen annettiin sulaa. Reaktioseos jaettiin veden (150 ml) ja EA:n (2 x 150 ml) välillä ja yhdistetyt EA-uutteet pestiin vedellä (100 ml), kyllästetyllä natrium-

kloridiliuoksella (100 ml) ja kuivattiin. Liuos haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin eluoimalla heksaani/EA:lla (1:2), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (2,47 g) valkoisena vaahtona, sp. 68 °C.

5 (b) 3-amino-2,3-dihydro-1-(3,3-dimetyyli-2-oksobutyli)-5-metyyli-2-okso-1H-1,4-bentsodiatsepiini

Kolmikaulapullo huuhdeltiin tarkkaan typellä ja siihen laitettiin peräkkäin 5-%:ista palladiumia hiilellä (50-%:ista märkää pastaa; 1,66 g), vettä (45 ml), liuos, jossa oli välituotetta 21a (2,42 g) metanolissa (180 ml) ja ammoniumformiaattia (1,09 g). Seosta sekoitettiin 10 40 °C:ssa typen alla 1,5 tuntia, jäädytettiin sitten ja suodatettiin hyflon läpi. Suodos haihdutettiin vakuumissa ja jäännös jaettiin 2 N natriumkarbonaattiliuoksen (100 ml) ja EA:n (2 x 150 ml) välillä. Yhdistetyt orgaaniset 15 uutteet pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella (100 ml), kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (1,63 g) kellertävänruskeana kiintoaineena, sp. 96 - 98 °C.

20 T.l.c. (9:1 DCM/MeOH) R_f 0,33.

Välituote 22

N-[5-metyyli-1-(2-okso-2-pyrrolidin-1-yylietyyli)-2-okso-1,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-3-yyli]karbamii-
nihappobentsyyliesteri

25 Natriumhydridiä (80-%:ista öljyssä, 102 mg) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 2 (1,00 g) kuivassa DMF:ssä (10 ml) 0 °C:ssa. Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 0,5 tuntia ja liuos, jossa oli 2-N-pyrrolidinyyli-2-oksoetylibromidia (596 mg) DMF:ssä (1 ml) lisättiin. Seosta sekoitettiin 30 23 °C:ssa 4 tuntia. Fosfaattipuskuria (pH 6,5; 50 ml) lisättiin ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (50 ml). Orgaaninen faasi pestiin vedellä (2 x 50 ml) ja kuivattiin (Na_2SO_4). Haihuttamalla liuotin vakuumissa saatiin jäännös, joka kromatografoitiin eluoimalla EA:lla 35 sitten MeOH/EA:lla (1:9), jolloin saatiin otsikon mukaista

yhdistettä (959 mg) valkoisena kiintoaineena, sp. 165 - 166 °C.

T.l.c. (EA) R_f 0,16.

Ir. (liuos CHBr_3 :ssa) 3 147; 2 974; 2 874; 1 719; 1 683;

5 1 654; 1 057; 1 449; 1 079; 765 cm^{-1} .

Välituote 23

N-[5-(bromimetyyli)-1-(2-okso-2-pyrrolidin-1-yyli-
etyyli)-2-okso-1,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-3-yyli]-
karbamiinihappobentsyyliesteri

10 Liuos, jossa oli välituotetta 22 (4,00 g) DE:ssä (50 ml) ja CHCl_3 :ssa (50 ml) typen alla 23 °C:ssa, käsiteltiin 5,5-dibromibarbituurihapolla (1,32 g) ja seosta sekoitettiin 23 °C:ssa 18 tuntia. MeOH:ta (20 ml) ja sili-
15 kageeliä (Merck 9385, 15 g) lisättiin ja liuotin haihdutettiin vakuumissa. Jäännös kromatografoitiin eluoimalla MeOH/DCM:llä (0,2:10), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kiintoaineena (3,88 g).

T.l.c. (10:0,2 DCM:MeOH) R_f 0,36.

Ir. 3 389; 1 733, 1 686; 1 662; 1 650; 1 596; 1 330;

20 1 217; 1 200; 1 084; 777 cm^{-1} .

Välituote 24

N-[5-(morfolin-4-yylimetyyli)-1-(2-okso-2-pyrrolidin-1-yylietyyli)-2-okso-1,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-3-yyli]karbamiinihappobentsyyliesteri

25 Liuos, jossa oli välituotetta 23 (3,78 g) DMF:ssä (20 ml) typen alla 23 °C:ssa, käsiteltiin morfoliinilla (3,21 g) ja seosta sekoitettiin tunnin ajan. Vettä lisättiin ja seos uutettiin EA:lla. Uute pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja sitten kuivat-
30 tiin (Na_2SO_4). Liuotin haihdutettiin vakuumissa ja jäännös pudistettiin kromatografoimalla. Eluoimalla DCM/MeOH:llä (100:3) saatiin otsikon mukaista yhdistettä voleanoranssinvärisenä vaahtona (1,095 g).

T.l.c. (100:3 DCM:MeOH) R_f 0,27.

Ir. (KBr-tabletti) 3 426; 2 979; 1 723, 1 688; 1 661; 1 510; 1 453; 1 394; 1 323; 1 116; 1 090; 929 cm^{-1} .

Välituote 25

5 3-amino-5-(morfolin-4-yylimetyyli)-1-(2-okso-2-pyrrolidin-1-yylietyyli)-1,3-dihydrobentso[e][1,4]diazepin-2-oni

10 Liuos, jossa oli välituotetta 24 (3,584 g) etanolissa (100 ml) hydrogenoitiin 23 °C:ssa 10-%:isen palladiumia puuhiilellä -katalyytin (500 mg) läsnä ollessa. 3,5 tunnin kuluttua seos suodatettiin hyflon läpi ja suodos haihdutettiin vakuumissa, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä beigenvärisenä vaahtona (2,536 g).

T.l.c. (9:1 DCM/MeOH) R_f 0,22.

15 Ir. (KBr-tabletti) 3 396; 2 981; 1 657; 1 448; 1 322; 1 256; 1 116; 865 cm^{-1} .

Välituote 26

Etyyli-(4-fluorifenyyli)amiini

20 Jodietaania (3,6 ml) lisättiin seokseen, jossa oli 4-fluorianiliinia (4,26 ml) ja kaliumkarbonaattia (6,9 g) kuivassa DMF:ssä (100 ml). Kun seos oli ollut 18,5 tuntia 23 °C:ssa syntynyt suspensio kaadettiin veteen (400 ml) ja uutettiin EA:lla (400 ml). Orgaaninen uute pestiin vedellä (200 ml), sitten kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella (200 ml), kuivattiin ja haihdutettiin. Jäljelle jäänyt 25 öljy kromatografoitiin eluoimalla 2 > 3 > 4-%:isella EA/heksaani-seoksella, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (3,667 g) keltaisena öljynä.

T.l.c. (4:1 heksaani/EA) R_f 0,62.

Välituote 27

30 2-bromi-N-etyyli-N-(4-fluorifenyyli)asetamidi

35 Liuos, jossa oli bromiasetyyli-bromidia (2,24 ml) kuivassa DCM:ssä (15 ml) lisättiin tipoittain 20 minuutin aikana liuokseen, jossa oli välituotetta 26 (3,58 g) ja Et_3N :ää (3,59 ml) kuivassa DCM:ssä (30 ml) 0 °C:ssa typen alla. Kun seos oli ollut 2,5 tuntia 0 °C:ssa, liuos jaet-

tiin veden (200 ml) ja DCM:n (200 + 100 ml) välillä. Yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivatettiin ja haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin eluoimalla 10 > 15 > 20-%:isella EA/heksaani-seoksella, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (2,641 g) vaaleanoranssinvärisenä öljynä.

T.l.c. (9:1 heksaani/EA) R_f 0,15.

Välituote 28

N-(1-{[etyyli-(4-fluorifenyyli)karbamoyyli]metyyli}-5-metyyli-2-okso-1,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-3-yyli)karbamiinihappobentsyyliesteri

Natriumhydridiä (80-%:ista öljyssä, 348 mg) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 2 (2,92 g) kuivassa DMF:ssä (30 ml) 0 °C:ssa typen alla. Tunnin kuluttua oranssinvärinen liuos käsiteltiin liuoksella, jossa oli välituotetta 27 (2,608 g) kuivassa DMF:ssä (10 ml). Sekoittamista jatkettiin 0 °C:ssa 2 tuntia, minkä jälkeen liuos kaadettiin veteen (200 ml) ja uutettiin EA:lla (200 + 100 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin kylästetyllä natriumkloridiliuoksella (200 ml), kuivatettiin ja haihdutettiin. Jäännös kromatografoitiin eluoimalla EA/DCM:llä (4:1), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (3,75 g) vaaleankeltaisena vaahtona.

T.l.c. (4:1 EA/DCM) R_f 0,26.

Ir. (liuos CHCl_3 :ssa) 3 425; 1 724, 1 671; 1 515; 1 510; 1 248; 1 094; 845 cm^{-1} .

Välituote 29

N-{1-[etyyli-(4-fluorifenyyli)karbamoyylimetyyli]-5-(morfolin-4-yyylimetyyli)-2-okso-1,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-3-yyli}karbamiinihappobentsyyliesteri

5,5-dibromibarbituurihappoa (765 mg) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 28 (2,69 g) CHCl_3 :ssa (30 ml) ja DE:ssä (30 ml) 23 °C:ssa typen alla. 30 tunnin kuluttua morfoliinia (2,3 ml) lisättiin ja sekoittamista jatkettiin vielä 16 tuntia, minkä jälkeen samaa oranssinvärinen liuos kaadettiin veteen (100 ml). Kerrokset ero-

tettiin ja vesifaasi uutettiin CHCl_3 :lla (100 ml). Yhdistetyt, kuivatut orgaaniset uutteet haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin eluoimalla EA/DCM:llä (3:1), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (2,22 g) rapeana or-
 5 anssinvärisenä vaahtona.

T.l.c. (4:1 EA/DCM) R_f 0,17.

Ir. (liuos CHCl_3 :ssa) 3 621; 3 425; 1 726, 1 672; 1 510; 1 233; 1 202; 1 116; 845 cm^{-1} .

Välituote 30

10 2-[3-amino-5-(morfolin-4-yylimetyyli)-2-okso-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-yyli]-N-etyyli-N-(4-fluorifenyyli)asetamidi

Liuos, jossa oli välituotetta 29 (1,444 g) absoluuttisessa etanolissa (25 ml) hydrogenoitiin 23 °C:ssa ja yhden atmosfäärin paineessa 10-%:isen palladiumia puuhil-
 15 lellä -katalyytin (160 mg) läsnä ollessa. Kun seosta oli sekoitettu 6 tuntia ja saanut seistä vedyn alla yön yli, seos suodatettiin hyflon läpi ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (879 mg) rapeana vihreänruskeana vaahtona, sp. 95 - 99 °C (haj.).
 20

T.l.c. (9:1 DCM/MeOH) R_f 0,18.

Välituote 31

3-(1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)fenyyliamiini

Liuos, jossa oli 3-(1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)nitro-
 25 bentseeniä (3,0 g) EA:ssa (50 ml) hydrogenoitiin yhden atmosfäärin paineessa ja 23 °C:ssa Raney-nikkelin (pipetillinen) läsnä ollessa. 4,5 tunnin kuluttua katalyytti poistettiin suodattamalla hyflon läpi. Suodos haihdutettiin, jolloin saatiin vaalean kermanvärinen kiintoaine (2,57), joka identifioitiin hydroksyyliamiiniksi.
 30

T.l.c. (1:1 EA/heksaani) R_f 0,27.

Liuos, jossa oli hydroksyyliamiinia (2,54 g) EA:ssa (40 ml) hydrogenoitiin edelleen huoneenlämpötilassa ja -paineessa Raney-nikkelin (pipetillinen) läsnä ollessa.
 35 4,5 tunnin kuluttua katalyytti poistettiin suodattamalla

hyflon läpi ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin keltainen kiintoaine. Kiteyttämällä EA:sta saatiin puhdas tuote. Emäliuokset kromatografoitiin eluoimalla heksaani/DE:llä (3:1), jolloin saatiin lisää tuotetta, joka yhdistettiin kiteytetyn materiaalin kanssa, jolloin saatiin

5 otsikon mukaista yhdistettä (548 mg) kermanvärisenä kiintoaineena.

T.l.c. (2:1 DE/heksaani) R_f 0,35.

Esimerkki 1

10 2-{3-[3-(3-syaanifenyyli)ureido]-2-okso-5-piperidin-1-yylimetyyli-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-yyli}-N-metyyli-N-fenyyliasetamidi

Liuos, jossa oli välituotetta 6 (300 mg) DCM:ssä (5 ml) 23 °C:ssa typen alla, käsiteltiin piperidiinillä

15 (0,27 ml). Kahden tunnin jälkeen seos kaadettiin veteen (75 ml) ja uutettiin EA:lla (2 x 100 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin vakuuissa. Raakatuote puhdistettiin osittain flashkromatografoimalla sili-

20 kageelillä (Merck 9385, Et₃N-deaktivoitu) käyttäen 2-%:ista MeOH:ta DCM:ssä eluenttina. Täydellinen puhdistus saatiin aikaan flashkromatografoimalla silikageelillä (Merck 9385, Et₃N-deaktivoitu) käyttäen 1 - 2-%:ista MeOH:ta DCM:ssä eluenttina, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä

25 kermanvärisenä kiintoaineena (135 mg), sp. 145 - 150 °C. Ir. 3 620; 2 222; 1 704; 1 686; 1 591; 1 383; 1 223; 1 125 cm⁻¹.

Esimerkki 2

30 2-{3-[3-(3-syaanifenyyli)ureido]-2-okso-5-pyrrolidin-1-yylimetyyli-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-yyli}-N-metyyli-N-fenyyliasetamidi

Liuos, jossa oli välituotetta 6 (300 mg) DCM:ssä (5 ml) 23 °C:ssa typen alla, käsiteltiin pyrrolidiinillä (0,22 ml). Kahden tunnin jälkeen seos haihdutettiin vakuu-

35 missa, jolloin saatiin ruskea öljy, joka puhdistettiin

flashkromatografoimalla silikageelillä (Merck 9385, Et₃N-deaktivoitu) käyttäen 2-%:ista MeOH:ta DCM:ssä eluenttina. Kun tuotefraktiot oli haihdutettu vakuuissa, ne trituroitiin EA/heksaani-seoksella. Kiintoaine liuotettiin EA/THF-seokseen (4:1; 100 ml) ja liuos pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin sitten vakuuissa, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä vaaleanpersikanvärisenä kiintoaineena (154 mg), sp. 140 - 145 °C (haj.).

10 T.l.c. Et₃N-deaktivoitu SiO₂ (2 % MeOH/DCM) R_f 0,22.
Ir. 3 342; 2 226; 1 685; 1 593; 1 559; 1 496; 1 381 cm⁻¹.

Esimerkki 3

2-{3-[3-(3-syaanifenyyli)ureido]-5-(isopropyyliaminometyyli)-2-okso-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-yyli}-N-metyyli-N-fenyyliasetamidi

15 Liuos, jossa oli välituotetta 6 (300 mg) DCM:ssä (5 ml) 23 °C:ssa typen alla, käsiteltiin isopropyyliamiinilla (0,23 ml). Kahden tunnin jälkeen seos haihdutettiin vakuuissa, jolloin saatiin öljy, joka puhdistettiin flashkromatografoimalla silikageelillä (Merck 9385, Et₃N-deaktivoitu) käyttäen 2-%:ista MeOH:ta DCM:ssä eluenttina. Trituroimalla EA/heksaani-seoksella saatiin kermanvärinen kiintoaine, joka liuotettiin EA/THF-seokseen (4:1; 100 ml) ja liuos pestiin vedellä (100 ml) ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin vakuuissa, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä kermanvärisenä kiintoaineena (132 mg), sp. 160 °C (haj.).

20 T.l.c. Et₃N-deaktivoitu SiO₂ (2 % MeOH/DCM) R_f 0,16.
Ir. 3 316; 2 231; 1 674; 1 591; 1 561; 1 455; 1 432; 1 384; 1 240; 1 198 cm⁻¹.

25

30

Esimerkki 4

2-{3-[3-(3-syaanifenyyli)ureido]-2-okso-5-[1,4]tiatsinan-4-yylimetyyli-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-yyli}-N-metyyli-N-fenyyliasetamidi

- 5 Liuos, jossa oli välituotetta 6 (1 g) kuivassa DCM:ssä (20 ml) käsiteltiin tiomorfoliinilla (0,90 ml) 23 °C:ssa typen alla. Kahden tunnin jälkeen seos kaadettiin veteen (75 ml) ja uutettiin EA:lla (3 x 75 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin vakuuissa. Raakatuote puhdistettiin flashkromatografoimalla eluoimalla EA:lla, jolloin EA/heksaani-seoksella suoritettua trituroinnin jälkeen saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kiintoaineena (458 mg), sp. 165 °C.
- 10 T.l.c. Et₃N-deaktivoitu SiO₂ (EA) R_f 0,52.
- 15 Ir. 3 267; 2 229; 1 687; 1 557; 1 450; 1 382; 1 221 cm⁻¹.

Esimerkki 5

- 1-(3-syaanifenyyli)-3-{1-[2-(cis-2,5-dimetyylipyrrolidin-1-yyli)-2-oksoetyyli]-5-morfolin-4-yylimetyyli-2-okso-2,3-dihydro-1H-bentso[e][1,4]diatsepin-3-yyli}urea
- 20

- Natriumhydridiä (80-%:ista öljyssä, 23 mg) lisättiin suspensioon, jossa oli välituotetta 9 (253 mg) kuivassa DMF:ssä (3 ml) 0 °C:ssa typen alla. 30 minuutin kuluessa liuos käsiteltiin liuoksella, jossa oli 2-(cis-2,5-dimetyylipyrrolidin-1-yyli)-2-oksoetyylibromidia (145 mg)
- 25 kuivassa DMF:ssä (0,5 ml) ja sekoittamista jatkettiin 0 °C:ssa 2,25 tuntia ja 23 °C:ssa 20 tuntia. Tumma liuos kaadettiin veteen (20 ml) ja uutettiin EA:lla (2 x 30 ml), sitten yhdistetyt uutteen pestiin vedellä (20 ml), sitten
- 30 kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella (40 ml), kuivattiin ja haihdutettiin. Trituroimalla jäännös EA/DE:llä saatiin otsikon mukaista yhdistettä (196 mg) valkoisena kiintoaineena, sp. 234 - 235 °C (haj.).
- T.l.c. (95:5 DCM/MeOH) R_f 0,26.

Ir. 3 263; 2 224; 1 685; 1 650; 1 590; 1 557; 1 449;
1 378; 1 115; 1 001 cm^{-1} .

Esimerkki 6

2-{3-[3-(3-syaanifenyyli)ureido]-5-morfolin-4-yyli-
5 metyyli-2-okso-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-yyli}-
N-(4-fluorifenyyli)-N-metyyliasetamidi

Natriumhydridiä (80-%:ista öljyssä, 23 mg) lisät-
tiin suspensioon, jossa oli välituotetta 9 (250 mg) kui-
vassa DMF:ssä (3 ml) 0 °C:ssa typen alla. 40 minuutin ku-
luttua lisättiin syntyneeseen liuokseen liuos, jossa oli
10 2-bromi-N-(4-fluorifenyyli)-N-metyyliasetamidia (162 mg)
kuivassa DMF:ssä (0,5 ml) ja sekoittamista jatkettiin
23 °C:ssa 22 tuntia. Keltainen liuos kaadettiin veteen
(20 ml) ja uutettiin EA:lla (2 x 30 ml), ja yhdistetyt
15 uutteet pestiin vedellä (20 ml), sitten kyllästetyllä nat-
riumkloridiliuoksella (40 ml), kuivattiin ja haihdutet-
tiin. Liuos, jossa oli jäännös metanolissa esiadsorboitiin
silikageeliin ja kromatografoitiin käyttäen 0 > 1 >
2-%:ista MeOH:ta DCM:ssä eluenttina, jolloin saatiin otsi-
kon mukaista yhdistettä (260 mg) oranssinvärisenä kiin-
toaineena, sp. 182 - 184 °C (haj.).

T.l.c. (95:5 DCM/MeOH) R_f 0,19.

Ir. 3 341; 2 229; 1 674; 1 510; 1 223; 1 116 cm^{-1} .

Esimerkki 7

25 2-{3-[3-(3-syaanifenyyli)ureido]-5-morfolin-4-yyli-
metyyli-2-okso-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-yyli}-
N-etyyli-N-fenyyliasetamidi

Natriumhydridiä (80-%:ista öljyssä, 23 mg) lisät-
tiin suspensioon, jossa oli välituotetta 9 (250 mg) kui-
vassa DMF:ssä (3 ml) 0 °C:ssa typen alla. 40 minuutin ku-
luttua lisättiin syntyneeseen liuokseen liuos, jossa oli
30 2-bromi-N-etyyli-N-fenyyliasetamidia (160 mg) kuivassa
DMF:ssä (0,5 ml) ja sekoittamista jatkettiin 23 °C:ssa 22
tuntia. Oranssinvärinen liuos kaadettiin veteen (20 ml) ja
35 uutettiin EA:lla (2 x 30 ml), ja yhdistetyt uutteet pes-

tiin vedellä (20 ml), sitten kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella (30 ml), kuivattiin ja haihdutettiin. Trituroimalla jäännös EA/DE:llä saatiin otsikon mukaista yhdistettä (239 mg) valkoisena kiintoaineena, sp. 211 - 212 °C (haj.).

T.l.c. (95:5 DCM/MeOH) R_f 0,26.

Ir. 3 294; 2 225; 1 684; 1 666; 1 456; 1 203; 777 cm^{-1} .

Esimerkki 8

1-(3-syaanifenyyli)-3-[1-(3,3-dimetyyli-2-oksobutyli)-5-morfolin-4-yylimetyyli-2-okso-2,3-dihydro-1H-bentso[e][1,4]diatsepin-3-yyli]urea

Morfoliinia (62 μl) lisättiin suspensioon, jossa oli välituotetta 11 (72 mg) kuivassa DCM:ssä (2 ml) 23 °C:ssa typen alla. Tunnin kuluttua seos kaadettiin veteen (20 ml) ja uutettiin EA:lla (20 + 15 ml). Yhdistetyt uutteet pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella (20 ml), kuivattiin ja haihdutettiin. Jäänös trituroitiin EA/DE:llä, suodatettiin pois ja kuivattiin vakuumissa, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (53 mg) valkoisena kiintoaineena, sp. 168 - 169 °C (haj.).

T.l.c. (95:5 DCM/MeOH) R_f 0,26.

Ir. 3 279; 2 229; 1 688; 1 455 cm^{-1} .

Esimerkki 9

2-{3-[3-(3-metoksifenyyli)ureido]-5-morfolin-4-yylimetyyli-2-okso-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-yyli}-N-metyyli-N-fenyyliasetamidi

3-metoksifenyyli-isosyanaattia (53 mg) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 14 (150 mg) DCM:ssä (5 ml) typen alla. Liuosta sekoitettiin 23 °C:ssa 3 tuntia. Liuotin haihdutettiin vakuumissa ja jäännös puhdistettiin kromatografoimalla. Eluoimalla MeOH/DCM:llä (1:20) saatiin otsikon mukaista yhdistettä vaalean heinänvärisenä kiintoaineena (176 mg), sp. 164 - 166 °C (haj.).

T.l.c. (1:20 MeOH/DCM) R_f 0,25.

Ir. (liuos CHCl_3 :ssa) 3 431; 1 670; 1 599; 1 495; 1 454; 1 425; 1 392; 1 289; 1 158; 1 116 cm^{-1} .

Esimerkki 10

5 N-metyyli-2-[5-(morfolin-4-yylimetyyli-2-okso-3-(3-fenyliureido)-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-yyli)]-N-fenyliasetamidi

10 Fenyli-isosyanaattia (42 mg) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 14 (150 mg) MeCN:ssä (5 ml) typen alla ja seosta sekoitettiin 23 °C:ssa 2 tuntia. DE:tä lisättiin ja seos suodatettiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kiintoaineena (160 mg), sp. 157 - 158 °C (haj.).

T.l.c. (1:20 MeOH/DCM) R_f 0,33.

15 Ir. (liuos CHCl_3 :ssa) 3 430; 1 670; 1 599; 1 498; 1 452; 1 392; 1 311; 1 292; 1 116; 1 002 cm^{-1} .

Esimerkki 11

N-metyyli-2-{5-(morfolin-4-yylimetyyli-2-okso-3-[3-(3-trifluorimetyylifenyyli)ureido]-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-yyli)}-N-fenyliasetamidi

20 3-trifluorimetyylifenyyli-isosyanaattia (103 μl) lisättiin tipoittein sekoitettuun liuokseen, jossa oli välituotetta 14 (300 mg) kuivassa DCM:ssä (3 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa typen alla 18 tuntia. Puhdistamalla pylväskromatografisesti eluoimalla DCM/MeOH/0,880 ammoniakkiliuos-seoksella (94,5:5:0,5) saatiin otsikon mukaista yhdistettä (87 mg) valkoisena kiintoaineena, sp. 190 °C (haj.).

25 T.l.c. (94,5:5:0,5 DCM/MeOH/0,880 ammoniakkiliuos) R_f 0,22.

Ir. 2 924; 2 854; 1 688; 1 671; 1 450; 1 339; 1 116 cm^{-1} .

Esimerkki 12

(3-{3-[1-(metyylifenyyliekarbamoyylimetyyli)-5-morfolin-4-yylimetyyli-2-okso-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-3-yyli]ureido}fenyyli)karbamiinihappo-tert-butyylesteri

Karboxyliidi-imidatsolia (97 mg) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 14 (230 mg) THF:ssä (10 ml) typen alla ja seosta sekoitettiin 23 °C:ssa tunnin ajan. (3-aminofenyyli)karbamiinihappo-tert-butyylesteriä (114 mg) lisättiin, ja seosta refuksoitiin 18 tuntia. Seos jäädytettiin 23 °C:seen ja se jaettiin veden ja EA:n välillä. Orgaaninen faasi kuivattiin (Na_2SO_4) ja liuotin haihdutettiin vakuuissa, jolloin saatiin jäännös, joka pudistettiin kromatografoimalla. Eluoimalla MeOH/DCM:llä (1:20) saatiin otsikon mukaista yhdistettä heinänvärisenä kiintoaineena (78 mg).

T.l.c. (1:20 MeOH/DCM) R_f 0,32.

Massaspektri MH^+ (havaittu) 656.

Esimerkki 13

2-{3-[3-(3-aminofenyyli)ureido]-5-morfolin-4-yylimetyyli-2-okso-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-yyli}-N-metyyli-N-fenyyliaasetamidi

Liuos, jossa oli esimerkin 12 mukaista yhdistettä (70 mg) DCM:ssä (5 ml), käsiteltiin trifluorietikkahapolla (0,3 ml) ja seosta sekoitettiin tunnin ajan. EA:ta lisättiin, seos pestiin 2 N natriumkarbonaattiliuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin vakuuissa. Jäännös triturtoitiin DE:llä, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä beigenvärisenä kiintoaineena (31 mg), sp. 158 - 160 °C.

T.l.c. (1:20 MeOH/DCM) R_f 0,22.

Ir. 3 353; 1 667; 1 613; 1 596; 1 556; 1 496; 1 321; 1 204; 1 115; 773 cm^{-1} .

Esimerkki 14

(+)-2-{3-[3-(3-metoksifenyyli)ureido]-5-morfolin-4-
 yyliimetyyli-2-okso-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-
 yyli}-N-metyyli-N-fenyyliasetamidi

- 5 3-metoksifenyyli-isosyanaattia (106 mg) lisättiin
 sekoitettuun liuokseen, jossa oli välituotetta 14 (300 mg)
 DCM:ssä (10 ml) typen alla ja seosta sekoitettiin
 23 °C:ssa 2 tuntia. Liuotin haihdutettiin vakuumissa ja
 jäännös puhdistettiin kromatografoimalla. Eluoimalla
 10 MeOH/DCM:llä (1:20) saatiin heinänvärinen kiintoaine (205
 mg), josta osa (75 mg) puhdistettiin edelleen kiraalisella
 HPLC:llä, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä val-
 koisena kiintoaineena (26 mg), sp. 169 - 170 °C (haj.).
 T.l.c. (1:20 MeOH/DCM) R_f 0,25.
- 15 Ir. (liuos CHCl_3 :ssa) 3 431; 1 670; 1 600; 1 496; 1 454;
 1 427; 1 289; 1 158; 1 116; 1 002 cm^{-1} .
 HPLC kolonni: CHIRALCEL-OD 25 cm x 4,6 mmid
 Eluentti: EtOH/heksaani (1:1)
 Valuma: 1 ml/min
- 20 Aallonpituus: 230 nm
 Lämpötila 23 °C
 R_t : 4,96 min.

Esimerkki 15

- 25 (+)-2-{3-[3-(3-metoksifenyyli)ureido]-5-morfolin-4-
 yyliimetyyli-2-okso-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-
 yyli}-N-metyyli-N-fenyyliasetamidi

- 30 Liuos, jossa oli välituotetta 18 (189 mg) CHCl_3 :ssa
 (8 ml) ja DE:ssä (3 ml) typen alla, käsiteltiin 5,5-di-
 bromibarbituurihapolla (56 mg) ja seosta sekoitettiin
 23 °C:ssa pimeässä 18 tuntia. Morfoliinia (68 mg) lisät-
 tiin, ja seosta sekoitettiin 2 tuntia 23 °C:ssa. Seos
 jaettiin EA:n ja fosfaattipuskurin (pH 6,5) välillä. Or-
 gaaninen faasi kuivatettiin (Na_2SO_4) ja liuotin haihdutettiin
 35 vakuumissa, jolloin saatiin jäännös, joka puhdistettiin
 kromatografoimalla. Eluoimalla EA:lla ja sitten MeOH/

DCM:llä (1:20) saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kiintoaineena (147 mg), sp. 164 - 166 °C.

T.l.c. (1:20 MeOH/DCM) R_f 0,35.

Ir. 3 339; 1 668; 1 598; 1 549; 1 290; 1 203; 1 156;
5 1 115; 771; 703 cm^{-1} .

Esimerkki 16

2-{3-[3-(3-syaanifenyyli)ureido]-5-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-2-okso-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-yyli}-N-metyyli-N-fenyyliasetamidi

10 Liuos, jossa oli välituotetta 19 (352 mg) etanolis-
sa (20 ml) hydrogenoitiin 23 °C:ssa ja yhden atmosfäärin
paineessa 10-%:isen palladiumia puuhiilellä -katalyytin
(80 mg) läsnä ollessa. Seitsemän tunnin kuluttua seos suo-
datettiin hyflon läpi ja haihdutettiin, jolloin saatiin
15 raakaa amiinia (319 mg) oranssinpunaisena öljynä. Tämä
liuotettiin uudelleen kuivaan MeCN:ään (3 ml) ja käsitel-
tiin 3-syaanifenyyli-isosyanaatilla (85 mg) 23 °C:ssa
typen alla. Kahden tunnin kuluttua seos haihdutettiin va-
kuumissa, jolloin saatiin punainen öljy, joka puhdistet-
20 tiin flashkromatografoimalla silikageelillä (Merck 9385,
Et₃N-deaktivoitu) eluoimalla 2 > 5 > 10-%:isellä MeOH:lla
DCM:ssä. Trituroimalla DE/heksaani-seoksella saatiin ot-
sikon mukaista yhdistettä kermanvärisenä kiintoaineena
(171 mg), sp. 152 - 155 °C.

25 T.l.c. Et₃N-deaktivoitu SiO₂ (5 % MeOH/DCM) R_f 0,20.

Ir. 3 338; 2 228; 1 671; 1 594; 1 557; 1 496; 1 455 cm^{-1} .

Esimerkki 17

2-{3-[3-(3-metoksifenyyli)ureido]-5-(2-dimetyyli-
aminoetyyli)-2-okso-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-
30 yyli}-N-metyyli-N-fenyyliasetamidi

Seosta, jossa oli välituotetta 20 (100 mg) ja
Eschenmoscherin suolaa (46 mg) dimetoksietaanissa (5 ml)
refluksoitiin 4 tuntia ja kaadettiin sitten EA:han (50 ml)
ja uutettiin 2 N kloorivetyhapolla (2 x 25 ml). Yhdistetyt
35 vesipitoiset uutteen tehtiin emäksisiksi pH-arvoon 8 2 N

Na₂CO₃-liuoksella ja uutettiin sitten EA:lla (2 x 30 ml).
Yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivattiin ja haihdutettiin
vakuuissa. Raakatuote puhdistettiin flashkromatografoi-
malla eluoimalla 2 > 3 > 4 > 5-%:isella MeOH:lla DCM:ssä,
5 jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä kermanvärisenä
kiintoaineena (31 mg), sp. 134 °C.

T.l.c. Et₃N-deaktivoitu SiO₂ (5 % MeOH/DCM) R_f 0,13.

Ir. (liuos CHCl₃:ssa) 2 954; 1 670; 1 600; 1 495; 1 455;
1 158 cm⁻¹.

10 Esimerkki 18

2-{3-[3-(3-syaanifenyyli)ureido]-5-morfolin-4-yyli-
metyyli-2-okso-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-yyli}-
N-metyyli-N-fenyyliasetamidi

15 Liuos, jossa oli välituotetta 14 (113 mg) DCM:ssä
(5 ml) käsiteltiin 3-syaanifenyyli-isosyanaatilla (39 mg)
ja seosta sekoitettiin 23 °C:ssa typen alla 18 tuntia.
Liuotin poistettiin vakuuissa ja jäänös kromatografoitiin
eluoimalla EA/EtOH:lla (10:0,5), jolloin saatiin otsikon
mukaista yhdistettä (64 mg) valkoisena kiintoaineena, sp.
20 165 - 167 °C.

T.l.c. (10:0,5 EA/EtOH) R_f 0,24.

Ir. 3 264; 2 225; 1 677; 1 460; 1 378 cm⁻¹.

Esimerkki 19

25 1-[5-(morfolin-4-yyli-metyyli)-2-okso-1-(2-okso-2-
pyrrolidin-1-yyli-metyyli)-2,3-dihydro-1H-bentso[e][1,4]di-
atsepin-3-yyli]-3-(3-oksatsol-5-yyli-fenyyli)urea

30 Liuos, jossa oli 3-(oksatsol-5-yyli)fenyyliamiinia
(200 mg) THF:ssä (6 ml) typen alla 0 °C:ssa, käsiteltiin
Et₃N:llä (79 mg) ja trifosgeenilla (77 mg). Lisää Et₃N:ää
(79 mg) lisättiin, ja seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 0,5
tuntia. Liuos, jossa oli välituotetta 25 (125 mg) THF:ssä
(5 ml) lisättiin, ja seosta sekoitettiin 23 °C:ssa 2 tun-
tia. Fosfaattipuskuria (pH 6,5; 30 ml) lisättiin ja seos
uutettiin etyyliasetaatilla (30 ml). Orgaaninen faasi kui-
35 vattiin (Na₂SO₄) ja liuotin haihdutettiin vakuuissa. Jään-

nös kromatografoitiin. Eluoimalla MeOH/EA:lla (0,5:10) ja sitten MeOH-DCM:llä (0,5:10) saatiin otsikon mukaista yhdistettä vaalean heinänvärisenä kiintoaineena (199 mg), sp. 208 - 209 °C.

5 T.l.c. (9:1 DCM/MeOH) R_f 0,42.

Ir. 3 284; 1 683; 1 663; 1 551; 1 499; 1 324; 1 205; 1 116; 1 003; 744 cm^{-1} .

Esimerkki 20

10 1-[5-(morfolin-4-yylimetyyli)-2-okso-1-(2-okso-2-pyrrolidin-1-yylietyyli)-2,3-dihydro-1H-bentso[e][1,4]diatsepin-3-yyli]-3-[3-(1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)fenyyli)]-urea

15 Liuos, jossa oli välituotetta 31 (100 mg) THF:ssä (6 ml) typen alla 0 °C:ssa, käsiteltiin Et_3N :llä (63 mg). Trifosgeenia (62 mg) lisättiin sitten sekä lisää Et_3N :ää (62 mg). Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 0,5 tuntia. Liuos, jossa oli välituotetta 25 (200 mg) THF:ssä (5 ml), lisättiin, ja seosta sekoitettiin 23 °C:ssa 2 tuntia. Fosfaattipuskuria (pH 6,5; 30 ml) lisättiin, ja seos uutettiin 20 DCM:llä (30 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin (Na_2SO_4) ja liuotin haihdutettiin vakuumissa, jolloin saatiin jäännös, joka kromatografoitiin eluoimalla MeOH/DCM:llä (0,5:10 - 1:10), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (97 mg) vaalean heinänvärisenä kiintoaineena, sp. 197 - 199 °C.

25 T.l.c. (10:0,5 DCM/MeOH) R_f 0,27.

Ir. (liuos CHCl_3 :ssa) 1 684; 1 656; 1 615; 1 599; 1 568; 1 540; 1 510; 1 347; 1 204 cm^{-1} .

Esimerkki 21

30 N-etyyli-N-(4-fluorifenyyli)-2-{3-[3-(4-fluorifenyyli)ureido]-5-(morfolin-4-yylimetyyli)-2-okso-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-yyli}asetamidi

35 4-fluorifenyyli-isosyanaattia (49 mg) kuivassa MeCN:ssä (0,5 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 30 (150 mg) kuivassa MeCN:ssä (1 ml) 23 °C:ssa typen alla. Tunnin kuluttua DE:tä (3 ml) lisättiin ja kiintoaine

suodatettiin pois ja kuivattiin vakuuissa, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (100 mg) valkoisena kiintoaineena, sp. 197 °C (haj.).

T.l.c. (9:1 DCM/MeOH) R_f 0,51.

5 Ir. 3 340; 2 926; 1 672; 1 509; 1 461; 1 378 cm^{-1} .

Esimerkki 22

(+)-2-{3-[3-(3-metoksifenyyli)ureido]-5-morfolin-4-yyylimetyyli-2-okso-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-yyli}-N-metyyli-N-fenyyliasetamidihydrokloridisuola

10 Liuos, jossa oli (+)-2-{3-[3-(3-metoksifenyyli)ureido]-5-morfolin-4-yyylimetyyli-2-okso-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-yyli}-N-metyyli-N-fenyyliasetamidia (200 mg) kuivassa DCM:ssä (20 ml) typen alla, käsiteltiin 1 M kloorivedyllä dietyylieetterissä (0,77 ml), ja liuosta se-

15 koitettiin 5 minuuttia. Liuotin poistettiin vakuuissa ja jäännös atseotropoitiin tolueenilla (2 x 10 ml), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (215 mg) vaalean heinänvärisenä kiintoaineena, sp. 160 - 170 °C (haj.).

Farmaseuttiset esimerkit

20 Tabletit

a.	vaikuttava aineosa	50 mg
	laktoosi vedetön USP	163 mg
	mikrokiteinen selluloosa NF	69 mg
	esigelatinoitu tärkkelys Ph. Eur.	15 mg
25	magnesiumstearaatti USP	<u>3 mg</u>
	puristettu paino	300 mg

30 Vaikuttava aineosa, mikrokiteinen selluloosa, laktoosi ja esigelatinoitu tärkkelys seulotaan 500 mikronin seulan läpi ja sekoitetaan sopivassa sekoittimessa. Magnesiumstearaatti seulotaan 250 mikronin seulan läpi ja sekoitetaan vaikuttavan sekoituksen kanssa. Seos puristetaan tableteiksi käyttäen tarkoituksenmukaisia puristimia.

5	b.	vaikuttava aineosa	50 mg
		laktoosimonohydratti vedetön USP	120 mg
		esigelatinoitu tärkkelys Ph. Eur.	20 mg
		krospovidoni NF	8 mg
		magnesiumstearaatti USP	<u>2 mg</u>
		puristettu paino	200 mg

10 Vaikuttava aineosa, laktoosi ja esigelatinoitu tärkkelys sekoitetaan yhdessä ja granuloidaan veden kanssa. Kosteaa massa kuivataan ja jauhetaan. Magnesiumstearaatti ja krospovidoni seulotaan 250 mikronin seulan läpi ja sekoitetaan vaikuttavan seoksen kanssa. Syntynyt seos puristetaan käyttäen tarkoituksenmukaisia puristimia.

15 Kapselit

20	a.	vaikuttava aineosa	50 mg
		esigelatinoitu tärkkelys Ph. Eur.	148 mg
		magnesiumstearaatti USP	<u>2 mg</u>
		täytepaino	200 mg

20

25 Vaikuttava aineosa ja esigelatinoitu tärkkelys seulotaan 500 mikronin seulan läpi, sekoitetaan yhdessä ja voidellaan magnesiumstearaatilla (seulottu 250 mikronin seulan läpi). Seos täytetään koviin, sopivan kokoisiin gelatiinikapseleihin.

25

30	b.	vaikuttava aineosa	50 mg
		laktoosimonohydratti vedetön USP	223 mg
		povidoni USP	12 mg
		krospovidoni NF	12 mg
		magnesiumstearaatti	<u>3 mg</u>
		täytepaino	300 mg

30

35 Vaikuttava aineosa ja laktoosi sekoitetaan yhdessä ja granuloidaan povidoniliuoksen kanssa. Kosteaa massa kui-

vataan ja jauhetaan. Magnesiumstearaatti ja krosppovidoni seulotaan 250 mikronin seulan läpi ja sekoitetaan granulaatin kanssa. Syntynyt seos täytetään koviin, sopivan kokoisiin gelatiinikapseleihin.

- 5 Edullinen vaikuttava aineosa käytettäväksi farmaseuttisissa esimerkeissä on esimerkin 14 mukainen yhdiste.

CCK-B-reseptorisitoutuminen

- 10 Keksinnön mukaisten yhdisteiden sitoutumisaffiniteetti CCK-B-reseptoreihin (marsun aivokuoren koe) määritettiin käyttäen menetelmää, jonka ovat kuvannet G Dal Forno et al. J. Pharmacol. Exp & Ther. 261, 1056 - 1063. Edustaville keksinnön mukaisille yhdisteille määritetyt pKi-arvot olivat seuraavat:

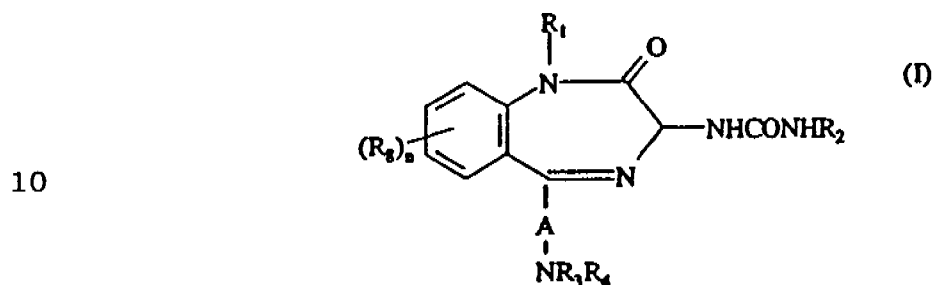
15	Yhdiste esim. nro	pKi
	1	9
	2	8,4
	3	8,6
	4	8,8
20	5	8,5
	6	8,7
	7	8,8
	8	8,8
	9	8,9
25	10	9,1
	11	9,3
	13	8,2
	14	9
	16	8,3
30	17	8,6
	18	8,9
	19	8,5

- 35 Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat oleellisesti myrkyttömiä ja terapeuttisesti käyttökelpoisia. Siten esimer-

kiksi ei havaittu lainkaan ei-toivottuja vaikutuksia, kun esimerkin 14 mukaista yhdistettä annettiin rotille ja koirille annoksina, joilla yhdisteellä havaittiin CCK-B-antagonistista aktiivisuutta.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan (I) mukaisten 1,4-bentsodiatsepiinijohdannaisten ja niiden fysiologisesti hyväksyttävien
 5 suolojen valmistamiseksi;



jossa

15 R_1 on $\text{CH}_2\text{CONR}_5\text{R}_6$ tai CH_2COR_7 ;
 R_2 on fenyyliiryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla joukosta halogeeni, alkyyli, nitro, syaani, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, alkyylitio, alkyylisulfinyyli, alkyylisulfonyyli, amino, substituoitu amino, hydroksi, alkoksi, metyleenidioksi, alkoksikarbonyyli, oksatsolyyli ja oksadiatso-
 20 lyyli;

A on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4} -alkyleeni-ketju;

25 R_3 ja R_4 tarkoittavat itsenäisesti vetyä tai C_{1-4} -alkyyliä, tai R_3 ja R_4 muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, tyydyttyneen 5 - 7-jäsenisen heterosyklisen renkaan, joka voi sisältää lisähetero-
 atomin valittuna hapesta, rikistä tai typestä;

R_5 on vety tai C_{1-4} -alkyyli;

30 R_6 on C_{1-4} -alkyyli tai fenyyli, joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla;

tai R_5 ja R_6 muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, tyydyttyneen 5 - 7-jäsenisen heterosyklisen renkaan, joka mahdollisesti voi olla subs-

tituoitu yhdellä tai kahdella metyyliiryhmällä tai se voi olla fuusioitunut bentseenirenkaaseen;

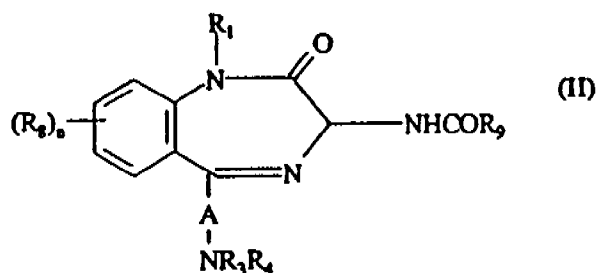
R_7 on ryhmä valittuna C_{1-4} -alkyylistä tai mahdollisesti substituoidusta fenyylistä;

5 R_8 on vety- tai halogeeniatomi;

n on 0, 1 tai 2, t u n n e t t u siitä, että

(a) kaavan (II) mukainen yhdiste jossa R_1 , A, R_3 , R_4 ja R_8 tarkoittavat samaa kuin kaavan (I) kohdalla ja R_9 on lähtevä ryhmä,

10

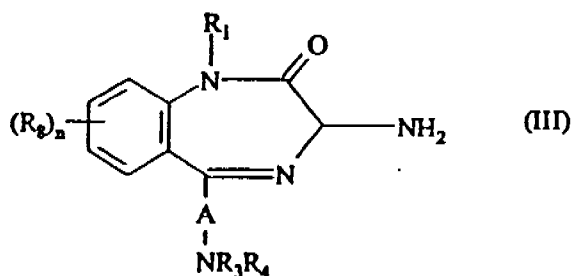


15

saatetaan reagoimaan amiinin R_2NH_2 kanssa, jossa R_2 tarkoittaa samaa kuin edellä kaavan (I) kohdalla;

(b) kaavan (III) mukainen yhdiste jossa R_1 , R_3 , R_4 , R_8 ja A tarkoittavat samaa kuin kaavan (I) kohdalla

20



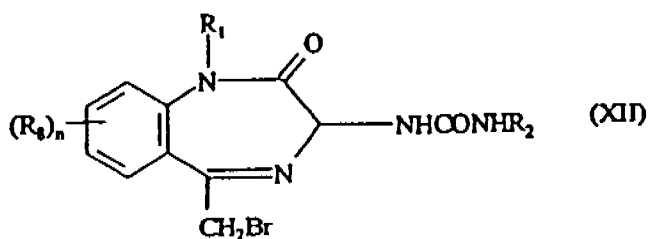
25

saatetaan reagoimaan isosyanaatin R_2NCO tai karbamoyylikloridin R_2NHCOR_2 kanssa (jossa R_2 tarkoittaa samaa kuin kaavan (I) kohdalla);

30

(c) kaavan (XII) mukainen yhdiste jossa R_1 , R_2 ja R_8 tarkoittavat samaa kuin kaavan (I) kohdalla

35



saatetaan reagoimaan amiinin R_3R_4NH kanssa, jossa R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin kaavan (I) kohdalla;

ja sen jälkeen, mikäli se on välttämätöntä tai niin haluttaessa, suoritetaan syntyneelle yhdisteelle joko ennen
 5 stereokemiallisiksi isomeereiksi erottamista tai sen jälkeen, yksi tai useampi seuraavista toimenpiteistä

(1) muutetaan kaavan (I) mukainen yhdiste toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi;

(2) muutetaan kaavan (I) mukainen yhdiste sen hap-
 10 poadditiosuolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_1 on $CH_2CONR_5R_6$, ja R_5 on metyyli tai etyyli, ja R_6 on fenyyli, joka mahdollisesti on substituoi-
 15 tu halogeenilla, tai NR_5R_6 on tyydyttynyt heterosyklinen rengas, joka on valittu joukosta pyrrolidino, 2,5-dimetyylipyrrolidino, 3,3-dimetyylipyrrolidino, piperidino, 3,3-dimetyylipiperidino ja 1-tetrahydrokinolino.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_2 on fenyyli tai fenyyli, joka on substituoitu yhdellä tai kahdella ryhmällä joukosta halogeeni, alkyyli, alkoksi, amino, syaani, hydroksi, trifluorimetyyli, oksatsolyyli ja 1,2,4-oksadiatsol-3-yyli.
 20

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_2 on fenyyli, joka on substituoitu fluorilla, oksatsol-5-yyllillä tai metoksilla.
 25

5. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa A on metyleeniketju.
 30

6. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa NR_3R_4 on pyrrolidino-, piperi-

dino-, heksametyleen-imino-, morfolino-, tiomorfolino- tai N-metyylipiperatsinoryhmä.

7. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa NR_3R_4 on morfolino.

8. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_5 on vety.

9. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistettava yhdiste valitaan joukosta 2-{3-[3-(3-metoksifenyyli)ureido]-5-morfolin-4-yyli-metyyli-2-okso-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-yyli}-N-metyyli-N-fenyyliasetamidi, sen (+)-enantiomeeri ja sen fysiologisesti hyväksyttävät suolat.

10. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistettava yhdiste valitaan joukosta

N-metyyli-2-[5-morfolin-4-yyli-metyyli-2-okso-3-(3-fenyyliureido)-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-yyli]-N-fenyyliasetamidi;

N-metyyli-2-{5-morfolin-4-yyli-metyyli-2-okso-3-[3-(3-trifluorimetyylifenyyli)ureido]-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-yyli}-N-fenyyliasetamidi;

2-{3-[3-(3-syaanifenyyli)ureido]-5-morfolin-4-yyli-metyyli-2-okso-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-yyli}-N-metyyli-N-fenyyliasetamidi;

1-[5-(morfolin-4-yyli-metyyli)-2-okso-1-(2-okso-2-pyrrolidin-1-yylietyyli)-2,3-dihydro-1H-bentso[e][1,4]diatsepin-3-yyli]-3-(3-oksatsol-5-yyliifenyyli)urea;

N-etyyli-N-(4-fluorifenyyli)-2-{3-[3-(4-fluorifenyyli)ureido]-5-(morfolin-4-yyli-metyyli)-2-okso-2,3-dihydrobentso[e][1,4]diatsepin-1-yyli}asetamidi;

niiden enantiomeerit ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat.