

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 750816 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 750816

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 19.03.1975

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 19.03.1975

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 21.09.1975

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

20.03.1974 JP 49-31905

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd., No.3 4-chome Dosho-machi, Higashi-ku Osaka-shi, Osaka-fu, Japan, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Ueda, Ikuo, Japan, JAPANI, (JP)

2 • Matsuo, Masaaki, Japan, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

2-substituoituja tio-1,4-bentsodiatsepiini johdannaisia ja menetelmä niiden valmistamiseksi

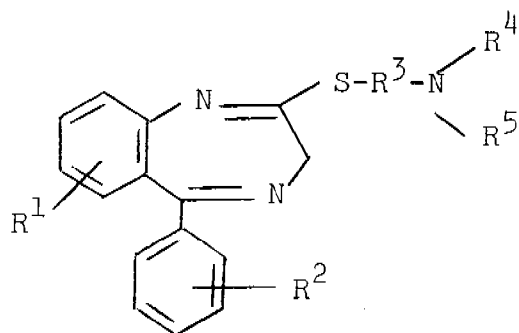
2-substituerade tio-1,4-bentsodiazepinderivat och förfarande för deras framställning

Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., No. 3, 4-chome Doshomachi,
Higashiku, Osaka, Japani

2-substituoituja tio-1,4-bentsodiatsepiinijohdannaisia ja menetelmä niiden valmistamiseksi - 2-substituerade tio-1,4-bentsodiazepinderivat och förfarande för deras framställning

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää tähän asti tuntemattomien 2-substituoitujen tio-1,4-bentsodiatsepiinijohdannaisten luokan valmistamiseksi. Tällaisia 2-substituoituja tio-1,4-bentsodiatsepiinijohdannaisia voidaan käyttää lääketieteellisiin tarkoituksiin.

Tarkemmin sanoen esillä oleva keksintö koskee menetelmää tähän asti tuntemattoman 2-substituoitujen tio-1,4-bentsodiatsepiinijohdannaisten luokan valmistamiseksi, joilla yhdisteillä on yleinen kaava III



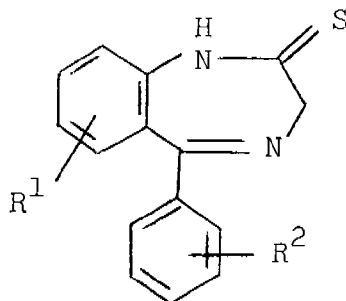
III

jossa kaavassa R^1 ja R^2 ovat kumpikin vety, halogeeni, nitro, amino, syano, alkyyli, halogeenialkyyli, alkoksi, alkyylitio, alkaanisulfinyyli, alkaanisulfonyyli, alkanoyyliamino tai dialkyyliamino, R^3 on alkyleeni, ja R^4 ja R^5 ovat molemmat vety tai alkyyli, jolloin kun

R^4 ja R^5 ovat alkyyliryhmiä, esitetyt alkyyliryhmät voivat muodostaa yhdessä renkaan, jossa on happiatomi tai jossa ei ole happiatomia tai jossa on iminoryhmä, jossa renkaassa on mahdollisesti yksi tai useampia substituentteja, tai näiden yhdisteiden suolojen erikoisesti myrkyttömien farmaseuttisesti sopivien suolojen valmistamiseksi.

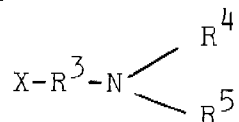
"Alkyyli" tarkoittaa tässä selityksessä ja patenttivaatimuksissa sellaista alkyyliryhmää, jossa on edullisesti 1-10 hiiliatomia, vielä edullisemmin alempaa alkyyliryhmää, jossa on esimerkiksi 1-6 hiiliatomia. Samoin tarkoittaa alkyyli- tai alkaaniosa eri ryhmissä jotka on esitetty ryhmien R^1 ja R^2 määrittelyn yhteydessä, edullisesti sellaisia, joissa on 1-10 hiiliatomia, edullisemmin alempi alkyyliä tai alempi alkaania, jossa on 1-6 hiiliatomia. Alkyleeniryhmä R^3 on edullisesti sellainen alkyleeniryhmä, jossa on 1-18 hiiliatomia, vielä edullisemmin 1-10 hiiliatomia.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle edellä mainittujen tähän asti tuntemattomien 2-substituoitujen tio-1,4-bentsodiatsepiinijohdannaisien valmistamiseksi on tunnusomaista se, että yhdiste, jolla on yleinen kaava I



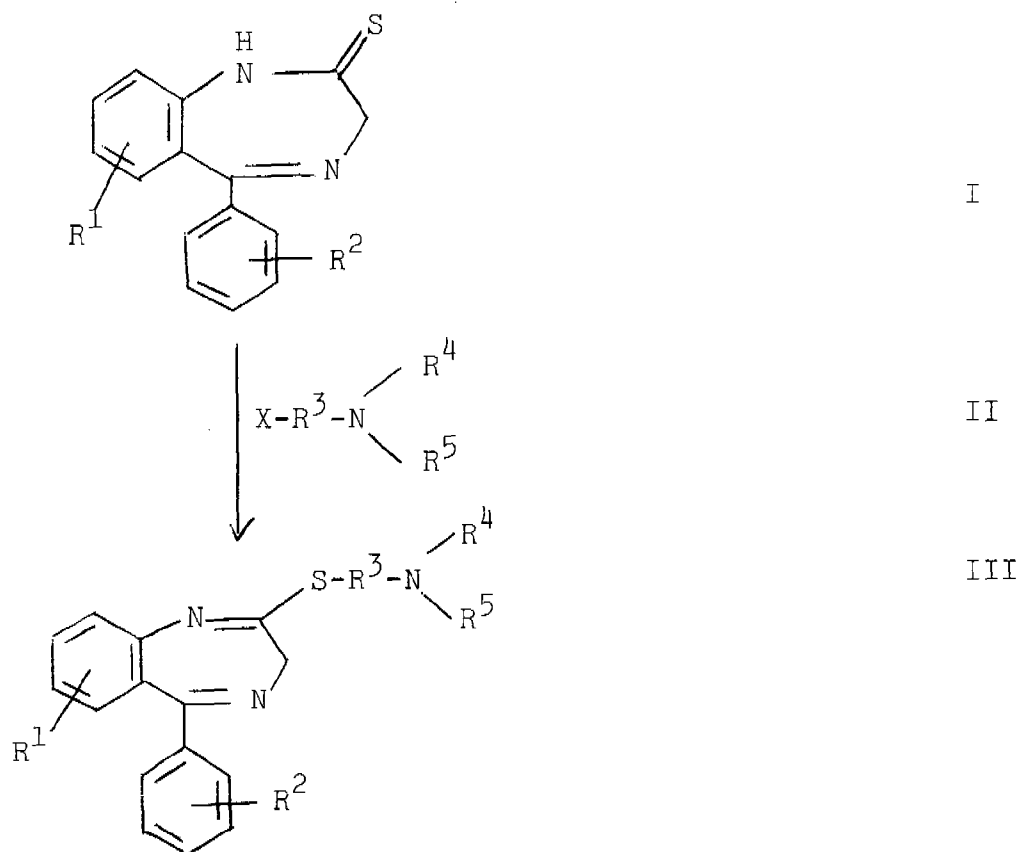
I

jossa kaavassa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan sellaisen yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava II



II

jossa kaavassa R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja X on happojäännös. Yleisen kaavan II mukaista yhdistettä nimitetään seuraavassa myös nimellä S-substituimisaine. Tällöin tapahtuvaa reaktiota voidaan esittää kaaviollisesti seuraavasti:



jossa eri merkinnät tarkoittavat samaa kuin edellä.

Sellaisia yleisen kaavan I mukaisia lähtöaineita, joita käytetään keksinnön mukaisessa menetelmässä, on mm. 1,3-dihydro-5-fenyyli-7-kloori-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2-tioni, joka on tunnettu yhdiste. Tätä yhdistettä voidaan valmistaa esimerkiksi käyttäen menetelmää, joka on kuvattu aikakausjulkaisussa Journal of Organic Chemistry, nide 29, 231-233 (1964), ja muita yleisen kaavan I mukaisia lähtöaineita voidaan valmistaa analogisella tavalla.

Keksinnön mukainen menetelmä toteutetaan saattamalla yleisen kaavan I mukainen 1,4-bentsodiatsepiini-2-tioni-johdannainen reagoimaan yleisen kaavan II mukaisen S-substituoimisaineen kanssa. Lähtöaine, nimittäin käytetty 1,4-bentsodiatsepiini-2-tionijohdannainen, on sellainen, joka on esitetty edellä esitetyssä yleisessä kaavassa I, tarkemmin sanoen sellainen yhdiste, jolla on yleinen kaava I, jossa sekä R^1 että R^2 ovat molemmat vetyatomi, halogeeniatomi, kuten fluori, kloori tai bromi, nitroryhmä, aminoryhmä, syanoryhmä, alkyyli-ryhmä, kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, tert-butyyli, pentyyli tai heksyyli, halogeenialkyyli-ryhmä, kuten kloori metyyli, bromimetyyli, klooripropyyli, 1,2-dikloorietyyli tai trifluorimetyyli, alkoksiryhmä, kuten metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi,

butoksi, isobutoksi, tert-butoksi, bentsyylioksi tai heksyylioksi, alkyylitiorihmä, kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, tert-butyyli, pentyyli tai heksyyli, alkaanisulfinyyliryhmä, kuten metaanisulfinyyli, etaanisulfinyyli, propaanisulfinyyli, isopropaanisulfinyyli, butaanisulfinyyli, isobutaanisulfinyyli, tert.butaanisulfinyyli, pentaanisulfinyyli tai heksaanisulfinyyli, alkaanisulfonyyliryhmä, kuten metaanisulfonyyli, etaanisulfonyyli, propaanisulfonyyli, isopropaanisulfonyyli, butaanisulfonyyli, isobutaanisulfonyyli, tert.butaanisulfonyyli, pentaanisulfonyyli tai heksaanisulfonyyli, alkanoyyliaminoryhmä, kuten asetamido, propionamidi, butyyliamido, isobutyyliamido, valeramido, pivaaliamido tai oktaaniamido, tai dialkyyliaminoryhmä, kuten dimetyyliamino, dietyyliamino tai metyylietyyliamino.

Esillä olevan keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetty S-substituomisine on sellainen yhdiste, jolla on edellä mainittu yleinen kaava II, ja lähemmin sanoen tämä yhdiste voi olla sellainen, jolla on sellainen yleinen kaava II, jossa X on halogeenihapon, kuten suolahapon, bromivetyhapon tai jodivetyhapon, happojäännös, tai p-tolueenisulfonihapon, alkyylirikkihapon, bentseenisulfonihapon tai dialkylikarbamiinihapon happojäännös, R^3 on suoraketjuinen tai haarautunut alkyleeniryhmä, kuten metyleeni, 1-metyylimetyleeni, etyleeni, propyleeni, trimetyleeni, tetrametyleeni, pentametyleeni, heksametyleeni tai dekametyleeni, ja R^4 ja R^5 ovat molemmat vetiatomi tai alkyyliryhmä, kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, tert.butyyli, pentyyli tai heksyyli. Yleisessä kaavassa II voivat, kun sekä R^4 että R^5 ovat alkyyliryhmiä, alkyyliryhmät muodostaa yhdessä renkaan, jossa on happiatomi tai ilman tätä, tai jossa on iminoryhmä. Siinä tapauksessa, että renkaan muodostavat molemmat alkyyliryhmät, voi renkaassa olla 1 tai useampia substituentteja, kuten hydroksi, alkyyli (esim. metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, tert.butyyli, pentyyli tai heksyyli), fenyyli tai substituoitu fenyyli, jossa on substituentti, jolla ei ole haitallista vaikutusta reaktiossa (esimerkiksi halogeeniatomi, kuten fluori, kloori tai bromi, tai alkoksiryhmä, kuten metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi, isobutoksi, tert.butoksi, pentyylioksi tai heksyylioksi), ja substituenttien lukumäärä renkaassa voi olla 1, 2 tai useampi. Esimerkkeinä sellaisista ryhmistä, joilla on yleinen kaava $-N \begin{smallmatrix} \diagup R^4 \\ \diagdown R^5 \end{smallmatrix}$, jossa R^4 ja R^5 ovat alkyyliryhmiä, ja jotka ovat syklisoituneet edellä kuvatulla tavalla, voidaan mainita 5-7 jäseninen tyydytetty heterosyklinen ryhmä, joka sisältää vähintään

yhden typpiatomin, jossa ryhmässä voi olla yksi tai useampia edellä mainittuja substituentteja. Esimerkkeinä tällaisista heterosyklisistä ryhmistä voidaan mainita 5-7 jäseninen tyydytetty heterosyklinen ryhmä, joka sisältää yhden tai kaksi typpiatomia ja jossa on yksi tai useampia edellä mainittuja substituentteja, kuten 1-pyrrolidinyyli, piperidino, 1-piperatsinyyli, 1-perhydroatsepinyyli, 4-metyyli-1-piperatsinyyli, 4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli tai 4-hydroksi-4-(4-kloorifenyyli)piperidino, tai 6-jäseninen tyydytetty heterosyklisen ryhmä, joka sisältää typpiatomin ja siitä eroavan heteroatomin (kuten esimerkiksi happiatomin), kuten morfolino.

Keksinnön mukainen menetelmä voidaan myös toteuttaa emäksisen kondensaatioaineen läsnäollessa. Keksinnön mukaisessa menetelmässä ovat käyttökelpoisia kondensaatioaineita epäorgaaniset emäkset, kuten hydridit, amidit, alkoksidit ja karbonaatit, jotka sisältävät alkalimetalleja, kuten litiumia, natriumia tai kaliumia, tai maa-alkalimetalleja, kuten magnesiumia, kalsiumia ja bariumia, tai orgaaniset emäkset, kuten pyridiini, trimetyyliamiini, trietyyliamiini tai dietyylianiiliini.

Haluttu reaktio voidaan toteuttaa tavanomaisella tavalla liuottimessa kuten vedessä, metanolissa, etanolissa, eetterissä, bentseenissä, tolueenissa, ksyleenissä, asetonissa, dimetyyliformamidissa ja dimetyylisulfoksidissa. Reaktiossa käytettävät liuottimet eivät ole rajoitettuja edellä esitettyihin ja voidaan käyttää mitä hyvänsä muuta liuotinta, joka ei ota osaa reaktioon. Liuottimia voidaan käyttää myös liuotinseoksen muodossa.

Reaktio tapahtuu usein edullisesti kun katalyyttinä käytetään kvaternääristä ammoniumyhdistettä. Esimerkkejä tällaisista kvaternäärisestä ammoniumyhdisteistä ovat N,N,N',N'-tetrametyylipiperatsinumdikloridi, bentsyylitrietyyliammoniumkloridi, tetrametyyliammoniumkloridi, tetraetyyliammoniumbromidi ja tetrabutyyliammoniumkloridi, ja tällaisena voidaan käyttää mitä hyvänsä muuta kvaternääristä ammoniumyhdistettä, jolla ei ole vaikutusta reaktiossa.

Käytettyä reaktiolämpötilaa voidaan vaihdella riippuen lähtöaineena käytetystä kaavan I mukaisesta 1,4-bentsodiatsepiini-2-tionijohdannaisesta, yleisen kaavan II mukaisesta S-substituimisaineesta, emäksisestä kondensaatioaineesta, katalysaattorista ja liuottimesta. Reaktio toteutetaan kuitenkin tavallisesti huoneenlämpötilassa tai lämmit-

tämällä lämpötilaan, joka on lähellä käytetyn liuottimen kiehumislämpötilaa.

Yleisen kaavan III mukainen valmistettu yhdiste voidaan haluttaessa muuttaa vastaavaksi epäorgaaniseksi happoadditiosuolaksi, kuten hydrokloridiksi tai sulfaatiksi, tai vastaavaksi orgaaniseksi happoadditiosuolaksi, kuten maleaatiksi, oksalaatiksi, laktaatiksi, tartraatiksi, sitraatiksi tai sulfonaatiksi. Tällaista suolan muodostusta voidaan käyttää kiteytymisen edistämiseksi. On kuitenkin huomattava, että farmaseuttisesti sopiva suola, joka voidaan valmistaa käyttäen myrkytöntä happoa, on lääkkeenä tehokas ja käyttökelpoinen samoin kuin perusyhdistekin.

Yleisen kaavan III mukaisilla yhdisteillä ja niiden happoadditiosuoloilla on psykotrooppinen aktiivisuus, erikoisesti vähäinen rauhoittava vaikutus. Terapeuttista käyttöä varten annostellaan yleisen kaavan III mukaisten yhdisteiden happoadditiosuoloja käytännössä farmaseuttisesti sopivien suolojen muodossa.

Yleisen kaavan III mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti sopivia suoloja voidaan annostella sinänsä tunnetulla tavalla käyttäen tavanomaisia annosyksiköjä tai yhdessä tavanomaisten farmaseuttisten kantaja-aineiden kanssa lievemman rauhoittavan vaikutuksen aikaansaamiseksi ihmisissä ja imettävissä. Niitä voidaan täten käyttää farmaseuttisten preparaattien muodossa, jotka sisältävät niitä seoksena farmaseuttisen, orgaanisen tai epäorgaanisen kantajan kanssa, joka soveltuu ulkoiseen tai parenteraaliseen käyttöön. Erittäin edullinen on oraalinen annostelu käyttäen tabletteja, kapseleja tai juoksevaa muotoa, kuten suspensioita, liuoksia tai emulsioita.

Keksinnön mukaista menetelmää kuvataan lähemmin seuraavien esimerkkien avulla:

Esimerkki 1

Liuokseen, jossa on 11,4 g 1,3-dihydro-5-fenyyli-7-nitro-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2-tionia 140 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia, lisätään samalla jään avulla jäähdyttäen ja sekoittaen 3,6 g natriumhydridiä (50 %:nen öljysuspensio), ja saatua seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 15 minuuttia. Tähän seokseen lisätään tipottain huoneenlämpötilassa samalla sekoittaen noin 1 tunnin kuluessa 13,2 g

N,N-dimetyyli-2-kloorietyyliamiinia, jonka jälkeen seosta sekoitetaan 1 tunti. Reaktioseos kaadetaan jään avulla jäähdytettyyn veteen ja uutetaan tämän jälkeen kloroformilla. Uute pestään vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla ja liuotin tislataan tämän jälkeen pois alipaineessa. Öljymäistä tuotetta, joka saadaan jäännöksen muodossa, käsitellään kromatograafisesti aluminiumoksidikolonnissa, joka elutoidaan bentseeni-kloroformilla (5:1). Eluaatti väkevöidään alipaineessa, jolloin saadaan öljymäistä 2-(2-dimetyyliaminoetyylitio)-5-fenyyli-7-nitro-3H-1,4-bentsodiatsepiiniä. Tällä tavoin saatua öljymäistä tuotetta käsitellään sinänsä tunnetulla tavalla maleiinihapolla ja kiteytetään tämän jälkeen uudelleen vedettömän etanolin ja asetonin seoksesta, jolloin saadaan 9,0 g 2-(2-dimetyyliaminoetyylitio)-5-fenyyli-7-nitro-3H-1,4-bentsodiatsepiinimaleaattia, sp. 131-134°C.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{20}N_4O_2S \cdot C_4H_4O_4$: C 57,01 H 4,99 N 11,56

Todettu: C 56,97 H 4,88 N 11,62

Esimerkki 2

Liuokseen, jossa on 6,4 g 1,3-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2-tionia 50 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia, lisätään jään avulla jäähdyttäen ja sekoittaen 1,2 g natriumhydridiä (50 %:nen öljysuspensio) ja saatua seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 20 minuuttia. Seokseen lisätään 10 minuutin kuluessa 6,6 g N,N-dimetyyli-2-kloorietyyliamiinia, jonka jälkeen seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 1 tunti. Reaktioseos kaadetaan jään avulla jäähdytettyyn veteen ja uutetaan tämän jälkeen kloroformilla. Uute pestään vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla ja liuotin tislataan pois. Jäännöksenä saatu öljymäinen tuote käsitellään kromatograafisesti aluminiumoksidipatsaassa, joka elutoidaan bentseenillä. Eluaatti väkevöidään, jolloin saadaan raakaa 2-(2-dimetyyliaminoetyylitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiiniä. Tällä tavoin saatua raakatuotetta käsitellään sinänsä tunnetulla tavalla maleiinihapolla ja kiteytetään uudelleen tämän jälkeen vedettömän isopropyyli-alkoholin ja asetonin seoksesta, jolloin saadaan 4,8 g 2-(2-dimetyyliaminoetyylitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiinimaleaatti, sp. 140-142°C.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{19}N_3Cl_2S \cdot C_4H_4O_4$: C 54,33 H 4,56 N 8,27

Todettu: C 54,23 H 4,57 N 8,23

Esimerkki 3

Liuokseen, jossa on 2,5 g 1,3-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2-tionia liuotinseoksessa, joka sisältää 10 ml 10 %:sta natriumhydroksidivesiliuosta ja 10 ml metanolia, lisätään tipottain samalla jään avulla jäähdyttäen ja sekoittaen vesiliuos, jossa on 1,7 g N,N-dimetyyli-2-kloorietyyliamiini-hydrokloridia ja saatua seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 2,5 tuntia. Reaktioseos laimennetaan vedellä ja uutetaan etyyliasetaatilla. Uutetta ravistetaan 5 %:sen natriumhydroksidin vesiliuoksen kanssa, pestään vedellä ja kuivataan tämän jälkeen magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislataan pois liuoksesta, jolloin saadaan 2,7 g öljymäistä 2-(2-dimetyyliaminoetyylitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiiniä jäännöksen muodossa. Tällä tavoin saatua tuotetta käsitellään sinänsä tunnetulla tavalla maleiinihapolla ja kiteytetään uudelleen isopropyylialkoholien ja asetonin seoksesta, jolloin saadaan 2,6 g 2-(2-dimetyyliaminoetyylitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini-maleaattia, sp. 140-142°C.

Esimerkki 4

Liuokseen, jossa on 3,2 g 1,3-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2-tionia liuotinseoksessa, jossa on 17 ml 10 %:sta kaliumhydroksidivesiliuosta ja 1,2 ml tetrahydrofuraania, lisätään huoneenlämpötilassa samalla sekoittaen 2,16 g N,N-dimetyyli-2-kloorietyyliamiini-hydrokloridia jauhemaisessa muodossa. Saatua seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 3 tuntia ja tämän jälkeen laimennetaan reaktioseos vedellä ja uutetaan etyyliasetaatilla. Uute pestään vedellä, kuivataan ja tislataan tämän jälkeen alipaineessa liuottimen poistamiseksi, jolloin saadaan öljymäistä 2-(2-dimetyyliaminoetyylitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiiniä. Täten valmistettua öljymäistä tuotetta käsitellään sinänsä tunnetulla tavalla maleiinihapolla ja kiteytetään uudelleen isopropyylialkoholien ja asetonin seoksesta, jolloin saadaan 4,50 g 2-(2-dimetyyliaminoetyylitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini-maleaattia, sp. 140-142°C.

Esimerkki 5

Liuokseen, jossa on 6,4 g 1,3-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2-tionia 50 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia, lisätään samalla jäähdyttäen ja sekoittaen 1,2 g natriumhydridiä (50 %:nen öljysuspensio) ja saatua seosta sekoitetaan huoneen-

lämpötilassa 20 minuuttia. Seokseen lisätään tipottain 7,6 g N,N-dimetyyli-3-klooripropyliamiinia ja seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 1,5 tuntia. Reaktioseos kaadetaan jään avulla jäähdytettyyn veteen ja uutetaan etyyliasetaatilla. Uute pestään vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla ja tämän jälkeen liuotin tislataan pois alipaineessa. Täten jäännöksen muodossa saatu öljymäinen tuote käsitellään kromatograafisesti alumiinioksidikolonissa, joka elutoidaan bentseeni-kloroformin seoksella. Eluaatti käsitellään tavanomaisella tavalla, jolloin saadaan öljymäistä 2-(3-dimetyyliaminopropyyli)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiiniä. Täten saatu öljymäinen tuote käsitellään sinänsä tunnetulla tavalla fumaarihapolla ja kiteytetään uudelleen vedettömästä etanolista ja asetonista, jolloin saadaan 4,3 g 2-(3-dimetyyliaminopropyyli)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini-fumaraattia, sp. 154-156°C.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{21}N_3Cl_2S \cdot C_4H_4O_4$: C 55,17 H 4,82 N 8,04

Todettu: C 54,99 H 4,68 N 7,93

Esimerkki 6

Liuokseen, jossa on 3,2 g 1,3-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2-tionia sellaisessa liuotinseoksessa, joka sisältää 17 ml 10 %:sta kaliumhydroksidivesiliuosta ja 1,2 ml tetrahydrofuraania, lisätään huoneenlämpötilassa samalla sekoittaen 1,75 g N,N-dimetyyli-3-klooripropyliamiini-hydrokloridia ja 100 mg bentsyyli-trietyyliammoniumkloridia, ja saatua seosta sekoitetaan 4 tuntia vesikylvyllä lämpötilassa 40°C. Reaktioseos laimennetaan vedellä ja uutetaan etyyliasetaatilla. Uute pestään vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla ja tämän jälkeen tislataan liuotin pois alipaineessa, jolloin saadaan öljymäistä 2-(3-dimetyyliaminopropyyli)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiiniä. Täten saatu öljymäinen tuote käsitellään sinänsä tunnetulla tavalla fumaarihapolla ja kiteytetään uudelleen isopropyylialkoholista, jolloin saadaan 4,40 g 2-(3-dimetyyliaminopropyyli)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini-fumaraattia, sp. 154-156°C.

Esimerkki 7

Liuokseen, jossa on 9,6 g 1,3-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2-tionia sellaisessa liuotinseoksessa, joka sisältää 40 ml 10 %:sta natriumhydroksidivesiliuosta ja 40 ml metano-

lia, lisätään huoneenlämpötilassa 4,4 g 1-kloori-2-(1-pyrrolidinyyli)-etaani-hydrokloridia ja saatua seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 3 tuntia. Reaktioseos laimennetaan vedellä ja uutetaan etyyliasetaatilla. Uute pestään vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla ja tämän jälkeen liuotin tislataan pois alipaineessa, jolloin saadaan öljymäistä 2- $\overline{2}$ -(1-pyrrolidinyyli)-etyylitio $\overline{7}$ -5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiiniä. Täten saatu öljymäinen tuote käsitellään sinänsä tunnetulla tavalla fumaarihapolla ja kiteytetään uudelleen isopropyylialkoholista, jolloin saadaan 6,9 g 2- $\overline{2}$ -(1-pyrrolidinyyli)etyylitio $\overline{7}$ -5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini-fumaraattia, sp. 184-188°C.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{21}H_{21}N_3SCl_2 \cdot C_4H_4O_4$: C 56,18 H 4,72 N 7,86

Todettu: C 56,15 H 4,71 N 7,90

Esimerkki 8

Liuokseen, jossa on 9,6 g 1,3-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2-tionia sellaisessa liuotinseoksessa, joka sisältää 40 ml 10 %:sta natriumhydroksidivesiliuosta ja 40 ml metanolia, lisätään tipottain 15 minuutin kuluessa liuos, jossa on 5,5 g 1-kloori-2-piperidinoetaani-hydrokloridia 20 ml:ssa vettä, ja saatua seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 3 tuntia. Reaktioseos laimennetaan vedellä ja uutetaan etyyliasetaatilla. Uute pestään vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla ja tämän jälkeen tislataan liuotin pois alipaineessa, jolloin saadaan öljymäistä 2-(2-piperidinoetyylitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiiniä. Täten saatua öljymäistä tuotetta käsitellään sinänsä tunnetulla tavalla fumaarihapolla ja kiteytetään uudelleen 99 %:sesta etanolista, jolloin saadaan 10,5 g 2-(2-piperidinoetyylitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini-fumaraattia, sp. 196-198°C.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{23}N_3SCl_2 \cdot C_4H_4O_4$: C 56,93 H 4,96 N 7,66

Todettu C 56,93 H 5,10 N 7,63

Esimerkki 9

Liuokseen, jossa on 7,5 g 1,3-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2-tionia sellaisessa liuotinseoksessa, joka sisältää 30 ml 10 %:sta natriumhydroksidivesiliuosta ja 30 ml metano-

lia, lisätään tipottain noin 10 minuutin kuluessa, samalla jään avulla jäädyttäen ja sekoittaen, vesiliuos, jossa on 7,0 g 1-kloori-2-(perhydroatsepiini-1-yyli)etaani-hydrokloridia, ja saatua seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 4 tuntia. Reaktioseos laimennetaan vedellä ja uutetaan etyyliasetaatilla. Uutetta huuhdotaan 5 %:sella natriumhydroksidin vesiliuoksella, pestään vedellä ja kuivataan. Tämän jälkeen liuotin haihdutetaan pois, jolloin 2-(2-perhydroatsepin-1-yyli-etyylitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini saadaan öljymäisen jäännöksen muodossa. Tällä tavoin saatu öljymäinen tuote käsitellään sinänsä tunnetulla tavalla 2,74 g:lla fumaarihappoa ja kiteytetään uudelleen isopropyylialkoholista, jolloin saadaan 9,9 g 2-(2-perhydroatsepin-1-yylietyylitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini-fumaraattia, sp. 170-171°C.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{23}H_{25}N_3SCl_2 \cdot C_4H_4O_4$: C 57,65 H 5,20 N 7,47

Todettu: C 57,76 H 5,31 N 7,40

Esimerkki 10

Liuokseen, jossa on 6,4 g 1,3-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2-tionia sellaisessa liuotinseoksessa, joka sisältää 34 ml 10 %:sta kaliumhydroksidivesiliuosta ja 2,5 ml tetrahydrofuraania, lisätään 4,5 g 1-kloori-2-morfolinoetaani-hydrokloridia ja saatua seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 3 tuntia. Reaktioseos laimennetaan vedellä ja uutetaan etyyliasetaatilla. Uute pestään vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla, ja tämän jälkeen liuotin tislataan pois alipaineessa, jolloin saadaan öljymäistä 2-(2-morfolinoetyylitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiiniä. Tällä tavoin saatu öljymäinen tuote käsitellään sinänsä tunnetulla tavalla fumaarihapolla ja kiteytetään uudelleen isopropyylialkoholista, jolloin saadaan 7,5 g 2-(2-morfolinoetyylitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini-fumaraattia, sp. 191-193°C.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{21}H_{21}N_3OSCl_2 \cdot C_4H_4O_4$: C 54,55 H 4,58 N 7,63

Todettu: C 54,40 H 4,39 N 7,65

Esimerkki 11

Liuokseen, jossa on 11,5 g 1,3-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2-tionia 100 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia, lisätään samalla jään avulla jäähdyttäen ja sekoittaen 2,1 g natriumhydridiä (50 %:nen öljysuspensio) ja saatua seosta sekoitetaan lämpötilassa 30°C 1 tunti. Seokseen lisätään tipottain 15 minuutin kuluessa liuos, jossa on 12,5 g 1-kloori-3- $\overline{4}$ -(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli $\overline{7}$ propaani-hydrokloridia 50 ml:ssa dimetyyliformamidia, ja saatua seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 3 tuntia. Reaktioseos kaadetaan jään avulla jäähdytettyyn veteen ja uutetaan etyyliasetaatilla. Uute pestään vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla, ja tämän jälkeen liuotin tislataan pois alipaineessa, jolloin saadaan öljymäistä 2-(3- $\overline{4}$ -(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli $\overline{7}$ propyyli $\overline{tio}$)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiiniä. Täten saatua öljymäistä tuotetta käsitellään sinänsä tunnetulla tavalla fumaarihapolla ja kiteytetään uudelleen isopropyylialkoholista, jolloin saadaan 10,5 g 2-(3- $\overline{4}$ -(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli $\overline{7}$ propyyli $\overline{tio}$)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini-fumaraattia, sp. 189-191°C.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{29}H_{30}N_4O_4Cl_2 \cdot C_4H_4O_4$: C 59,19 H 5,11 N 8,36

Todettu C 58,91 H 5,35 N 8,15

Esimerkki 12

Liuokseen, jossa on 4,4 g 1,3-dihydro-5-(2-fluorifenyyli)-7-bromi-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2-tionia sellaisessa liuotinseoksessa, joka sisältää 21,5 ml 10 %:sta kaliumhydroksidivesiliuosta ja 1,4 ml tetrahydrofuraania, lisätään huoneenlämpötilassa samalla sekoittaen 2,74 g N,N-dimetyyli-2-kloorietyyliamiini-hydrokloridia ja saatua seosta sekoitetaan tämän jälkeen huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Reaktioseos laimennetaan natriumkloridivesiliuoksella ja uutetaan tämän jälkeen etyyliasetaatilla. Uute pestään vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistetaan tislaamalla alipaineessa, jolloin saadaan raakaa, kiteistä 2-(2-dimetyyliaminoetyyli $\overline{tio}$)-5-(2-fluorifenyyli)-7-bromi-3H-1,4-bentsodiatsepiiniä. Kiteytettäessä uudelleen eetterin-heksaaniseoksesta saadaan 4,05 g 2-(2-dimetyyliaminoetyyli $\overline{tio}$)-5-(2-fluorifenyyli)-7-bromi-3H-1,4-bentsodiatsepiiniä, sp. 105-107,5°C.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{19}N_3SBrF = 420,35$: C 54,29 H 4,56 N 10,00 S 7,63
 Todettu C 54,12 H 4,65 N 9,93 S 7,68

Esimerkki 13

Liuokseen, jossa on 4,8 g 1,3-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2-tionia liuotinseoksessa, joka sisältää 28 ml 10 %:sta kaliumhydroksidivesiliuosta ja 1 ml:n tetrahydrofuraa-
 nia, lisätään huoneenlämpötilassa samalla sekoittaen 3,6 g N,N-dimetyyli-2-klooripropyliamiini-hydrokloridia ja saatua seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 2 tuntia 30 minuuttia. Seos laimennetaan natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella ja uutetaan tämän jälkeen eetterillä. Uute pestään vedellä ja kuivataan ja liuotin poistetaan tislamalla alipaineessa. Öljyn muodossa saatu jäännös käsitellään kromatograafisesti piioksidigeelikolonnissa, jolloin saadaan 3,9 g raakaa 2-(1-metyyli-2-dimetyyliaminoetyylitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiiniä vapaan emäksen muodossa. Raakatuote liuotetaan asetoniin ja lisätään 1,1 g fumaarihappoa. Liuotin poistetaan tislamalla alipaineessa, jolloin saadaan raakaa 2-(1-metyyli-2-dimetyyliaminoetyylitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini-fumaraattia. Kiteytettäessä uudelleen isopropyli-alkoholin, metyylialkoholin ja eetterin seoksesta saadaan 4,1 g 2-(2-dimetyyliamino-1-metyylietyylitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini-fumaraattia, sp. 178-180°C (saanto 52,5 %).

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{21}N_3SCl_2 \cdot C_4H_4O_4 = 522,45$: C 55,17 H 4,82 N 8,04
 S 6,14
 Todettu C 54,97 H 4,77 N 7,96 S 6,14

Esimerkki 14

Liuokseen, jossa on 5,7 g 1,3-dihydro-5-fenyyli-7-kloori-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2-tionia sellaisessa liuotinseoksessa, joka sisältää 57 ml 10 %:sta kaliumhydroksidivesiliuosta ja 6 ml tetrahydrofuraa-
 nia, lisätään huoneenlämpötilassa samalla sekoittaen 7,0 g 1-kloori-2-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)etaani-dihydrokloridia ja saatua seosta sekoitetaan lämpötilassa 40°C 4 tuntia. Reaktioseos laimennetaan natriumkloridin vesiliuoksella ja uutetaan tämän jälkeen etyyliasetaatilla. Uute pestään vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistetaan tislamalla alipaineessa. Öljymäisen tuotteen muodos-

sa saatu jäännös liuotetaan etyylialkoholiin, johon lisätään 3,8 g fumaarihappoa ja liuotin tislataan pois alipaineessa, jolloin saadaan kiteinen tuote. Kiteytettäessä uudelleen tetrahydrofuraanissa saadaan 5,4 g 2-(2-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)etyylitio)-5-fenyyli-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini-difumaraattia, sp. 193-194°C (hajoaa, saanto 42 %).

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{25}N_4SCl \cdot C_8H_8O_8 \cdot H_2O = 663,14$: C 54,33 H 5,32 N 8,4
 Todettu C 54,13 H 5,41 N 8,1

Esimerkki 15

Liuokseen, jossa on 1,6 g 1,3-dihydro-5-(fenyyli)-7-trifluorimetyyli-2H-bentsodiatsepiini-2-tionia sellaisessa liuotinseoksessa, joka sisältää 8,5 ml 10 %:sta kaliumhydroksidivesiliuosta ja 1,5 ml tetrahydrofuraania, lisätään huoneenlämpötilassa samalla sekoittaen 1,1 g piperidinoetyylikloridi-hydrokloridia ja saatua seosta sekoitetaan lämpötilassa 50°C 4 tuntia. Reaktioseos laimennetaan kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella ja uutetaan tämän jälkeen etyyliasetaatilla. Uute pestään vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaattilla ja liuotin poistetaan tislaamalla alipaineessa. Saatua öljymäinen tuote muutetaan 510 mg:n avulla fumaarihappoa fumaraatiksi. Kiteytettäessä uudelleen asetonin ja eetterin seoksesta saadaan 1,5 g 2-(2-piperidinoetyylitio)-5-fenyyli-7-trifluorimetyyli-3H-1,4-bentsodiatsepiini-fumaraattia, sp. 132-134°C.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{23}H_{24}N_3SF_3 \cdot C_4N_4O_4 = 547,61$: C 59,22 H 5,15 N 7,6
 Todettu C 58,84 H 5,30 N 7,6

Esimerkki 16

Liuokseen, jossa on 6,4 g 1,3-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-2H-bentsodiatsepiini-2-tionia sellaisessa liuotinseoksessa, joka sisältää 34 ml 10 %:sta kaliumhydroksidivesiliuosta ja 5 ml tetrahydrofuraania, lisätään huoneenlämpötilassa samalla sekoittaen 4,79 g pyrrolidinopropyylikloridi-hydrokloridia ja saatua seosta sekoitetaan tämän jälkeen lämpötilassa 50°C 5 tuntia. Reaktioseos laimennetaan natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella ja uutetaan tämän jälkeen etyyliasetaatilla. Uute pestään vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaattilla ja liuotin poistetaan tislaamalla alipaineessa. Saatua

öljymäinen tuote uutetaan käyttäen 2,6 g fumaarihappoa fumaraatiksi. Kiteytettäessä uudelleen isopropyylialkoholista saadaan 7,0 g 2-(3-(1-pyrrolidinyyli)propyyli)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini-fumaraattia, sp. 148-151°C.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{23}N_3SCl_2 \cdot C_4H_4O_4 = 548,51$: C 56,93 H 4,96 N 1,66
 Todettu C 56,90 H 4,70 N 1,92

Esimerkki 17

Liuokseen, jossa on 6,4 g 1,3-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-2H-bentsodiatsepiini-2-tionia sellaisessa liuotinseoksessa, joka sisältää 34 ml 10 %:sta kaliumhydroksidivesiliuosta ja 5 ml tetrahydrofuraania, lisätään huoneenlämpötilassa samalla sekoittaen 5,15 g piperidinopropyylikloridi-hydrokloridia ja saatua seosta sekoitetaan lämpötilassa 50°C 4 tuntia. Reaktioseos laimennetaan natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella ja uutetaan tämän jälkeen etyyliasetaatilla. Uute pestään vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistetaan tislaamalla alipaineessa. Saatu öljymäinen tuote muutetaan 2,0 g fumaarihapon avulla fumaraatiksi. Kiteytettäessä uudelleen tetrahydrofuraanin ja eetterin seoksesta saadaan 8,6 g 2-(3-piperidinopropyyli)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini-fumaraattia, sp. 110-112°C.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{23}H_{25}N_3SCl_2 \cdot C_4H_4O_4 = 562,53$: C 57,65 H 5,20 N 7,47
 Todettu C 58,24 H 5,74 N 6,76

Esimerkki 18

Liuokseen, jossa on 6,4 g 1,3-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-2H-bentsodiatsepiini-2-tionia sellaisessa liuotinseoksessa, joka sisältää 34 ml 10 %:sta kaliumhydroksidivesiliuosta ja 5 ml tetrahydrofuraania, lisätään huoneenlämpötilassa samalla sekoittaen 5,2 g morfoliinopropyylikloridi-hydrokloridia ja saatua seosta sekoitetaan lämpötilassa 50°C 2,5 tuntia. Reaktioseos laimennetaan natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella ja uutetaan tämän jälkeen etyyliasetaatilla. Uute pestään vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistetaan tislaamalla alipaineessa. Saatu öljymäinen tuote muutetaan fumaraatiksi käyttäen 2,38 g fumaarihappoa. Kiteytettäessä uudelleen isopropyylialkoholista saadaan 6,8 g 2-(3-morfolino-

propyyylitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini-fumaraattia, sp. 169-171°C.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{23}N_3OSCl_2 \cdot C_4H_4O_4 = 564,51$: C 55,32 H 4,82 N 7,45

Todettu

C 55,08 H 4,79 N 7,28

Esimerkki 19

Liuokseen, jossa on 6,4 g 1,3-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-2H-bentsodiatsepiini-2-tionia sellaisessa liuotinseoksessa, joka sisältää 34 ml 10 %:sta kaliumhydroksidivesiliuosta ja 5 ml tetrahydrofuraania, lisätään huoneenlämpötilassa samalla sekoittaen 5,5 g heksametyleeniminopropyylikloridi-hydrokloridia ja saatua seosta sekoitetaan tämän jälkeen lämpötilassa 50°C 4 tuntia. Reaktioseos laimennetaan natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella ja uutetaan tämän jälkeen etyyliasetaatilla. Uute pestään vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistetaan tislaamalla alipaineessa. Saatua öljymäinen tuote muutetaan fumaraatiksi käyttäen 2,8 g fumaarihappoa. Kiteytettäessä uudelleen tetrahydrofuraanin ja eetterin seoksesta saadaan 9,2 g 2-(3-perhydroatsepin-1-yylipropyyli)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini-fumaraattia, sp. 164-167°C.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{24}H_{27}N_3SCl_2 \cdot C_4H_4O_4 = 576,56$: C 58,33 H 5,42 N 7,29

Todettu

C 58,40 H 5,44 N 7,25

Esimerkki 20

Liuokseen, jossa on 6,4 g 1,3-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-2H-bentsodiatsepiini-2-tionia sellaisessa liuotinseoksessa, joka sisältää 20 ml kaliumhydroksidin vesiliuosta (valmistettu liuottamalla 2,65 g kaliumhydroksidia veteen siksi, kunnes kokonaistilavuus on 20 ml) ja 20 ml tetrahydrofuraania, lisätään huoneenlämpötilassa samalla sekoittaen 5,0 g N,N-di-n-heksyyliaminoetyylikloridia. Kun on sekoitettu 2 tuntia huoneenlämpötilassa, jatketaan sekoittamista lämpötilassa 50°C 4 tuntia. Reaktion päättymisen jälkeen poistetaan tetrahydrofuraani tislaamalla alipaineessa ja jäännös laimennetaan vedellä ja uutetaan tämän jälkeen etyyliasetaatilla. Uute pestään vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistetaan tislaamalla. Saatua öljymäinen tuote muutetaan fumaraatiksi käyttäen 2,3 g fumaarihappoa. Kiteytettäessä uudelleen eetteristä saadaan

7,6 g 2-(2-di-heksyyliaminoetyylitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini-fumaraattia, sp. 113-115°C.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{29}H_{39}N_3SCl_2 \cdot C_4H_4O_4 = 648,68$: C 61,10 H 6,68 N 6,48
 Todettu C 61,04 H 6,67 N 6,41

Esimerkki 21

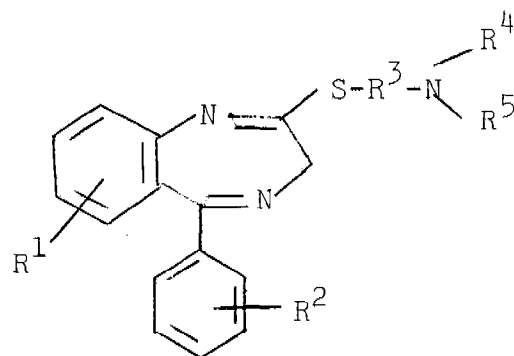
su lami's pistet!

Seuraavia yhdisteitä voidaan valmistaa samalla tavoin kuin edellä olevissa esimerkeissä on kuvattu:

- 1) 2-(10-dimetyyliaminodesyyllitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini, NMR-spektri $CDCl_3$:ssa: δ (ppm) = 1,2-1,7 (16H, m) 2,18 (6H, s) 2,0-2,4 (2H, m) 3,10 (2h, t) 4,20 (2H, s) 7,0-7,4 (7H, m),
- 2) 2-(2-dimetyyliaminoetyylitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-nitro-3H-1,4-bentsodiatsepiini,
- 3) 2-(3-dimetyyliaminopropyylitio)-5-(2-metoksifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini,
- 4) 2-(4-dimetyyliaminobutyylitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini,
- 5) 2-(6-dimetyyliaminoheksyyllitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini,
- 6) 2-(2-dibutyyliaaminoetyylitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini ja
- 7) 2-(2-(4-hydroksi-4-(4-kloorifenyyli)piperidino)etyylitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini.

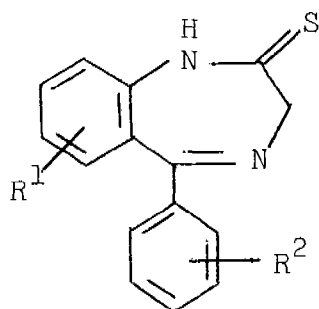
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä 2-substituoitujen tio-1,4-bentsodiatsepiinijohdannais-ten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava III



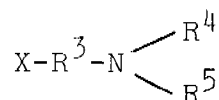
III

jossa kaavassa R^1 ja R^2 ovat kumpikin vety, halogeeni, nitro, amino, syano, alkyyli, halogeenialkyyli, alkoksi, alkyylitio, alkaanisulfinyyli, alkaanisulfonyyli, alkanoyyliamino tai dialkyyliamino, R^3 on alkyleeni ja R^4 ja R^5 ovat kumpikin vety tai alkyyli, jolloin, kun R^4 ja R^5 ovat alkyyliryhmiä, voivat esitetyt alkyyliryhmät muodostaa yhdessä renkaan, jossa on tai ei ole happiatomia tai iminoryhmää, jossa renkaassa on mahdollisesti yksi tai useampia substituentteja, tai näiden suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 1,4-bentsodiatsepiini-2-tionijohdannainen, jolla on yleinen kaava I



I

jossa kaavassa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan sellaisen yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava II



II

jossa kaavassa R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja X on happojäännös.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdisteitä, joissa R^1 on halogeeniatomi tai nitroryhmä, R^2 on vetyatomi, halogeeniatomi tai alkoksiryhmä, R^3 on alkyleeniryhmä, ja R^4 ja R^5 ovat alkyyliryhmiä, tai niiden myrkyttömiä farmaseuttisesti sopivia suoloja.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdisteitä, joissa R^1 on kloori, bromi tai nitro, R^2 on vety, kloori, fluori tai metoksi, R^3 on etyleeni, trimetyyleeni, propyleeni, tetrametyyleeni, heksametyyleeni tai oktametyyleeni, ja R^4 ja R^5 ovat metyyli, butyyli tai heksyyli, tai näiden myrkyttömiä farmaseuttisesti sopivia suoloja.
4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-(2-dimetyyliaminoetyylitio)-5-fenyyli-7-nitro-3H-1,4-bentsodiatsepiini tai sen maleaatti.
5. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-(2-dimetyyliaminoetyylitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini tai sen maleaatti.
6. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-(3-dimetyyliaminopropyyliitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini tai sen fumaraatti.
7. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-(2-dimetyyliaminoetyylitio)-5-(2-fluorifenyyli)-7-bromi-3H-1,4-bentsodiatsepiini.
8. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-(1-metyyli-2-dimetyyliaminoetyylitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini tai sen fumaraatti.
9. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-(2-diheksyyliaminoetyylitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini tai sen fumaraatti.
10. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-(2-dimetyyliaminoetyylitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-nitro-3H-1,4-bentsodiatsepiini.
11. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-(3-dimetyyliaminopropyyliitio)-5-(2-metoksifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini.
12. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä,

että valmistetaan 2-(4-dimetyyliaminobutyyli)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini.

13. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-(6-dimetyyliaminoheksyyli)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini.

14. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-(10-dimetyyliaminodesyyli)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini.

15. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-(2-dibutyyliaminoetyyli)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini.

16. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdisteitä, joissa R^1 on halogeeniatomi tai halogeenialkyyli-ryhmä, R^2 on vetyatomi tai halogeeniatomi, R^3 on alkyleeni-ryhmä, ja R^4 ja R^5 ovat alkyyli-ryhmiä, jolloin alkyyli-ryhmät yhdessä muodostavat renkaan, jossa on tai ei ole happiatomia tai iminoryhmää, ja tässä renkaassa voi olla yksi tai useampi substituentti, tai näiden myrkyttömiä farmaseuttisesti sopivia suoloja.

17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdisteitä, joissa R^1 on halogeeniatomi tai halogeenialkyyli-ryhmä, R^2 on vetyatomi tai halogeeniatomi, R^3 on alkyleeni-ryhmä, ja ryhmä, jolla on yleinen kaava $-N \begin{smallmatrix} R^4 \\ \diagup \\ R^5 \end{smallmatrix}$, tarkoittaa 5-7 jäsenistä tyydytettyä heterosyklistä ryhmää, jossa on vähintään 1 typpi-atomi, jossa ryhmässä voi olla yksi tai useampi substituentti, tai näiden yhdisteiden myrkyttömiä farmaseuttisesti sopivia suoloja.

18. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 on halogeeniatomi tai halogeenialkyyli-ryhmä, R^2 on vetyatomi tai halogeeniatomi, R^3 on alkyleeni-ryhmä, ja ryhmä, jolla on yleinen kaava $-N \begin{smallmatrix} R^4 \\ \diagup \\ R^5 \end{smallmatrix}$, on 5-7 jäseninen tyydytetty heterosyklisen ryhmä, jossa on 1 tai 2 typpi-atomia, jossa ryhmässä voi olla yksi tai useampi substituentti, tai näiden myrkyttömät farmaseuttisesti sopivat suolat.

19. Patenttivaatimuksen 18 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä että R^1 on kloori- tai bromiatomi tai trifluorimetyyliryhmä, R^2 on vety- tai klooriatomi, R^3 on etyleeni- tai trimetyleeniryhmä, ja ryhmä, jolla on yleinen kaava $-N\begin{smallmatrix} R^4 \\ \diagup \\ R^5 \end{smallmatrix}$, on 1-pyrrolidinyyli, piperidino, 1-piperatsinyyli, 1-atsepinyyli, 4-metyyli-1-piperatsinyyli, 4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli tai 4-hydroksi-4-(4-kloorifenyyli)-piperidino, tai näiden myrkyttömät farmaseuttisesti sopivat suolat.

20. Patenttivaatimuksen 19 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-2-(1-pyrrolidinyyli)-etyylitio7-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini tai sen fumaraatti.

21. Patenttivaatimuksen 19 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-(2-piperidinoetyylitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini tai sen fumaraatti.

22. Patenttivaatimuksen 19 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-(2-perhydroatsepin-1-yylietyylitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini tai sen fumaraatti.

23. Patenttivaatimuksen 19 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-(3-4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli7-propyylitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini tai sen fumaraatti.

24. Patenttivaatimuksen 19 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-3-(1-pyrrolidinyyli)propyylitio7-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini tai sen fumaraatti.

25. Patenttivaatimuksen 19 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-(3-piperidinopropyylitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini tai sen fumaraatti.

26. Patenttivaatimuksen 19 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-(2-piperidinoetyylitio)-5-fenyyli-7-trifluorimetyyli-3H-1,4-bentsodiatsepiini tai sen fumaraatti.

27. Patenttivaatimuksen 19 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-(3-perhydroatsepin-1-yylipropyylitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini tai sen fumaraatti.

28. Patenttivaatimuksen 19 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-2-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)etyyllitio7-5-fenyyli-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini tai sen fumaraatti.

29. Patenttivaatimuksen 19 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-(2-4-hydroksi-4-(4-kloorifenyyli)piperidino7etyyllitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini.

30. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdisteitä, joissa R^1 on halogeeniatomi, R^2 on halogeeniatomi, R^3 on alkyleeniryhmä, ja ryhmä, jolla on yleinen kaava $-N \begin{smallmatrix} \nearrow R^4 \\ \searrow R^5 \end{smallmatrix}$, on 6-jäseninen tyydytetty heterosyklinen ryhmä, jossa on typpi-atomi ja siitä poikkeava hetero-atomi, tai näiden myrkyttömiä farmaseuttisesti sopivia suoloja.

31. Patenttivaatimuksen 30 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdisteitä, joissa R^1 ja R^2 ovat klooriatomeja, R^3 on etyleeni- tai trimetyleeniryhmä, ja ryhmä, jolla on yleinen kaava $-N \begin{smallmatrix} \nearrow R^4 \\ \searrow R^5 \end{smallmatrix}$, on morfolino, tai näiden yhdisteiden myrkyttömiä farmaseuttisesti sopivia suoloja.

32. Patenttivaatimuksen 31 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-(2-morfolinoetyyllitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini tai sen fumaraatti.

33. Patenttivaatimuksen 31 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-(3-morfolinopropyyllitio)-5-(2-kloorifenyyli)-7-kloori-3H-1,4-bentsodiatsepiini tai sen fumaraatti.

34. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisten 2-substituoitujen tio-1,4-bentsodiatsepiinijohdannaisien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan kondensaatioaineen läsnäollessa.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland 60 710 U Cord 53/06

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland 200 57 76 Cord 53/06 1958 742 U Cord 53/06

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA 3856 787 Cord 53/06 3678036 Cord 53/06

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Om.

Allekirjoitus