



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **314630**

(13) B1

(51) Int Cl⁷

C 07 D 513/06, A 61 K 31/55

Patentstyret

(21) Søknadsnr	20000423	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1998.07.24, PCT/FR98/01638
(22) Inng. dag	2000.01.27	(85) Videreføringsdag	2000.01.27
(24) Løpedag	1998.07.24	(30) Prioritet	1997.07.28, FR, 9709556
(41) Alm. tilg.	2000.03.22		
(45) Meddelt dato	2003.04.22		

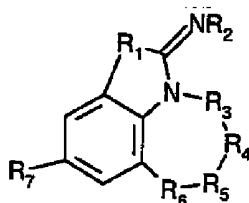
(71) Patenthaver	Rhône-Poulenc Rorer SA, 20, avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cédex, FR
(72) Oppfinner	Jean-Claude Hardy, F-95800 Cergy-Saint-Christophe, FR Jean Bouquerel, F-93700 Drancy, FR Patrick Nemecek, F-94320 Thiais, FR Jean-François Peyronel, F-91120 Palaiseau, FR
(74) Fullmektig	Zacco Norway AS, 0106 Oslo

(54) Benevnelse **Tiazolobenzoheterocykler, deres fremstilling samt medikamenter inneholdende forbindelsene**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

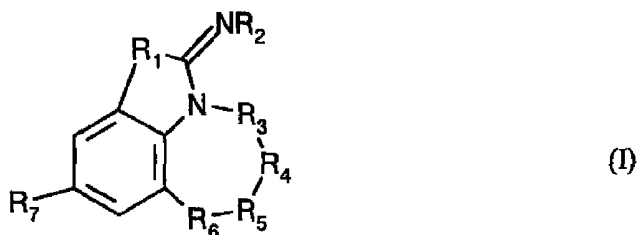
(57) Sammendrag

Forbindelser med formelen:



der R_1 betyr et svovel- eller seleniumatom, R_2 betyr et hydrogenatom eller en alkylrest, $-R_3-$ $R_4-R_5-R_6-$ betyr en kjede med formelen $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CO-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(R_8)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-Se-$, $-CH_2-CH_2-Sc-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-S-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-SO-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-SO_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-N(R_9)-$, $-CH_2-CH_2-CO-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH(R_8)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-SO-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-$, $-CH_2-C(alk)(alk')-S-CH_2-$, $-CH_2-C(alk)(alk')-SO-CH_2-$, $-CH_2-C(alk)(alk')-SO_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(R_{10})-S-CH_2-$, $-CH_2-CH(R_{10})-SO-CH_2-$, $-CH_2-CH(R_{10})-SO_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-N(R_9)-CH_2-$ eller $-CH_2-CO-N(R_9)-CH_2-$, R_7 betyr en polyfluoralkyl- eller polyfluoralkoksyrest, R_8 betyr en hydroksyrest, R_9 betyr et hydrogenatom eller en alkyl- eller benzylrest og R_{10} betyr en alkyl-, $-CH_2OH-$, $-COOalk-$, $-COOH-$ eller $CONH_2$ -rest, samt deres isomerer, racemater, enantiomerer og salter. Forbindelsenes fremstilling beskrives. Videre beskrives medikamenter som, som aktiv bestanddel, inneholder en eller flere av forbindelsene som beskrevet ovenfor.

Foreliggende oppfinnelse angår forbindelser med formelen:



deres isomerer, racemater, enantiomerer, salter, videre fremgangsmåter for fremstilling derav og medikamenter inneholdende forbindelsene.

I formel (I) betyr

R_1 et svovelatom,

R_2 et hydrogenatom,

$-R_3-R_4-R_5-R_6-$ betyr en kjede med formelen $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(R_8)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-S-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-SO-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-SO_2-$, $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-SO-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-$, $-CH_2-C(alk)(alk')-S-CH_2-$, $-CH_2-CH(R_{10})-S-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-N(R_9)-CH_2-$ eller $-CH_2-CO-N(R_9)-CH_2-$,

R_7 betyr en polyfluoralkyl- eller polyfluoralkoksyrest,

R_8 betyr en hydroksyrest,

R_9 betyr et hydrogenatom eller en benzylrest,

R_{10} betyr en alkyl-, $-CH_2OH-$, $-COOalk-$, $-COOH-$ eller $CONH_2$ -rest,

alk betyr en alkylrest,

alk' betyr en alkylrest.

I definisjonene ovenfor og de som følger nedenfor inneholder alkyldeleer og -rester, hvis ikke annet er sagt, 1 til 6 karbonatomer i rett eller forgrenet kjede.

Blant polyfluoralkylrestene kan man særlig nevne trifluormetyl-, 2,2,2-trifluoretyl-, 1,1,2,2-tetrafluoretyl-, perfluoretyl-, perfluorpropyl-, perfluorbutylrester.

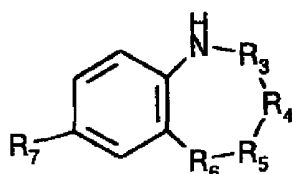
Blant polyfluoralkoksyrester kan nevnes trifluormetoksy-, perfluoretoksy- 2,2,2-trifluoretoksy-, 1,1,2,2-tetrafluoretoksy-, 2,2,3,3,3-pentafluorpropoksy-, perfluorpropoksy-, perfluorbutoksyrester.

De foretrukne polyfluoralkyl- og polyfluoralkoksyrester er restene trifluormetyl, trifluormetoksy- og pentafluoretoksy.

Oppfinnelsen angår likeledes syreaddisjonssalter av forbindelser med formel (I) med mineral- eller organiske syrer.

Forbindelser med formel (I) som omfatter ett eller flere asymmetriske sentra foreligger i isomere former og disse isomerer og blandinger er en del av oppfinnelsen. Racemater og enantiomere av disse forbindelser er likeledes en del av oppfinnelsen.

Forbindelsene med formel (I) der R_1 betyr et svovelatom, R_2 betyr et hydrogenatom, R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - betyr en kjede med formelen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$ eller $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$, R_8 betyr en hydroksyrest, R_9 betyr et hydrogenatom eller en alkyl- eller benzylrest og R_{10} betyr en alkyl-, COOalk - eller CONH_2 -rest kan fremstilles ved omsetning av et alkalimetalltiocyanat eller alkalimetallselenocyanat med en forbindelse med formelen:



(II)

der R_7 har den samme betydning som under formel (I) og $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ betyr en kjede med formelen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$ eller $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$, R_8 betyr en hydroksyrest, R_9 betyr et hydrogenatom eller en alkyl- eller benzylrest og R_{10} betyr en alkyl-, COOalk- eller CONH_2 -rest og alk og alk' betyr en alkylrest.

Denne reaksjon gjennomføres generelt i nærvær av brom, klor, kloramid eller kobberklorid i et organisk oppløsningsmiddel som eddiksyre, ved en temperatur mellom 15°C og reaksjonsblandingens koketemperatur. Som alkalimetalltiocyanat eller alkalimetallselenocyanat foretrekker man kaliumtiocyanat eller kaliumselenocyanat.

Forbindelsene med formel (II) er nye og utgjør som sådanne en del av oppfinnelsen.

Forbindelsene med formel (I) der R_2 betyr en alkylrest, kan fremstilles ved alkylering av en tilsvarende forbindelse med formel (I) der R_2 betyr et hydrogenatom.

Denne alkylering gjennomføres på en hvilken som helst kjent måte som tillater å alkylere en iminfunksjon. Fortrinnsvis arbeider man ved hjelp av et Ra-X-derivat der Ra betyr en alkylrest og X betyr en reaktiv gruppe, for eksempel et halogenatom som klor, brom eller iod, eller en tosyloksyrest, i et inert, organisk oppløsningsmiddel, for eksempel en alifatisk C_{1-6} alkohol som etanol, propanol eller butanol, et keton som aceton eller metyletylketon eller dimetylformamid, i nærvær av en base, for eksempel et alkalimetallkarbonat som kaliumkarbonat, ved en temperatur mellom 20°C og reaksjonsmediets koketemperatur.

Forbindelsene med formel (I) der R_2 betyr et hydrogenatom eller en alkylrest, $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ betyr en kjede med formelen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-$ og R_8 betyr en hydroksyrest, kan likeledes oppnås ved reduksjon av en tilsvarende forbindelse med formel (I) der R_2 betyr et hydrogenatom eller en alkylrest og $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ betyr en kjede med formelen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$.

Denne reaksjon gjennomføres ved en hvilken som helst metode som tillater å overføre et keton til en alkohol. Man arbeider generelt ved hjelp av natriumborhydrid i en alkohol som metanol eller etanol, ved en temperatur mellom 0 og 25°C .

Forbindelsene med formel (I) der R_2 betyr et hydrogenatom eller en alkylrest og $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ betyr en kjede med formelen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{CH}_2-$ eller $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$, kan fremstilles ved oksydasjon av en tilsvarende forbindelse med formel (I), der kjeden $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ betyr en kjede med formelen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$ eller $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2$.

Denne oksydasjon gjennomføres i henhold til kjente metoder for oksydasjon av svovelderivater som for eksempel beskrevet av M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry", ACS Monograph, 186, 252-263 (1990). Man arbeider for eksempel ved innvirkning av en organisk persyre eller et salt av en slik syre (perkarboksyl- eller persulfonsyre, særlig perbenzosyre, 3-klorperbenzosyre, 4-nitroperbenzosyre, pereddiksyre, pertrifluoreddiksyre, permaursyre eller monoperftalsyre) eller mineralske persyrer eller et salt av en slik syre (for eksempel period- eller persvovelsyre) i et inert oppløsningsmiddel, for eksempel et klorert oppløsningsmiddel som kloroform eller diklorometan, ved en temperatur mellom 0 og 25°C. Man kan likeledes benytte hydrogenperoksyd eller et periodat (for eksempel natriumperiodat) i et inert oppløsningsmiddel, for eksempel en lavere alifatisk alkohol, vann eller en blanding av disse, ved en temperatur mellom 0 og 20°C. Det er likeledes mulig å arbeide ved hjelp av tert-betylhydroperoksyd i nærvær av titantetraisopropylat eller oxon® (kaliumperoksymonosulfat) i en lavere alifatisk alkohol eller en blanding av vann og alkohol, ved en temperatur nær 25°C.

Forbindelsene med formel (I) der R_2 betyr et hydrogenatom eller en alkylrest, $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ betyr en kjede med formelen $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2$ der R_{10} betyr en $-\text{CH}_2\text{OH}$ -rest kan fremstilles ved reduksjon av en tilsvarende forbindelse med formel (I) der R_2 betyr et hydrogenatom eller en alkylrest, $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ betyr en kjede med formelen $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2$ der R_{10} betyr en $-\text{COOalk}$ -rest.

Denne reaksjon gjennomføres ved en hvilken som helst kjent måte som tillater å oppnå en alkohol fra den tilsvarende ester. Fortrinnsvis arbeider man ved hjelp av natriumborhydrid i en alkohol som etanol, ved reaksjonsmediets koketemperatur.

Forbindelsene med formel (I) der R_2 betyr et hydrogenatom eller en alkylrest, $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ betyr en kjede med formelen $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$, der R_{10} betyr en $-\text{COOH}$ -rest kan fremstilles ved hydrolyse av en tilsvarende forbindelse med formel (I) der R_2 betyr et hydrogenatom eller en alkylrest, $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ betyr en kjede med formelen $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$, der R_{10} betyr en $-\text{COOalk}$ -rest.

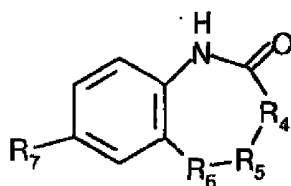
Reaksjonen gjennomføres ved en hvilken som helst metode som tillater å overføre en ester til den tilsvarende syre. Generelt arbeider man ved hjelp av et alkalimetallhydroksyd som NaOH i et inert oppløsningsmiddel, for eksempel en alkohol som metanol eller etanol, ved en temperatur mellom 15°C og reaksjonsmediets koke-temperatur.

Forbindelsene med formel (II) der kjeden -R₃-R₄-R₅-R₆- betyr en kjede med formelen -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂ og R₇ betyr en polyfluoralkyl- eller polyfluoralkoksyrest kan oppnås ved omsetning av 1,4-dihalogenbutan med "lithien" av et 4-polyfluoralkylanilin eller 4-polyfluoralkoksyanilin der aminofunksjonen er beskyttet, fulgt av debeskyttelse av NH.

Denne reaksjon gjennomføres generelt i tetrahydrofuran ved en temperatur på -78°C. Det er foretrukket å beskytte aminofunksjonen i form av tert-betylkarbammat, i dette tilfellet gjennomføres debeskyttelsen ved hjelp av trifluoreddiksyre i et inert, organisk oppløsningsmiddel, for eksempel et klorert oppløsningsmiddel som kloroform eller diklormetan, ved en temperatur nær 20°C. Fortrinnsvis anvendes 1-klor-4-iodbutan. "Lithien" oppnås ved omsetning av tert-butyllitium i pentan med 4-polyfluoralkylanilin eller 4-polyfluoralkoksyanilin der aminofunksjonen er beskyttet, i tetrahydrofuran ved en temperatur av -78°C.

4-polyfluoralkylanilin og 4-polyfluoralkoksyanilin er kommersielt tilgjengelige eller kan oppnås ved anvendelse eller tilpasning av metoder som beskrevet i "J. Org. Chem.", 29, 1(1964) og i US 3 920 444, US 2 436 100, DE 2606982, EP 205821 og EP 546391.

Forbindelsene med formel (II) der -R₃-R₄-R₅-R₆- betyr en kjede med formelen -CH₂-CH₂-CH₂-S-, -CH₂-CH₂-S-CH₂-, -CH₂-C(alk)(alk')-S-CH₂-, -CH₂-CH(R₁₀)-S-CH₂-, der R₁₀ betyr en alkyl-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-N(R₉)-CH₂-rest, kan oppnås ved omsetning av en forbindelse med formelen:

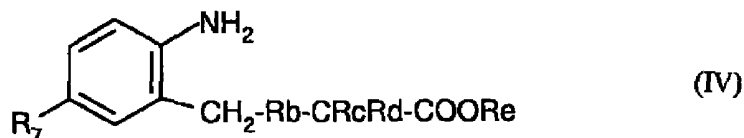


(III)

der R_7 har den samme betydning som i formel (I) og $-R_4-R_5-R_6-$ betyr en kjede med formelen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{S}-\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$, der R_{10} betyr alkyl-, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$, der R_9 har den samme betydning som under formel (I).

Denne reaksjon skjer generelt ved hjelp av et reduksjonsmiddel, for eksempel litium-tetrahydroaluminat i et kjemisk inert oppløsningsmiddel som tetrahydrofuran ved en temperatur nær 20°C eller borandimetylsulfidkompleks i et inert oppløsningsmiddel som toluen ved reaksjonsmediets koketemperatur.

Forbindelsene med formel (III) der kjeden $-R_4-R_5-R_6-$ betyr en kjede med formelen $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$, der R_{10} betyr en alkylrest, kan oppnås ved ringslutning av en forbindelse med formelen:



der aminofunksjonen eventuelt er beskyttet og enten R_b betyr et svovelatom, R_c , R_d og R_e hver betyr et hydrogenatom eller en alkylrest og R_7 har den samme betydning som under formel (I), eller R_b betyr et seleniumatom, R_c og R_d hver betyr et hydrogenatom og R_e betyr en alkylrest.

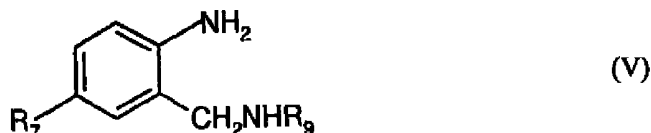
Fortrinnsvis er aminofunksjonen beskyttet i form av tert-butylkarbammat. Når R_e betyr en alkylrest, gjennomføres ringslutningen generelt ved hjelp av trifluoreddiksyre i et inert, organisk oppløsningsmiddel, for eksempel et klorert oppløsningsmiddel som kloroform eller diklormetan, ved en temperatur nær 20°C , eller ved hjelp av paratoluensulfonsyre i toluen ved reaksjonsmediets koketemperatur. Når R_e betyr et hydrogenatom, gjennomføres ringslutningen fortrinnsvis i xylen ved oppvarming til reaksjonsmediets koketemperatur.

Forbindelsene med formel (IV) der R_e betyr en alkylrest, kan oppnås ved omsetning av svovel eller selen med en forbindelse $\text{Hal}-\text{CR}_c\text{R}_d-\text{COOalk}$, der Hal betyr et halogenatom, R_c og R_d har den samme betydning som ovenfor med "lithien" av et 2-metyl-4-polyfluoralkylanilin eller 2-metyl-4-polyfluoralkoksyranilin, der aminofunksjonen er beskyttet, fortrinnsvis i form av tert-butylkarbammat, i tetrahydrofuran ved en temperatur som varierer fra ca. -70°C til $+20^\circ\text{C}$.

"Lithien" av 2-metyl-4-polyfluoralkylamin eller 2-metyl-4-polyfluoralkoksyamin der aminofunksjonen er beskyttet, kan oppnås ved omsetning av tert-butyllitium med et 2-metyl-4-polyfluoralkylanilin eller 2-metyl-4-polyfluoralkoksyamin der aminofunksjonen er beskyttet, i tetrahydrofuran, ved en temperatur rundt -70°C . Forbindelsene med formel (IV) der R_e betyr et hydrogenatom, kan oppnås ved hydrolyse av en tilsvarende forbindelse med formel (IV) der R_e betyr en alkylrest. Denne hydrolyse skjer generelt ved hjelp av natriumhydroksyd i etanol ved en temperatur mellom 15°C og reaksjonsmediets koketemperatur.

2-metyl-4-polyfluoralkylanilin eller 2-metyl-4-polyfluoralkoksyamin der aminofunksjonen er beskyttet, kan oppnås ved omsetning av iodmetan med "lithien" av et 4-polyfluoralkylanilin eller 4-polyfluoralkoksyamin der aminofunksjonen er beskyttet, i tetrahydrofuran, ved en temperatur mellom -70°C og rundt $+20^{\circ}\text{C}$.

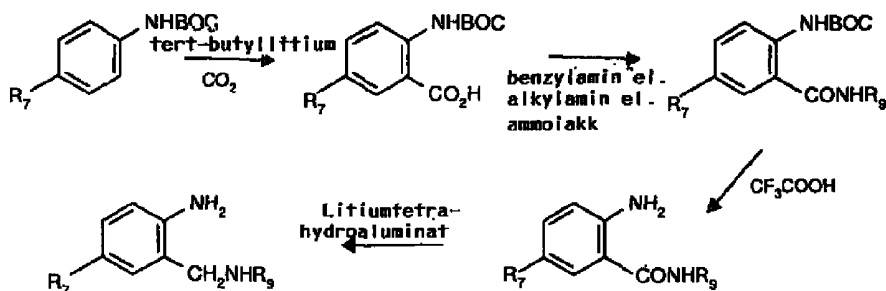
Forbindelsene med formel (III) der kjeden $-R_4-R_5-R_6-$ betyr en kjede med formelen og forbindelsene med formel (II) der $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ betyr en kjede $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$ kan oppnås ved omsetning av kloracetylklorid med et anilin med formelen:



der R_7 og R_9 har den samme betydning som under formel (I), og separasjon av de to derivater.

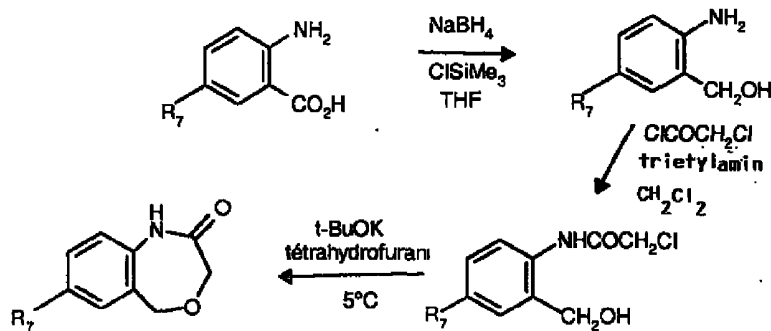
Denne reaksjon gjennomføres generelt i et inert, organisk oppløsningsmiddel, for eksempel en eter som dietyler i nærvær av natriumhydrogenkarbonat ved en temperatur nær 20°C .

Anilinen med formel (V) oppnås i henhold til det følgende reaksjonsskjema:



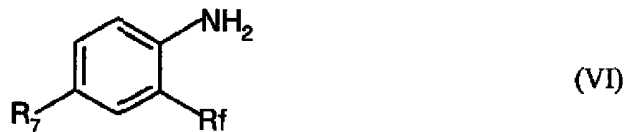
I disse formler har R_7 og R_9 de samme betydninger som i formel (I) og BOC betyr resten tert-butoksykarbonyl. Arbeidsbetingelsene er definert i større detalj i eksempel 8.

Forbindelsene med formel (III) der kjeden $-R_4-R_5-R_6-$ betyr en kjede $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ kan oppnås ved anvendelse eller tilpasning av den metode som er beskrevet av E. Testa og L. Fontanella, "II Farmaco", 1965, 20, 323-335 i henhold til følgende reaksjonsskjema



I disse formler har R_7 den samme betydning som i formel (I), Me betyr en metylrest og Bu betyr en butylrest.

Forbindelsene med formel (III) der kjeden $-R_4-R_5-R_6-$ betyr en kjede med formelen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-$ kan oppnås fra en forbindelse med formelen:



der R_f betyr en $\text{OH}-$, $\text{SH}-$, $\text{SeH}-$ eller $\text{NH}(\text{R}_9)-$ rest, R_7 og R_9 har den samme betydning som under formel (I), ved anvendelse eller tilpasning av metoder som beskrevet i eksemplene og av X. Huang i "Synthesis", 851-852 (1984), W.C. Lumma et al. i "J. Med. Chem.", 24, 93-101 (1981) og E.J. Jacobsen et al. i "J. Med. Chem.", 39, 158-175 (1996).

Forbindelsene med formel (VI) kan oppnås ved anvendelse eller tilpasning av metoder som beskrevet av R. Belcher et al. i "J. Chem. Soc.", 3846 (1954); B.L. Mylary i "J. Med. Chem.", 34, 108-122 (1991); D.W. Combs et al. i "J. Med. Chem.", 35, 172-176

(1992), W.C. Lumma et al. i "J. Med. Chem.", 24, 93-101 (1981) og av A.V. Zeiger et al. i "J. Org. Chem.", 42(3), 542 (1977).

Forbindelsene med formel (II) der $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ betyr en $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-$ rest og R_8 betyr en hydroksyrest kan oppnås ved reduksjon av en tilsvarende forbindelse med formel (II), der R_2 betyr et hydrogenatom eller en alkylrest og $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ betyr en kjede med formelen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$.

Denne reaksjon gjennomføres på en hvilken som helst metode som tillater å overføre et keton til en alkohol. Man arbeider generelt ved hjelp av natriumborhydrid i en alkohol som metanol eller etanol ved en temperatur mellom 0 og 25°C .

Forbindelsene med formel (II) der $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ betyr en $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ rest, der R_{10} betyr en $-\text{CONH}_2$ -rest kan oppnås ved omsetning av ammoniakk med en tilsvarende forbindelse med formel (II) der $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ betyr en $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ rest, der R_{10} betyr en COOalk -rest.

Denne reaksjon skjer generelt i et inert oppløsningsmiddel, for eksempel en alkohol som etanol, ved en temperatur nær 20°C .

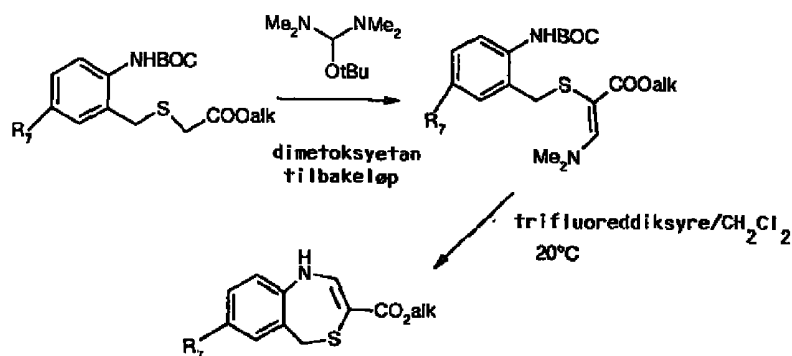
Forbindelsene med formel (II) der $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ betyr en $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ rest, der R_{10} betyr en $-\text{COOalk}$ -rest kan oppnås ved reduksjon av en forbindelse med formelen:



der R_7 har den samme betydning som i formel (I).

Denne reaksjon skjer fortrinnsvis ved hjelp av magnesium i et inert oppløsningsmiddel, for eksempel en alifatisk C_{1-6} alkohol som metanol, ved 40°C .

Forbindelsene med formel (IX) kan oppnås i henhold til følgende reaksjonsskjema:



I disse formler har R_7 den samme betydning som i formel (I), alk betyr en alkylrest, BOC betyr en tert-butoksykarbonylrest.

Det vil være klart for fagmannen at for å gjennomføre fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen som beskrevet ovenfor, kan det være nødvendig å innføre beskyttende grupper for aminofunksjonene for å unngå sekundærreaksjoner. Særlig arbeider man i henhold til de metoder som er beskrevet av T.W. Greene i "Protective Groups in Organic Synthesis", A. Wiley Interscience Publication (1981) eller av Mc Omie i "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press (1973). Aminofunksjonene kan for eksempel beskyttes ved hjelp av metoksykarbonyl-, etoksykarbonyl-, t-butoksykarbonyl-, allyloksykarbonyl-, vinyloksykarbonyl-, trikloretoksykarbonyl-, trikloracetyl-, trifluoracetyl-, kloracetyl-, trityl-, benzhydryl-, benzyl-, allyl-, formyl-, acetyl-, benzyloksykarbonylrester eller substituerte derivater derav eller i form av tert-butylkarbamater eller metylkarbamater og derefter regenereres ved hjelp av trifluoreddiksyre eller saltsyre i tetrahydrofuran eller benzyloksykarbonylrester og så regenereres ved hydrogenering etter å ha gjennomført oppfinnelsens fremgangsmåte.

Reaksjonsblandningene som oppnås ved de forskjellige prosesser som beskrevet ovenfor behandles i henhold til klassiske fysikalske metoder som fordamping, ekstrahering, destillering, kromatografi eller krystallisering, eller kjemiske metoder som saltdannelse.

Enantiomerene av forbindelsene med formel (I) som inneholder minst et asymmetrisk sete kan oppnås ved syntese fra kirale forløpere eller ved separering av racematene, for eksempel ved kromatografi på en stasjonær fase av kiral type (S,S) Whelck-01®, Chiralcel OJ® eller kiral kolonne i henhold til W.H. Pirkle et al. i "Asymmetric synthesis", vol. 1, Academic Press (1983).

Forbindelsene med formel (I) i form av fri base kan eventuelt omdannes til addisjonssalter med en mineral- eller organisk syre, ved omsetning med en slik syre i et organisk oppløsningsmiddel, for eksempel en alkohol, et keton, en eter eller et klorert oppløsningsmiddel.

Som eksempel på disse farmasøytisk akseptable salter kan nevnes addisjonssalter med mineral- eller organiske syrer som acetat, propionat, succinat, benzoat, fumarat, maleat, oksalat, metansulfonat, isetonat, teofyllinacetat, salicylat, metylen-bis- β -oksy-naftoat, hydroklorid, sulfat, nitrat og fosfat.

Forbindelsene med formel (I) oppviser interessante farmakologiske egenskaper. Forbindelsene er antikonvulsiva og interfererer med den glutamatergiske transmisjon og benyttes derfor terapi eller prevensjon av alle ischemier (som fokal eller global ischemi) etter vaskulære, cerebrale uhell som tromboemboliske og hemorragisk slag, kardialstans, arteriell hypotensjon, en kardial-, vaskulær- eller pulmonærkirurgisk intervensjon eller en alvorlig hypoglycemi. De er likeledes brukbare ved behandling av effekter som skyldes en anoksi, uansett perinatal eller etter et nær drukningsuhell, et høyt trykk eller cerebro-spinale lesjoner. Forbindelsene kan likeledes benyttes for terapi eller prevensjon av utviklingen av neurodegenerative sykdommer som Hungtintons corea, Alzheimers sykdom og andre demenssykdommer, amyotrofisk lateralsklerose eller andre motoneuronsykdommer, olivo-pontocerebelløs atrofi og Parkinsons sykdom. Disse forbindelser kan likeledes benyttes vis a vis epileptogene manifestasjoner (epilepsi) og/eller konvulsjoner, for behandling av cerebrale eller spinale traumatismer, traumatismer forbundet med degenerering av det indre øret (R. Pujol et al., "Neuroreport", 3, 299-302 (1992)) eller retina (J.L. Monsinger et al., "Exp. Neurol.", 113, 10-17 (1991)), tinnitus, angst (Kehne et al., "Eur. J. Pharmacol.", 193, 283 (1991)), depresjon (Trullas et al., "Eur. J. Pharmacol.", 185, 1 (1990)), schizofreni (Reynolds, "TIPS", 13, 115 (1992)), Tourettes syndrom, hepatiske encefalopatier, søvnproblemer, oppmerksomhetssvikt, problemer med hormonale tilstander (overskudd av sekresjon av HG eller HL, sekresjon av korticosteron) og som analgetika (Dickenson et al., "Neurosci. Letters", 121,263 (1991)), antiinflammatorika (Sluta et al., "Neurosci. Letters", 149,99-102 (1993)), antianorexia (Sorrels et al., "Brain Res.", 572, 265 (1992)), antimigrenika, antiemetika og for å behandle forgiftninger på grunn av neurotoksiner og andre substanser som er agonister for NMDA- eller AMPA-reseptoren samt neurologiske problemer forbundet med virale sykdommer som meningitt og viral encefalitt, AIDS (Lipton et al., "Neuron", 7, 111 (1991)), hundegalskap, meslinger og tetanus (Bageeta et al., "Br. J. Pharmacol.", 101, 776 (1990)). Forbindelsene er også brukbare for prevensjon, tole-

ranse og avhengighet av symptomer med abstinens overfor medikamenter, alkohol og inhibering av tilvenning og avhengighet av opiater, barbiturater, amfetamin og benzodiazepiner. De kan likeledes benyttes ved behandling av defekter forbundet med mitokondriale anomalier som mitokondrial myopati, Leber-syndromet, Weinickes encefalopati, Rett-syndromet, homocysteinemi, hyperprolinemi, hydroksybutyraminoaciduri, saturnin-encefalopati (kronisk blyforgiftning) og sulfittoksydase-effekter.

Aktiviteten for produktene som antikonvulsiva bestemmes på mus i henhold til den maksimale elektroshokkmetode. Hvide CD1-mus behandles intravenøst med forbindelsene som skal behandles i saltmedium 10 minutter før de underkastes elektrisk sjokk (75 mA; 0,04 sek. varighet) ved hjelp av okkulære elektroder. Normalt gir dette produkt en kronisk konvulsjon hos ikke-behandlede mus som karakteriseres ved en ekstensjon av lemmene. Hvis den toniske konvulsjon ikke opptrer, ansees dyret som beskyttet. I denne forbindelse oppviser forbindelsene med formel (I) en $DE_{50} \leq 4$ mg/kg.

Aktiviteten for produktene som antiglutamat bestemmes ved konvulsjoner induisert av glutamat i henhold til en teknikk inspirert av den ifølge I.P. Lapin i "Neural Transmission", 54, 229-238 (1982); injeksjon av glutamat ad intracerebroventrikulær vei skjer i henhold til en teknikk inspirert av den til R. Chermat og P. Simon i "J. Pharmacol." (Paris), 6, 489-492 (1975). DE_{50} -verdien er under 10 mg/kg.

Forbindelsene med formel (I) oppviser en lav toksisitet. DL_{50} -verdien er over 15 mg/kg intravenøst hos mus.

For medisinsk anvendelse kan man benytte forbindelsene med formel (I) som sådanne eller i form av farmasøytisk akseptable salter, det vil si salter som ikke er toksiske ved de benyttede doser.

Som spesielt interessante ansees de forbindelser med formel (I) der R_7 betyr en trifluor- metoksyrest eller trifluormetylrest.

De foretrukne forbindelser med formel (I) er de der R_1 er et svovelatom, R_2 betyr et hydrogenatom, $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ er en kjede med formelen $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(R_8)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-S-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-SO-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-SO_2-$, $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-SO-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-$, $-CH_2-C(alk)(alk')-S-CH_2-$, $-CH_2-CH(R_{10})-S-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-N(R_9)-CH_2-$ eller $-CH_2-CO-N(R_9)-CH_2-$, R_7 er en trifluormetyl- eller

trifluormetoksyrest, R₈ er en hydroksyrest, R₉ er et hydrogenatom eller en benzylrest, R₁₀ er en alkyl-, -CH₂OH-, -COOalk-, -COOH- eller CONH₂-gruppe, alk betyr en alkylrest, alk' betyr en alkylrest samt deres isomerer, racemater, enantiomerer og salter.

Av helt spesiell interesse er de følgende forbindelser med formel (I):

- 2-imino-9-trifluormetoksy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-tiazolo[5,4,3-jk][1]benzazepin-7-ol,
- 2-imino-9-trifluormetoksy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-tiazolo[5,4,3-jk][1]benzazepin,
- 2-imino-9-trifluormetyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-tiazolo[5,4,3-jk][1]benzazepin,
- 2-imino-9-trifluormetoksy-5,6-dihydro-2H,4H-tiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzotiazepin-7,7-dioksyd,
- 2-imino-9-trifluormetoksy-5,6-dihydro-2H,4H-tiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzotiazepin-7-oksyd,
- 2-imino-9-trifluormetoksy-5,6-dihydro-2H,4H-tiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzotiazepin,
- 6-benzyl-2-imino-9-trifluormetoksy-6,7-dihydro-4H-tiazolo[3,4,5-kj][1,4]benzotiazepin-5-on,
- 6-benzyl-2-imino-9-trifluormetoksy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-tiazolo[3,4,5-kj][1,4]-benzotiazepin,
- 2-imino-9-trifluormetoksy-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin,
- 2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin,
- 2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin-6,6-dioksyd,
- 2-imino-9-trifluormetyl-5,6-dihydro-2H,4H-tiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzotiazepin-7-oksyd,
- 2-imino-9-trifluormetyl-5,6-dihydro-2H,4H-tiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzotiazepin-6,6-dioksyd,
- 2-imino-9-trifluormetyl-5,6-dihydro-2H,4H-tiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzotiazepin,
- 2-imino-9-trifluormetyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-tiazolo[5,4,3-jk][1]benzazepin-7-ol,
- 2-imino-9-trifluormetoksy-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin-6,6-dioksyd,
- 2-imino-9-trifluormetoksy-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzodiazepin-6-oksyd,
- 6-benzyl-2-imino-9-trifluormetyl-6,7-dihydro-4H-tiazolo[3,4,5-kj][1,4]benzodiazepin-5-on,
- 6-benzyl-2-imono-9-trifluormetyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-tiazolo [3,4,5-kj][1,4]benzodiazepin,

- 2-imino-5-metyl-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin,
- 5-karbamoyl-2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin,
- 5,5-dimetyl-2-imino-9-trifluormetyl-2H,4H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin,
- 5-hydroksymetyl-2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]-benzotiazepin, deres isomerer, racemater, enantiomerer og salter.

De mest foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen er de følgende:

- 2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin-(R,S)-6-oksyd,
 - 2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin-(+)-6-oksyd,
 - 2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin-(-)-6-oksyd,
 - 2-imino-5-metyl-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin-(R,S),
 - (+)-2-imino-5-metyl-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin,
 - (-)-2-imino-5-metyl-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin
- samt deres salter.

Nedenfor følger en tabell med farmakologiske data for forbindelser ifølge oppfinnelsen.

Disse resultater er oppnådd ved de ovenfor beskrevne metoder.

Tabell

Eksempel nr.	Test på supramaksimalelektrosjokk ED50 (mg/kv iv)	Test på glytamatinduserte konvulsjoner ED 50 (mg/kv iv)
1	2	0,94
2	1,7	
3	1,1	
4	0,8	0,58
5	0,95	0,98
6	1	0,95
7	4	
8	4	
9	0,85	1,3
10	0,9	0,92
11	2,3	
12	2,3	
13	1,9 2,3	1,81 2,58
14	0,8	
15	0,7	0,56
16	1,2	
17	3,8 3,4 3	
20	2,6	
22	1,15	

De følgende eksempler skal illustrere oppfinnelsen.

Eksempel 1

Dråpevis tilsetter man i løpet av 10 minutter og ved en temperatur nær 20°C, 1,2 g bromfortynnet i 10 ml eddiksyre til en oppløsning av 1,7 g kaliumtiocyanat og 1,9 g 7-trifluormetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-5-ol-(R,S) i 30 ml eddiksyre. Reaksjonsblandingen omrøres i 20 timer ved samme temperatur, helles på is, gjøres alkalisk med en 20 %-ig ammoniakkoppløsning og ekstraheres med 3 x 100 ml etylacetat. De

organiske faser forenes, vaskes med 100 ml destillert vann, tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa og 40°C. Resten på 0,4 g kromatograferes på silikagel og elueres med etylacetat. Det isolerte produkt tas opp i en blanding av 4 ml isopropyleter og petroleter i volumforholdet 50:50 og man oppnår 0,15 2-imino-9-trifluormetoksy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-tiazolo[5,4,3-jk][1]benzazepin-7-ol-(R,S) i form av et kremfarvet faststoff som smelter ved 167°C.

7-trifluormetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-5-ol-(R,S) kan fremstilles på følgende måte:

1,8 g magnesiumspon settes ved 20°C til en oppløsning av 3,6 g 1-(toluen-4-sulfonyl)-7-trifluormetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-5-ol-(R,S) i 30 ml tetrahydrofuran og 40 ml metanol. Reaksjonsblandingen omrøres i 24 timer og ved samme temperatur helles den i destillert vann og den dannede, gelatinøse masse, tatt opp i etyleter, filtreres og vaskes tre ganger med 40 ml etyleter. Det således oppnådde, blekgule filtrat tørkes over magnesiumsulfat og fordampes under redusert trykk ved 50°C. Man oppnår på denne måte 1,9 g 7-trifluor-metoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-5-ol-(R,S) i form av et kremfarvet faststoff som smelter ved 110°C.

1-(toluen-4-sulfonyl)-7-trifluormetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-5-ol-(R,S) kan fremstilles på følgende måte:

Til en oppløsning av 3,7 g 1-(toluen-4-sulfonyl)-7-trimetoksy-2,3-dihydro-1H,4H-[1]benzazepin-5-on i 40 ml etanol settes i små andeler 0,7 g natriumborhydrid og man setter det hele hen under omrøring i 2 timer ved en temperatur nær 20°C. Etter vanlig behandling oppnås 3 g 1-(toluen-4-sulfonyl)-7-trifluormetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-5-ol-(R,S) i form av et beige-farvet faststoff som smelter ved 160°C.

1-(toluen-4-sulfonyl)-7-trimetoksy-2,3-dihydro-1H,4H-[1]benzazepin-5-on kan fremstilles på følgende måte:

Til en oppløsning av 2,2 g etyl-5-okso-1-(toluen-4-sulfonyl)-7-trifluormetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-4-karboksylat i 20 ml eddiksyre settes 5 ml saltsyre. Man observerer dannelsen av et hvitt precipitat og reaksjonsblandingen holdes i 4 timer under tilbakeløp. Man konsentrerer det hele til tørr tilstand under redusert trykk, tar opp den oppnådde gule olje i 300 ml etyleter og vasker det hele med en mettet natriumhydrogenkarbonatoppløsning. Etter dekantering, vasking to ganger med 50 ml destillert vann og med en mettet natriumkloridoppløsning tørkes den organiske fase over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,2 kPa og 60°C. Man

oppnår på denne måte 1,58 g 1-(toluen-4-sulfonyl)-7-trimetoksy-2,3-dihydro-1H,4H-[1]benzazepin-5-on i form av et beigefarvet faststoff med smeltepunkt 96°C.

Etyl-5-okso-1-(toluen-4-sulfonyl)-7-trifluormetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-4-karboksylat skal fremstilles på følgende måte:

Til 275 ml vannfri toluen under tilbakeløp settes, under argon, 9,97 g kalium-tert-butylat, hvorefter man dråpevis innfører en oppløsning av 23 g etyl-2-[(3-etoksykarbonylpropyl)-(toluen-4-sulfonyl)amino]-5-trifluormetoksybenzoat i 300 ml vannfri toluen. Etter ferdig tilsetning fortsettes oppvarmingen i 1 time. Etter avkjøling tilsettes 90 ml av en 1N saltsyreoppløsning, det hele tas opp i destillert vann og etter dekantering vaskes den organiske fase med en mettet natriumkloridoppløsning, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,2 kPa og 60°C. Den oppnådde rest oppløses i 100 ml kokende cykloheksan og etter avkjøling separeres det dannede precipitat ved filtrering og tørkes ved 40°C under et trykk på 70 Pa. Man oppnår på denne måte 10,75 g etyl-5-okso-1-(toluen-4-sulfonyl)-7-trifluormetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-4-karboksylat i form av beigefarvet pulver som smelter ved 97°C.

Etyl-2-[(3-etoksykarbonylpropyl)-(toluen-4-sulfonyl)amino]-5-trifluormetoksybenzoat kan fremstilles på følgende måte:

I løpet av 17 timer oppvarmer man til 80°C en blanding av 5,5 g etyl-2-(toluen-4-sulfonyl)amino-5-trifluormetoksybenzoat, 5,6 g kaliumkarbonat, 3,18 g etyl-4-brombutyrat i 30 ml dimetylformamid. Det hele konsentreres til tørr tilstand ved 2,2 kPa og 60°C. Den oppnådde brune olje oppløses i etylacetat og oppløsningen vaskes med destillert vann og så med en mettet natriumkloridoppløsning, tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres derefter til tørr tilstand ved 2,2 kPa og 50°C. Man oppnår på denne måte 5,7 g etyl-2-[(3-etoksykarbonylpropyl)-(toluen-4-sulfonyl)amino]-5-trifluormetoksybenzoat i form en gul olje.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, T=300K, δ i ppm, 300 MHz): 1,10 (3H, t, J=6 Hz, CH₃), 1,30 (3H, t, J=6 Hz, CH₃), 1,65 (2H, m, CH₂), 2,40 (5H, m, COCH₂ og PhCH₃), 3,45 og 3,70 (1H hver, m, NCH₂), 4,00 (2H, q, J=6 Hz, OCH₂), 4,25 (2H, q, J=6 Hz, OCH₂), 7,05 (1H, d, J=8 Hz, CH arom.), 7,40 (4H, s, 4 CH.tosyl), 7,65 (1H, dd, J=8 og 2 Hz, CH arom.), 7,70 (1H, d, J=2 Hz, CH arom.).

Etyl-2-(toluen-4-sulfonyl)amino-5-trifluormetoksybenzoat kan fremstilles på følgende måte:

Til en oppløsning av 17,5 g etyl-2-amino-5-trifluormetoksybenzoat i 70 ml pyridin settes under omrøring og ved en temperatur nær 20°C, 16,1 g toluen-4-sulfonsyreklorid. Etter 24 timers omrøring konsentreres det hele til tørr tilstand ved 2,2 kPa og 60°C. Den oppnådde brune olje oppløses i etylacetat og oppløsningen vaskes suksessivt med 2N saltsyre, destillert vann og med en mettet natriumkloridoppløsning, tørkes så over magnesiumsulfat og konsentreres til tørr tilstand ved 2,2 kPa og 50°C. Den oppnådde, organiske olje tas opp i petroleter og man oppnår 27,8 g etyl-2-(toluen-4-sulfonyl)-amino-5-trifluormetoksybenzoat i form av et hvitt pulver som smelter ved 76°C.

Etyl-2-amino-5-trifluormetoksybenzoat kan fremstilles på følgende måte:

Til 21 g etyl-2-tert-butoksykarbonylamino-5-trifluormetoksybenzoat i 150 ml diklorometan settes 55 ml trifluoreddiksyre. Etter 4 timer ved en temperatur nær 20°C konsentreres den oppnådde, sorte oppløsning til tørr tilstand. Resten behandles med en for-tynnet oppløsning av natriumhydrogenkarbonat og ekstraheres med petroleter. Den organiske fase vaskes med destillert vann til nøytral pH-verdi, tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres til tørr tilstand ved 2,2 kPa og 50°C. Man oppnår på denne måte 14 g etyl-2-amino-5-trifluormetoksybenzoat i form av en brun olje.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, T=300K, δ i ppm, 300 MHz): 1,30 (3H, t, J=6 Hz, CH₃), 4,30 (2H, q, J=6 Hz, OCH₂), 6,85 (2H, s, NH₂), 6,87 (1H, d, J=8 Hz, CH arom.), 7,30 (1H, dd, J=8 og 2 Hz, CH arom.), 7,55 (1H, d, J=2 Hz, CH arom).

Etyl-2-tert-butoksykarbonylamino-5-trifluormetoksybenzoat kan fremstilles på følgende måte:

Til en oppløsning av 34,5 g tert-butyl-4-trifluormetoksyfenylkarbamat i 430 ml vannfri tetrahydrofuran, holdt under argon ved -78°C, helles i løpet av 1 time 200 ml av en 1M oppløsning av tert-butyllitium i pentan. Man lar temperaturen stige til rundt -20°C og setter oppløsningen hen under omrøring i 2½ time. På ny avkjøles reaksjonsblandingen til rundt -78°C og man heller på én gang i 75 ml dietylkarbonat. Etter 16 timer ved en temperatur nær 20°C tilsettes 100 ml av en mettet, vandig ammoniumkloridoppløsning og 250 ml etyleter. Etter dekantering ekstraherer man på ny den vandige fase med 2 x 200 ml etyleter. De organiske ekstrakter forenes, vaskes med destillert vann og med en mettet, vandig natriumkloridoppløsning, tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk. Den oppnådde i røde olje oppløses i petrol-

eter og oppløsningen filtreres på silikagel og vaskes med petroleter. Filtratet konsentrert til tørr tilstand gir en rød olje som krystalliserer. Etter omkrystallisering fra 50 ml heksan oppnås 21,5 g etyl-2-tert-butoksykarbonylamino-5-trifluormetoksybenzoat i form av en fast krem som smelter ved 82°C.

Tert-butyl-4-trifluormetoksyfenylkarbammat kan fremstilles på følgende måte:

I løpet av 10 minutter og ved 0°C helles en oppløsning av 47 g di-tert-butyldikarbonat i 100 ml vannfri tetrahydrofuran i en oppløsning av 32,75 g 4-trifluormetoksyanilin i 150 ml vannfri tetrahydrofuran. Reaksjonsmediet omrøres ved 80°C i 30 minutter og konsentreres så til tørr tilstand. Man oppnår et hvitt krystallinsk produkt som gjenoppløses i 300 ml etylacetat. Oppløsningen vaskes tre ganger med destillert vann, tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres til tørr tilstand. Ved triturering i petroleter, filtrering og tørking ved 70 Pa og 20°C, oppnås 35,5 g tert-butyl-4-trifluormetoksyfenylkarbammat i form av et hvitt faststoff som smelter ved 110°C.

Eksempel 2

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 0,7 g brom i 5 ml eddiksyre, 1 g 7-trifluormetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin og 1,46 g kaliumtiocyanat i 15 ml eddiksyre. Den isolerte, orangerøde, tykke olje kromatograferes på silikagel og elueres med etylacetat:petroleter i volumforholdet 70:30. Man oppnår en gul olje som oppløses i isopropyleter, hvor til man setter 0,45 ml av en ca. 5N saltsur isopropanol-oppløsning. Det dannede, hvite precipitat filtreres og tørkes ved 70 Pa og 40°C. Man oppnår på denne måte 0,52 g 2-imino-9-trifluormetoksy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-tiazolo-[5,4,3-jk][1]benzazepinhydroklorid i form av et hvitt faststoff som smelter ved 270°C under dekomponering.

Analyse for $C_{12}H_{12}ClF_3N_2OS$:

Beregnet:	C 44,38	H 3,72	Cl 10,92	F 17,55	N 8,63	O 4,93	S 9,87
Funnet:	C 44,3	H 3,5	Cl 10,9	F 17,7	N 9,1		

7-trifluormetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin kan fremstilles på følgende måte:

Til en oppløsning av 2,3 g tert-butyl-7-trifluormetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-1-karboksylat i 25 ml diklormetan settes 5 ml trifluoreddiksyre. Etter 1 time ved en temperatur nær 20°C blir den oppnådde røde oppløsning konsentrert til tørr tilstand under redusert trykk. Resten behandles med en fortynnet natriumhydrogenkarbonat-oppløsning og ekstraheres med etyleter. Den organiske fase vaskes med destillert vann

og derefter med en mettet natriumkloridoppløsning, tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres til tørr tilstand ved 2,2 kPa og 50°C. Man oppnår på denne måte 1,3 g brun olje som kromatograferes på silikagel og elueres med petroleter:diklormetan i volumforholdet 70:30. Etter fordampning under redusert trykk isoleres 1,14 g 7-trifluor-metoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin i form av en fast pasta som benyttes som sådan i det efterfølgende trinn.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, T=300K, δ i ppm, 300 MHz): mellom ,50 og 1,70 (4H, m, 2CH₂), 2,60 (2H, m, PhCH₂), 2,90 (2H, m, NCH₂), 5,40 (1H, s, NH), mellom 6,80 og 7,00 (3H, m, 3 CH arom.).

Tert-butyl-7-trifluormetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-1-karboksylat kan fremstilles på følgende måte:

Til en oppløsning, holdt under argon ved -78°C, av 5,54 g av tert-butyl-4-trifluor-metoksyfenylkarbammat i 60 ml vannfri tetrahydrofuran settes i løpet av 1 time, 32 ml av en 1,5M oppløsning av tert-butyllitium i pentan. Reaksjonsblandingen omrøres så i 2½ time ved en temperatur nær -20°C. Den avkjøles på ny til rundt -78°C og man heller dråpevis og i løpet av 15 minutter til 2,65 ml 1-klor-4-iodbutan. Reaksjonsblandingen bringes til og holdes under koking i 5 timer. Etter avkjøling tilsettes 50 ml av en mettet, vandig ammoniumkloridoppløsning og det hele ekstraheres tre ganger med til sammen 200 ml etyleter. De organiske ekstrakter forenes, vaskes med destillert vann og med en mettet, vandig natriumkloridoppløsning, tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk. Den oppnådde olje i en mengde av 6,65 g kromatograferes over silikagel og elueres med petroleter:diklormetan i volumforholdet 50:50. Man oppnår på denne måte 2,3 g tert-butyl-7-trifluormetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-1-karboksylat i form av en gul olje.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, T=300K, δ i ppm, 200 MHz): mellom 1,65 og 1,90 (4H, m, 2 CH₂), 2,70 (2H, m, PhCH₂), 3,50 (2H, t, J=6 Hz, NCH₂), mellom 7,05 og 7,35 (3H, m, 3 CH arom.).

Eksempel 3

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 2,38 g brom i 5 ml eddiksyre, 3,2 g 7-trifluormetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H[1]benzazepin og 5 g kaliumtiocyanat i 35 ml eddiksyre. Den isolerte, brungule olje kromatograferes på silikagel og elueres med etylacetat. Man oppnår en gul olje som oppløses i 15 ml isopropyleter, hvor til det er satt 1 ml av en 1,94N metansulfonsyreoppløsning i isopropanol. Det dannede, hvite precipitat

filtreres og tørkes så ved 70 Pa og 50°C. Man oppnår på denne måte 0,7 g 2-imino-9-trifluormetyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-tiazolo[5,4,3-jk][1]benzazepin.metansulfonat i form av et hvitt faststoff som smelter ved 226°C.

Analyse for C₁₃H₁₅F₃N₂O₃S:

Beregnet:	C 42,38	H 4,1	F 15,2	N 7,5	O 13,3	S 17,41
Funnet:	C 42,4	H 3,9	F 15,2	N 7,5		S 17,4

7-trifluormetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H[1]benzazepin kan fremstilles som i eksempel 2, men ved å gå ut fra 5 g tert-butyl-7-trifluormetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-1-karboksylat i 50 ml diklormetan og 5 ml trifluoreddiksyre. Man oppnår på denne måte 3,3 g 7-trifluormetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H[1]benzazepin i form av en rød olje som benyttes som sådan i det efterfølgende trinn.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, T=300K, δ i ppm, 300 MHz): mellom 1,60 og 1,90 (4H, m, 2CH₂), 2,75 (2H, t, J=6 Hz, PhCH₂), 3,00 (2H, t, J=6 Hz, NCH₂), 5,90 (1H, s stor, NH), 6,90 (1H, d, J=8 Hz, CH arom.), 7,28 (1H, dd, J=2 og 8 Hz, CH arom.), 7,33 (1H, d, J=2 Hz, CH arom.).

Tert-butyl-7-trifluormetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-1-karboksylat kan fremstilles som i eksempel 2, men ved å gå ut fra 26,1 g tert-butyl-4-trifluormetylphenylkarbammat i 300 ml vannfri tetrahydrofuran, 160 ml av en 1,5M tert-butyllitiumoppløsning og 24 g 1-klor-4-iodbutan. Man oppnår 36 g av en brun olje som kromatograferes på silikagel og elueres med petroleter:diklormetan i volumforholdet 70:30. Man oppnår på denne måte 16,2 g tert-butyl-7-trifluormetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-1-karboksylat i form av en grønnaktig olje som benyttes som sådan i de efterfølgende trinn.

Eksempel 4

Til en oppløsning av 1 g 2-imino-9-trifluormetoksy-5,6-dihydro-2H,4H-tiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzotiazepin i 20 ml diklormetan settes dråpevis i løpet av 15 minutter og ved en temperatur nær 20°C, en oppløsning av 1,55 g 3-klorperbenzosyre (renhet 80%) i 10 ml diklormetan, hvorefter blandingen omrøres i 24 timer ved samme temperatur. Man tilsetter så 100 ml en 1M vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning og omrører i 1 time ved denne temperatur. Etter separering av de to faser ekstraheres den vandige fase to ganger med 50 ml diklormetan og de organiske ekstrakter forenes og tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa. Det oppnådde

produkt (1,4 g) kromatograferes under et nitrogentrykk på 150 kPa over 30 g silikagel 20-45 μm i en kolonne med diameter 2 cm og elueres med etylacetat. Det oppnådde produkt (300 mg) oppløses i 35 ml absolutt etanol, hvor til det er satt 69 μl metansulfonsyre. Etter omrøring i 1 time ved en temperatur nær 20°C konsentreres oppløsningen til tørr tilstand ved 2 kPa. Det oppnådde produkt bringes i suspensjon i isopropanol, separeres ved filtrering, vaskes med isopropanol og isopropyleter og tørkes under redusert trykk. Man oppnår på denne måte 0,21 g 2-imino-9-trifluormetoksy-5,6-dihydro-2H,4H-tiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzotiazepin-7,7-dioksyd.metansulfonat i form av et hvitt faststoff som smelter ved en temperatur over 260°C.

Analyse for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_3$:

Beregnet:	C 33,17	H 3,02	F 13,12	N 6,45	O 22,10	S 22,14
Funnet:	C 33,20	H 2,71	F 12,7	N 6,30		S 22,1

Eksempel 5

Til en oppløsning av 1 g 2-imino-9-trifluormetoksy-5,6-dihydro-2H,4H-tiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzotiazepin i 30 ml diklormetan settes dråpevis i løpet av 15 minutter og ved en temperatur nær 0°C, en oppløsning av 770 mg 3-klorperbenzoesyre med en renhet på 80% i 5 ml diklormetan, hvorefter blandingen omrøres i 1 time ved samme temperatur. Man tilsetter så 35 ml av en 1M vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning og det hele omrøres i 1 time ved 20°C. Etter separering av de to faser ekstraheres den vandige fase med 15 ml diklormetan og de forenede, organiske ekstrakter tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa. Det oppnådde produkt bringes i suspensjon i 20 ml isopropyleter, separeres ved filtrering, vaskes med isopropyleter og tørkes under redusert trykk. Det oppnådde produkt (716 mg) oppløses i 70 ml absolutt etanol og oppløsningen filtreres, hvorefter det tilsettes 160 μl metansulfonsyre. Etter omrøring i 1 time ved en temperatur nær 20°C, konsentreres oppløsningen ved 2 kPa. Det oppnådde produkt bringes i suspensjon i isopropanol, separeres ved filtrering, vaskes med isopropanol og isopropyleter og tørkes under redusert trykk. Man oppnår på denne måte 0,70 g 2-imino-9-trifluormetoksy-5,6-dihydro-2H,4H-tiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzotiazepin-7-oksyd.metansulfonat i form av et kremfarvet faststoff som smelter en temperatur over 260°C.

Analyse for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_3$:

Beregnet:	C 34,45	H 3,13	F 13,62	N 6,69	O 19,12	S 22,99
Funnet:	C 34,44	H 2,86	F 13,37	N 6,68		S 22,8

Eksempel 6

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 0,4 ml brom i 5 ml eddiksyre, 2 g 8-trifluormetoksy-2,3,4,5-tetrahydro[1,5]benzotiazepin og 1,71 g kaliumtiocyanat i 24 ml eddiksyre. Det oppnådde råprodukt kromatograferes under et nitrogentrykk på 150 kPa over 40 g silikagel 20-45 µm i en kolonne med diameter 2,5 cm, idet det elueres med etylacetat:cykloheksan i volumforholdet 50:50. Man oppløses 0,5 g av det oppnådde produkt (av de totalt oppnådde 1,5 g) i 80 ml etanol hvor til det er satt 0,117 ml metansulfonsyre. Etter 16 timers omrøring ved 20°C konsentreres oppløsningen til tørr tilstand ved 2 kPa. Det oppnådde produkt bringes i suspensjon i 20 ml isopropyleter, separeres ved filtrering, vaskes med isopropyleter og tørkes ved 2 kPa og 20°C. Man oppnår på denne måte 0,56 g 2-imino-9-trifluormetoksy-5,6-dihydro-2H,4H-tiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzotiazepin.metansulfonat i form av et beigefarvet faststoff som smelter ved en temperatur over 260°C.

Analyse for $C_{12}H_{13}F_3N_2O_4S_3$:

Beregnet:	C 35,82	H 3,26	F 14,16	N 6,96	O 15,9	S 23,9
Funnet:	C 35,8	H 3,0	F 14,3	N 7,00		S 23,8

8-trifluormetoksy-2,3,4,5-tetrahydro[1,5]benzotiazepin kan fremstilles på følgende måte:

Til 21,4 ml av en rundt 0,5M oppløsning av litiumtetrahydroaluminat i tetrahydrofuran, holdt under argon ved 5°C, settes dråpevis i løpet av 15 minutter en oppløsning av 2,5 g 8-trifluormetoksy-2,3-dihydro-5H-[1,5]benzotiazepin-4-on i 25 ml tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen omrøres derefter i 2 timer ved 20°C og man tilsetter suksessivt 500 ml destillert vann, 100 ml etylacetat og 100 ml av en mettet natriumkloridoppløsning. Etter dekantering ekstraheres den vandige fase tre ganger med 500 ml etylacetat. De organiske ekstrakter forenes, tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa. Man oppnår på denne måte 2 g 8-trifluormetoksy-2,3,4,5-tetrahydro[1,5]benzotiazepin i form av en gul olje.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (DMSO- d_6 , T=300K, δ i ppm, 300 MHz): 1,95 (2H, m, CH_2), 3,00 (2H, m, SCH_2), 3,30 (2H, m, NCH_2), 5,90 (1H, m, NH), 6,85 (1H, d, J=8 Hz, CH arom.), 7,00 (1H, d, J=8 Hz, CH arom.), 7,12 (1H, s, CH arom.).

8-trifluormetoksy-2,3-dihydro-5H-[1,5]benzotiazepin-4-on kan fremstilles på følgende måte:

Til en suspensjon av 11,5 g 2-amino-6-trifluormetoksybenzotiazol i 115 ml destillert vann settes 70 g kalium i pastiller i porsjoner på ca. 10 g. Blandingen omrøres derefter i 16 timer under tilbakeløp. Etter avkjøling til nær 20°C tilsettes 16,4 g etyl-3-brompropionat og så 30 ml destillert vann og det hele omrøres i 16 timer ved samme temperatur. Blandingen surgjøres så med konsentrert saltsyre ved en temperatur nær 5°C og ekstraheres tre ganger med 50 ml etylacetat. De organiske ekstrakter forenes, vaskes tre ganger med destillert vann, tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa. Det oppnådde råprodukt kromatograferes under et nitrogentrykk på 150 kPa over 250 g silikagel 20-45 µm i en kolonne med diameter 4 cm og elueres så med etylacetat:cykloheksan i volumforholdet 75:25. Man oppnår på denne måte 2,5 g av et hvitt faststoff som bringes i suspensjon i isopropyl, separeres ved filtrering, vaskes med isopropyleter og tørkes ved 2 kPa. Man oppnår på denne måte 1,6 g 8-trifluormetoksy-2,3-dihydro-5H-[1,5]benzotiazepin-4-on i form av et hvitt faststoff som smelter ved 188°C.

2-amino-6-trifluormetoksybenzotiazol kan oppnås ved den fremgangsmåte som er beskrevet av L.M. Yagupol'skii et al. i "Zh. Obshch. Khim.", 33 (7), 2301 (1963).

Eksempel 7

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 1,2 g brom i 2 ml eddiksyre, 2,5 g 4-benzyl-7-trifluormetoksy-4,5-dihydro-1H,2H[1,4]benzodiazepin-3-on og 1,6 g kaliumtiocyanat i 25 ml eddiksyre. Det oppnådde produkt kromatograferes under et nitrogentrykk på 150 kPa på 75 g silikagel 20-45 µm i en kolonne med diameter 2,5 cm, idet det elueres med etylacetat. Man oppløser 0,6 g av det oppnådde produkt (av de totalt oppnådde 2,25 g) i 45 ml etanol, hvor til det settes 0,1 ml metansulfonsyre. Etter 3 dagers omrøring ved 20°C konsentreres oppløsningen til tørr tilstand ved 2 kPa. Det oppnådde produkt bringes i suspensjon i etyleter, separeres ved filtrering, vaskes med etyleter og tørkes ved 2 kPa og 20°C. Man oppnår på denne måte 0,74 g 6-benzyl-2-imino-9-trifluormetoksy-6,7-dihydro-4H-tiazolo[3,4,5-kj][1,4]benzodiazepin-5-on-metansulfonat i form av et kremfarvet faststoff som smelter ved en temperatur over 260°C.

Analyse for C₁₉H₁₈F₃N₃O₅S₂:

Beregnet:	C 46,62	H 3,71	F 11,64	N 8,58	O 16,34	S 13,10
Funnet:	C 46,5	H 3,4	F 11,3	N 8,5		S 12,6

Eksempel 8

Man arbeider som i eksempel 1, men benytter 4,15 g brom i 5 ml eddiksyre, 8,3 g 4-benzyl-7-trifluormetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin i 120 ml eddiksyre og 10 g kaliumtiocyanat. Man oppnår 2,7 g av en brun olje som kromatograferes suksessivt på silikagel og derefter på nøytral aluminiumoksyd som er deaktivert med 10% vann, og eluerer i begge tilfeller med etylacetat:cykloheksan i volumforholdet 50:50. Man oppløser det oppnådde produkt (0,68 g) i 45 ml etanol, hvor til det er satt 0,23 ml metansulfonsyre. Etter 2 timers omrøring ved 20°C konsentreres oppløsningen ved tørr tilstand ved 2 kPa. Det oppnådde produkt bringes i suspensjon i etanol, separeres ved filtrering, vaskes med etanol og så med etyleter og tørkes så ved 2 kPa og 20°C. Man oppnår 0,32 g 6-benzyl-2-imino-9-trifluormetoksy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-tiazolo[3,4,5-kj][1,4]benzodiazepin.dimetansulfonat i form av et beigefarvet faststoff som smelter ved en temperatur over 260°C.

Analyse for $C_{20}H_{24}F_3N_3O_7S_3$:

Beregnet:	C 42,02	H 4,23	F 9,97	N 7,35	O 19,59	S 16,83
Funnet:	C 41,2	H 4,2	F 9,3	N 7,2		S 16,5

4-benzyl-7-trifluormetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin kan fremstilles som i eksempel 6, men ved å benytte 95 ml (rundt 0,35M) oppløsning av litiumtetrahydroaluminat i tetrahydrofuran og 6 g 4-benzyl-7-trifluormetoksy-4,5-dihydro-1H,3H-[1,4]benzodiazepin-2-on i 40 ml vannfri tetrahydrofuran. Man oppnår 4,8 g 4-benzyl-7-trifluormetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin i form av en farveløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (DMSO- d_6 , T=300K, δ i ppm, 300 MHz): 2,75 (2H, m, NCH₂), 3,00 (2H, m, NCH₂), 3,58 (2H, s, CH₂), 3,63 (2H, s, CH₂), 5,65 (1H, t, J=2 Hz, NH), 6,80 (1H, d, J=2 Hz, CH); 6,90 (1H, d, J=8 Hz, CH), 7,00 (1H, dd, J=8 og 2 Hz, CH), 7,30 (5H, m, 5 CH aryl).

4-benzyl-7-trifluormetoksy-4,5-dihydro-1H,3H-[1,4]benzodiazepin-2-on og 4-benzyl-7-trifluormetoksy-4,5-dihydro-1H,3H-[1,4]benzodiazepin-3-on kan fremstilles på følgende måte:

Til en oppløsning som holdes ved en temperatur nær 20°C av 15,1 g 2-benzylamino-metyl-4-trifluormetoksy-anilin i 350 ml etyleter settes 16,5 g kloracetylchlorid og så 350 ml mettet, vandig natriumhydrogenkarbonat. Reaksjonsblandingen omrøres i 1 time ved samme temperatur. Det uoppløselige fjernes så ved filtrering og den organiske fase tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa.

Fordampingsresten bringes i oppløsning i 30 ml tetrahydrofuran:isopropylalkohol i volumforholdet 50:50, hvor til det er satt 17,6 g kalium-tert-butoksyd og man omrører så i 1 time ved en temperatur nær 20°C. Etter surgjøring med 12 ml eddiksyre og fortynning med 350 ml destillert vann ekstraheres det to ganger med 100 ml etylacetat og de forenede organiske faser tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa. Den oppnådde olje tas opp i 50 ml sykloheksan:etylacetat i volumforholdet 75:25 og det krystalliserer ut et faststoff. Dette separeres ved filtrering, vaskes med 10 ml av den samme blanding og gir 6,04 g 4-benzyl-7-trifluormetoksy-4,5-dihydro-1H,3H-[1,4]benzodiazepin-2-on i form av et hvitt faststoff som smelter ved 178°C. Filtratet konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa og resten kromatograferes på 160 g silisiumdioksyd 20-45 µm, inneholdt i en kolonne med diameter 3,5 cm, og eluert med etylacetat:cykloheksan i volumforholdet 50:50. Man oppnår på denne måte 5,72 g 4-benzyl-7-trifluormetoksy-4,5-dihydro-1H,3H-[1,4]benzodiazepin-3-on i form av et hvitt faststoff som smelter ved 124°C.

2-benzylaminometyl-4-trifluormetoksyanilin kan fremstilles på følgende måte:

Til 97 ml av en 1M oppløsning av litiumtetrahydroaluminat i tetrahydrofuran, holdt under argon ved nær 20°C, settes 100 ml vannfri 1,4-dioksan og derefter dråpevis en oppløsning av 15 g N-benzyl-2-amino-5-trifluormetoksybenzamid i 70 ml vannfri 1,4-dioksan, hvorefter blandingen omrøres i 24 timer under tilbakeløp. Etter hydrolyse, ved 5°C og ved langsom tilsetning av 20 ml destillert vann, separeres det dannede uopløselige materialet ved filtrering, vaskes med destillert vann og så med etylacetat og fjernes. Filtratet dekanteres og den organiske tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa. Det oppnådde produkt kromatograferes under et nitrogentrykk på 150 kPa på 150 g silikagel 20-45 µm i en kolonne på 3,5 cm diameter og elueres med sykloheksan:etylacetat i volumforholdet 75:25. Man oppnår på denne måte 7,39 g 2-benzylaminometyl-4-trifluormetoksyanilin i form av en farveløs olje.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, T=300K, δ i ppm, 300 MHz): 2,65 (1H, s, NH), 3,65 (2H, s, NCH₂), 3,72 (2H, s, NHCH₂), 5,40 (2H, s, NH₂), 6,70 (1H, d, J=8 Hz, CH arom.), 6,98 (1H, d, J=8 Hz, CH arom.), 7,04 (1H, s, CH arom.), mellom 7,20 og 7,50 (5H, m, 5CH aromatiske).

N-benzyl-2-amino-5-trifluormetoksybenzamid kan fremstilles på følgende måte:

En oppløsning av 5 g N-benzyl-2-tert-butoksykarbonylamino-5-trifluormetoksybenzamid i 25 ml trifluoreddiksyre oppbevares i 16 timer ved en temperatur nær 20°C og konsentreres så til tørr tilstand ved 2 kPa. Det oppnådde produkt oppløses i etylacetat og

oppløsningen vaskes suksessivt med 2 x 15 ml destillert vann og 15 ml mettet, vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning og konsentreres så til tørr tilstand ved 2 kPa. Det oppnådde produkt bringes i suspensjon i pentan, separeres ved filtrering og tørkes ved 2 kPa. Man oppnår på denne måte 3,55 g N-benzyl-2-amino-5-trifluormetoksybenzamid i form av et kremfarvet faststoff som smelter ved 143°C.

N-benzyl-2-tert-butoksykarbonylamino-5-trifluormetoksybenzamid kan fremstilles på følgende måte:

Til en oppløsning, holdt under argon ved -10°C, av 20 g 2-tert-butoksykarbonylamino-5-trifluormetoksybenzoesyre, 16,9 g 1-hydroksybenzotriazol og 6,8 g benzylamin i 400 ml vannfri tetrahydrofuran settes 12,9 g N,N'-dicykloheksylkarbodiimid. Blandingen omrøres i 2 timer ved den samme temperatur og så i 16 timer ved en temperatur nær 20°C. Etter avkjøling til 0°C separeres uoppløselig materiale ved filtrering, vaskes med etylacetat, hvorefter filtratet konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa. Det oppnådde produkt oppløses i 60 ml etylacetat og oppløsningen vaskes to ganger med 25 ml av en mettet, vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning, tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa. Det oppnådde produkt bringes i suspensjon i petroleter:pentan i volumforholdet 50:50, separeres ved filtrering, vaskes med petroleter og pentan og tørkes ved 2 kPa. Man oppnår på denne måte 21,7 g N-benzyl-2-tert-butoksykarbonylamino-5-trifluormetoksybenzamid i form av et kremfarvet faststoff som smelter ved 144°C.

2-tert-butoksykarbonylamino-5-trifluormetoksybenzoesyre kan fremstilles på følgende måte:

Til en oppløsning, holdt ved -70°C under argon, av 29 g tert-butyl-4-trifluormetoksyfenylylkarbammat i 300 ml vannfri tetrahydrofuran settes dråpevis i løpet av 1 time, 168 ml av en 1,5M oppløsning av tert-butyllitium i pentan. Blandingen omrøres i 3 timer og 30 minutter ved -20°C, avkjøles på ny til rundt -70°C, hvorefter et overskudd av fast karbondioksyd, tørket over vannfri tetrahydrofuran, tilsettes i små mengder. Blandingen omrøres i 16 timer ved en temperatur nær 20°C og derefter tilsettes 500 ml av en mettet, vandig ammoniumkloridoppløsning og 200 ml etylacetat. Den vandige fase ekstraheres to ganger med 200 ml etylacetat og de organiske ekstrakter forenes, tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa. Det oppnådde produkt bringes i suspensjon i petroleter:pentan i volumforholdet 50:50, separeres ved filtrering, vaskes med pentan og tørkes ved 2 kPa. Man oppnår på denne måte 31,7 g 2-tert-butoksykarbonylamino-5-trifluormetoksybenzoesyre i form av et kremfarvet faststoff som smelter mellom 204 og 208°C.

Eksempel 9

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 1,5 g brom i 5 ml eddiksyre, 2,34 g 7-trifluormetoksy-1,2,3,5-tetrahydro-[4,1]benzotiazepin, 2,5 g kaliumtiocyanat og 20 ml eddiksyre. Det oppnådde produkt (3,42 g) kromatograferes under et nitrogentrykk på 150 kPa over 80 g silikagel 20-45 μm i en kolonne med diameter 2½ cm, og elueres med etylacetat:cykloheksan i volumforholdet 50:50. Det oppnådde produkt behandles ved triturering i 5 ml petroleter, separeres ved filtrering og tørkes ved 2 kPa. Man oppløser det oppnådde produkt (0,66 g) i 30 ml etanol, hvor til det er satt 0,15 ml metansulfonsyre. Etter 16 timers omrøring ved 20°C konsentreres oppløsningen til tørr tilstand ved 2 kPa. Det oppnådde produkt omkrystalliseres fra 10 ml etanol:isopropyleter i volumforholdet 75:25. Man oppnår på denne måte 0,28 g 2-imino-9-trifluormetoksy-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin.metansulfonat i form av et gult faststoff som smelter ved en temperatur over 260°C.

Analyse for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_3$:

Beregnet:	C 35,82	H 3,26	F 14,16	N 6,96	O 15,9	S 23,9
Funnet:	C 35,6	H 3,0	F 14,1	N 6,9		S 23,7

7-trifluormetoksy-1,2,3,5-tetrahydro-[4,1]benzotiazepin kan fremstilles på følgende måte:

Man arbeider som i eksempel 6, men går ut fra 3,4 g 7-trifluormetoksy-1,5-dihydro-3H-[4,1]benzotiazepin-2-on i 25 ml vannfri tetrahydrofuran, 15,5 ml av en 1M oppløsning av litiumtetrahydroaluminat i tetrahydrofuran og 15 ml vannfri 1,4-dioksan. Man oppnår på denne måte 2,34 g 7-trifluormetoksy-1,2,3,5-tetrahydro-[4,1]benzotiazepin i form av en gulaktig olje.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (DMSO- d_6 , T=300K, δ i ppm, 300 MHz): 2,80 (2H, m, SCH₂), 3,25 (2H, m, NCH₂), 3,75 (2H, s, SCH₂-aryl), 5,60 (1H, t, J=5 Hz, NH), 7,05 (2H, m, 2 CH arom.), 7,20 (1H, s, CH arom.).

7-trifluormetoksy-1,5-dihydro-3H-[4,1]benzotiazepin-2-on kan fremstilles på følgende måte:

Til en oppløsning, holdt ved -70°C under argon, av 10,3 g tert-butyl-2-metyl-4-trifluormetoksyfenylkarbammat i 150 ml vannfri tetrahydrofuran settes, dråpevis i løpet av 1 time, 47 ml av en 1,5M oppløsning av tert-butyllitium i pentan. Blandingen omrøres i 2 timer ved -20°C, avkjøles til nær -70°C, tilsettes 1,1 g svovel og omrøres så i 1 time ved

-20°C. Blandingen avkjøles til nær -70°C, det tilsettes 5,4 g metylbromacetat og derefter omrøres det hele i 16 timer ved en temperatur nær 20°C. Etter hydrolyse med 50 ml destillert vann, ekstraheres det hele med 3 x 50 ml etylacetat. De forenede, organiske ekstrakter tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa. Det oppnådde produkt oppløses i 50 ml diklormetan og derefter tilsettes 15 ml trifluoreddiksyre. Etter 2 timers omrøring ved en temperatur nær 20°C, konsentreres blandingen til tørr tilstand ved 2 kPa. Det oppnådde produkt oppløses i 40 ml etylacetat og oppløsningen vaskes med 40 ml destillert vann, tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa. Det oppnådde produkt bringes i suspensjon i isopropyleter, separeres ved filtrering, vaskes med det samme oppløsningsmiddel og tørkes ved 2 kPa. Man oppnår på denne måte 3,45 g 7-trifluormetoksy-1,5-dihydro-3H-[4,1]benzotiazepin-2-on i form av et kremfarvet faststoff som smelter ved 190°C.

Tert-butyl-2-metyl-4-trifluormetoksyfenylkarbammat kan fremstilles på følgende måte: Til en oppløsning, holdt ved -70°C under argon, av 20 g tert-butyl-4-trifluormetoksyfenylkarbammat i 250 ml vannfri tetrahydrofuran, settes dråpevis og i løpet av 1 time, 106 ml av en 1,5M oppløsning av tert-butyllitium i pentan. Blandingen omrøres i 4 timer ved -20°C, avkjøles til nær -70°C, tilsettes 10,3 g iodmetan og omrøres så i 16 timer ved en temperatur nær 20°C. Etter hydrolyse med 100 g destillert vann ekstraherer man det hele med 3 x 60 ml etylacetat. De forenede, organiske ekstrakter tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa. Det oppnådde produkt bringes i suspensjon i petroleter, separeres ved filtrering, vaskes med det samme oppløsningsmiddel og tørkes ved 2 kPa. Man oppnår på denne måte 15,1 g tert-butyl-2-metyl-4-trifluormetoksyfenylkarbammat i form av et klart, orangerfarvet faststoff som smelter ved 98°C.

Eksempel 10

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 1,6 g brom i 5 ml eddiksyre, 2,3 g 7-trifluormetyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzotiazepin, 2,1 g kaliumtiocyanat og 30 ml eddiksyre. Etter omkrystallisering fra absolutt etanol oppnås 1,15 g 2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin.metansulfonat i form av et hvitt faststoff som smelter ved en temperatur over 260°C.

Analyse for $C_{12}H_{13}F_3N_2O_3S_3$:

Beregnet:	C 37,3	H 3,39	F 14,75	N 7,25	O 12,42	S 24,89
Funnet:	C 37,2	H 3,2	F 14,4	N 7,2		S 24,6

7-trifluormetyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzotiazepin kan fremstilles på følgende måte: Man arbeider som i eksempel 6, men går ut fra 3,6 g 7-trifluormetyl-1,5-dihydro-3H-[4,1]benzotiazepin-2-on i 50 ml vannfri tetrahydrofuran og 50 ml vannfri 1,4-dioksan samt 17,5 ml av en 1M oppløsning av litiumtetrahydroaluminat i tetrahydrofuran. Man oppnår på denne måte 2,4 g 7-trifluormetyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzotiazepin i form av beigeifarvet faststoff som smelter ved 94°C.

7-trifluormetyl-1,5-dihydro-3H-[4,1]benzotiazepin-2-on kan fremstilles på følgende måte:

I 3 timer og 30 minutter og ved en temperatur nær 20°C omrøres en blanding av 14,3 g metyl-(2-tert-butoksykarbonylamino-5-trifluormetyl-benzylsulfanyl)acetat i 50 ml diklormetan og 15 ml trifluoreddiksyre. Blandingen konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa og det oppnådde produkt oppløses i 40 ml N,N-dimetylformamid og bringes til tilbakeløp i 3 timer. Blandingen konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa. Det oppnådde produkt oppløses i 50 ml etylacetat og oppløsningen vaskes med 2 x 100 ml destillert vann, tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa. Det oppnådde produkt bringes i suspensjon i isopropyleter, separeres ved filtrering, vaskes med etylacetat:cykloheksan i volumforholdet 50:50 og tørkes ved 2 kPa. Man oppnår 3,7 g 7-trifluormetyl-1,5-dihydro-3H-[4,1]benzotiazepin-2-on i form av et beigeifarvet faststoff som smelter ved 239°C.

Metyl-(2-tert-butoksykarbonylamino-5-trifluormetyl-benzylsulfanyl)acetat kan fremstilles på følgende måte:

Til en oppløsning, holdt ved -70°C under argonatmosfære, av 13,7 g tert-butyl-2-metyl-4-trifluormetylfenylkarbammat i 180 ml vannfri tetrahydrofuran, settes dråpevis og i løpet av 1 time og 15 minutter, 67 ml av en 1,5M tert-butyllitiumoppløsning i pentan. Blandingen omrøres i 3 timer ved -20°C, avkjøles til nær -70°C, det tilsettes 1,6 g svovel og derefter omrøres det hele i 1 time ved -20°C. Blandingen avkjøles til nær -40°C, det tilsettes 7,6 g metylbromacetat og derefter omrøres det i 16 timer ved en temperatur nær 20°C. Etter hydrolyse med 300 ml destillert vann ekstraheres det hele to ganger med til sammen 160 ml etylacetat. De forenede organiske ekstrakter tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa. Det oppnådde produkt oppløses i petroleter og oppløsningen filtreres og konsentreres så til tørr tilstand ved 2 kPa. Man oppnår 14,3 g metyl-(2-tert-butoksykarbonylamino-5-trifluormetyl-benzylsulfanyl)acetat i form av et gult faststoff som smelter ved 45°C.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, T=300K, δ i ppm, 300 MHz): 1,45 (9H, s, (CH₃)₃), 3,25 (2H, s, SCH₂CO), 3,60 (3H, s, OCH₃), 4,00 (2H, s, SCH₂-aryl), 7,60 (2H, m, 2 CH arom.), 7,85 (1H, d, J=7 Hz, CH arom.), 8,85 (1H, s, NH).

Metyl-(2-tert-butoksykarbonylamino-5-trifluormetyl-benzylsulfanyl)acetat kan fremstilles på følgende måte:

Til en suspensjon av 5,2 g natriumhydrid (80 %-ig dispersjon i vaselinolje) i 59 ml dimetylformamid, avkjølt til 0°C og holdt under nitrogenatmosfære, helles det 14 g metyltioglycolat og man omrører så i 1 time og 30 minutter ved en temperatur nær 20°C. Man heller derefter i en oppløsning av 37,8 g tert-butyl-2-brommetyl-4-trifluormetylfenylkarbammat i 30 ml dimetylformamid og omrører så i 16 timer. Reaksjonsblandingen konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa og den oppnådde pasta tas opp i 200 ml destillert vann og ekstraheres tre ganger med 50 ml etylacetat. De forenede, organiske faser tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa. Oljen (32,6 g) kromatograferes på 360 g silisiumdioksyd 20-45 µm i en kolonne med diameter 4 cm og elueres med cykloheksan:etylacetat i volumforholdet 90:10. Man oppnår på denne måte 15,2 g metyl-(2-tert-butoksykarbonylamino-5-trifluormetyl-benzylsulfanyl)acetat i form av et gult faststoff som smelter ved 54°C.

Tert-butyl-2-metyl-4-trifluormetylfenylkarbammat fremstilles på følgende måte:

Til en oppløsning, holdt ved -70°C under argon, av 30 g tert-butyl-4-trifluormetylfenylkarbammat i 290 ml vannfri tetrahydrofuran, settes dråpevis og i løpet av 1 time, 154 ml av en 1,5M tert-butyllitiumoppløsning i pentan. Blandingen omrøres i 4 timer ved -20°C, avkjøles til nær -70°C og det tilsettes 16,4 g iodmetan og omrøres så i 16 timer ved en temperatur nær 20°C. Etter hydrolyse med 300 ml destillert vann, ekstraherer man med to ganger til sammen 160 ml etylacetat. De organiske ekstrakter forenes og tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres så til tørr tilstand ved 2 kPa. Det oppnådde produkt bringes i suspensjon i petroleter, separeres ved filtrering, vaskes med det samme oppløsningsmiddel og tørkes ved 2 kPa. Man oppnår på denne måte 20,5 g tert-butyl-2-metyl-4-trifluormetylfenylkarbammat i form av et beigefarvet faststoff som smelter ved 101°C.

Tert-butyl-2-brommetyl-4-trifluormetylfenylkarbammat kan fremstilles på følgende måte:

Man bringer en blanding av 40 g tert-butyl-2-metyl-4-trifluormetylfenylkarbammat, 26 g N-bromsuccinimid og 1,5 g benzoylperoksyd i 290 ml karbontetraklorid til tilbakesløp og belyser med en Mazdasol 100 W lampe i 4 timer. Det dannede succinimid fjernes ved filtrering og filtratet vaskes suksessivt med 500 ml destillert vann, 200 ml mettet

natriumhydrogenkarbonatopløsning og 200 ml destillert vann, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa. Oljen tas opp i petroleter og de oppnådde krystaller separeres ved filtrering. Man oppnår på denne måte 37,9 g tert-butyl-2-brommetyl-4-trifluormetylfenylkarbammat i form av et hvitt faststoff som smelter ved 98°C.

Eksempel 11

Man arbeider som i eksempel 4, men går ut fra 6,35 g 2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin og 15,1 g 3-klorperbenzoesyre med en renhet på 80% i 130 ml diklormetan. Man oppnår på denne måte 4,12 g 2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin-6,6-dioksydmetansulfonat i form av et hvitt pulver som smelter ved en temperatur over 260°C.

Analyse for $C_{12}H_{13}F_3N_2O_5S_3$:

Beregnet:	C 34,45	H 3,13	F 13,62	N 6,69	S 22,99
Funnet:	C 34,46	H 2,94	F 13,17	N 6,71	S 23,11

Eksempel 12

Man arbeider som i eksempel 5, men går ut fra 230 mg 2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin og 198 mg 3-klorperbenzoesyre med en renhet på 80% i 8 ml diklormetan. Man oppnår på denne måte 210 mg 2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin-6-oksyd-(R,S)-metansulfonat i form av et hvitt pulver som smelter ved en temperatur over 260°C.

Analyse for $C_{12}H_{13}F_3N_2O_4S_3$:

Beregnet:	C 35,82	H 3,26	F 14,16	N 6,96	S 23,9
Funnet:	C 36,2	H 2,9	F 13,9	N 7,0	S 23,5

Eksempel 13

Man oppløser 400 mg 2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin-6-oksyd-(R,S) i 160 ml diklormetan og injiserer dette på 700 g stasjonær fase av kiral type (S,S) WHELCK-01® i en kolonne med diameter 60 mm og lengde 400 mm, og eluerer med diklormetan:n-heptan:metanol i volumforholdet 50:50:2 i en hastighet av 70 ml/min. Man oppnår 200 mg 2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin-(+)-6-oksyd.

$[\alpha]_D^{20} = +27,7^\circ \pm 1^\circ$, c = 0,2% metanol og

200 mg 2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin(-)-6-oksyd

$$[\alpha]_D^{20} = -28,2^\circ \pm 1^\circ, c = 0,2\% \text{ metanol}$$

Man oppløser 200 mg 2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-e][4,1]-benzotiazepin-(+)-6-oksyd i 30 ml etanol med 70 mg metansulfonsyre og omrører i 16 timer ved en temperatur nær 20°C. Det hele konsentreres så til tørr tilstand ved 2 kPa og den farveløse lakk tas opp i 10 ml aceton. Faststoffet separeres ved filtrering, vaskes med 2 x 2 ml aceton. Man oppnår 240 mg 2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin-(+)-6-oksyd-metansulfonat i form av et hvitt faststoff som smelter ved 230°C (klebrig smelte).

Analyse for C₁₂H₁₃F₃N₂O₄S₃:

Beregnet: C 35,82 H 3,26 F 14,16 N 6,96 S 23,9

Funnet: C 35,51 H 2,78 F 14,26 N 6,75 S 23,95

$$[\alpha]_D^{20} = +73,1^\circ \pm 1,1\%, c = 0,5\% \text{ metanol}$$

Man oppløser 200 mg 2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-e][4,1]-benzotiazepin(-)-6-oksyd i 30 ml etanol med 70 mg metansulfonsyre og omrører i 16 timer ved en temperatur nær 20°C. Det hele konsentreres så til tørr tilstand ved 2 kPa og den farveløse lakk tas opp i 10 ml aceton. Faststoffet separeres ved filtrering, vaskes med 2 x 2 ml aceton. Man oppnår 230 mg 2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin(-)-6-oksyd-metansulfonat i form av et hvitt faststoff som smelter ved 235°C (klebrig smelte).

Analyse for C₁₂H₁₃F₃N₂O₄S₃:

Beregnet: C 35,82 H 3,26 F 14,16 N 6,96 S 23,9

Funnet: C 35,70 H 3,14 F 13,30 N 6,91 S 24,23

$$[\alpha]_D^{20} = -74,2^\circ \pm 1,2\%, c = 0,5\% \text{ metanol}$$

Eksempel 14

Til en oppløsning, under argon og avkjølt til 0°C, av 1,2 g 2-imino-9-trifluormetyl-5,6-dihydro-2H,4H-tiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzotiazepin i 20 ml diklormetan settes 0,92 g 3-klorperbensosyre med renhet 80%. Blandingen omrøres i 1 time og 30 minutter ved

samme temperatur. Etter kromatografi og eluering med etylacetat og behandling med metansulfonsyre, oppnås 0,88 g 2-imino-9-trifluormetyl-5,6-dihydro-2H,4H-tiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzotiazepin-7-oksyd-metansulfonat i form av et hvitt faststoff som smelter ved en temperatur over 260°C.

Man oppløser 200 mg 2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-e][4,1]-benzotiazepin-(+)-6-oksyd i 30 ml etanol med 70 mg metansulfonsyre og omrører i 16 timer ved en temperatur nær 20°C. Det hele konsentreres så til tørr tilstand ved 2 kPa og den farveløse lakk tas opp i 10 ml aceton. Faststoffet separeres ved filtrering, vaskes med 2 x 2 ml aceton. Man oppnår 240 mg 2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin-(+)-6-oksyd-metansulfonat i form av et hvitt faststoff som smelter ved 230°C (klebrig smelte).

Analyse for $C_{12}H_{13}F_3N_2O_4S_3$:

Beregnet:	C 35,82	H 3,26	F 14,16	N 6,96	O 15,9	S 23,9
Funnet:	C 35,7	H 3,3	F 13,8	N 6,9		S 24,0

Eksempel 15

Man arbeider som i eksempel 4, men går ut fra 1 g 2-imino-9-trifluormetyl-5,6-dihydro-2H,4H-tiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzotiazepin og 2,2 g 3-klorperbenzosyre med renhet 80% i 20 ml diklormetan. Man oppnår på denne måte 789 mg 2-imino-9-trifluormetyl-5,6-dihydro-2H,4H-tiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzotiazepin-6,6-dioksyd-metansulfonat i form av et hvitt pulver som smelter ved en temperatur over 260°C.

Analyse for $C_{12}H_{13}F_3N_2O_5S_3$:

Beregnet:	C 34,45	H 3,13	F 13,62	N 6,69	S 22,99
Funnet:	C 34,16	H 3,17	F 13,56	N 6,75	S 23,23

Eksempel 16

Man arbeider som i eksempel, men benytter 6,3 g brom i 20 ml eddiksyre, 9 g 8-trifluor-2,3,4,5-tetrahydro-[1,5]benzotiazepin.trifluoracetat, 8,3 g kaliumtiocyanat og 90 ml eddiksyre. Det oppnådde produkt (6,96 g) kromatograferes under et nitrogentrykk på 150 kPa på 90 g silikagel 20-45 μm i en kolonne med diameter 3 cm, idet det elueres med etylacetat:cykloheksan i volumforholdet 50:50. Man oppløser 4,4 g oppnådd produkt (av de til sammen oppnådde 5,7 g) i 80 ml etanol, hvor til det er satt 1,5 ml metansulfonsyre. Man oppnår på denne måte 5 g 2-imino-9-trifluormetyl-5,6-dihydro-

2H,4H-tiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzotiazepin.metansulfonat i form av et hvitt faststoff som smelter ved en temperatur over 260°C.

Analyse for $C_{12}H_{13}F_3N_2O_3S_3$:

Beregnet:	C 37,3	H 3,39	F 14,75	N 7,25	O 12,42	S 24,89
Funnet:	C 37,4	H 3,0	F 14,7	N 7,3		S 23,5

8-trifluormetyl-2,3,4,5-tetrahydro[1,4]benzotiazepin.trifluoracetat kan fremstilles på følgende måte:

Til en oppløsning av 13 g tert-butyl-8-trifluormetyl-2,3,4,5-tetrahydro[1,5]benzotiazepin-5-karboksylat i 30 ml diklormetan settes en oppløsning av 15 ml trifluoreddiksyre. Blandingen omrøres i 1 time ved en temperatur nær 20°C og konsentreres så til tørr tilstand ved 2 kPa. Det oppnådde produkt oppløses i 60 ml etylacetat og oppløsningen vaskes med 100 ml destillert vann, tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa. Det oppnådde produkt (16,6 g) kromatograferes under et nitrogentrykk på 150 kPa på 160 g silikagel 20-45 µm i en kolonne på 4 cm diameter og elueres med cykloheksan:etylacetat i volumforholdet 75:25. Det oppnådde produkt bringes i suspensjon i petroleter og separeres ved filtrering. Man oppnår 9 g 8-trifluormetyl-2,3,4,5-tetrahydro[1,5]benzotiazepin.trifluoracetat i form av et orangerfarvet faststoff som smelter ved 60°C.

Tert-butyl-8-trifluormetyl-2,3,4,5-tetrahydro[1,5]benzotiazepin-5-karboksylat kan fremstilles på følgende måte:

Til en oppløsning, holdt ved -70°C under argon, av 20 g tert-butyl-4-trifluormetylfenylkarbammat i 250 ml vannfri tetrahydrofuran settes, dråpevis i løpet av 1 time, 102 ml av en 1,5M tert-butyllitiumoppløsning i pentan. Blandingen omrøres i 4 timer ved -20°C, avkjøles til nær -60°C, tilsettes 2,5 g svovel og omrøres så i 45 minutter ved -20°C. Blandingen avkjøles til nær -60°C, tilsettes 15,6 g 1-klor-3-iodpropan og omrøres så i 16 timer ved en temperatur nær 20°C, oppvarmes i 7 timer til tilbakeløp og så til en temperatur nær 20°C i 48 timer. Blandingen hydrolyseres med 200 ml destillert vann og ekstraheres to ganger med til sammen 180 ml etylacetat. De forenede, organiske ekstrakter tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa. Det oppnådde produkt kromatograferes under et nitrogentrykk på 150 kPa på 450 g silikagel 20-45 µm i en kolonne med diameter 6 cm, idet det elueres med cykloheksan:etylacetat i volumforholdet 90:10. Man oppnår på denne måte 13 g tert-butyl-8-trifluormetyl-2,3,4,5-tetrahydro[1,5]benzotiazepin-5-karboksylat i form av en blekgul olje.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, T=300K, δ i ppm, 300 MHz): 1,50 (9H, s, (CH₃)₃), 1,95 (2H, m, CH₂), 3,05 (2H, t, J=6 Hz, SCH₂), 3,70 (2H, t, J=6 Hz, CH₂Cl), 7,60 (1H, dd, J=8 og 2 Hz, CH arom.), 7,75 (1H, d, J=2 Hz, CH arom.), 7,85 (1H, d, J=8 Hz, CH arom.), 8,60 (1H, s, NHCO).

Eksempel 17

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 0,660 g brom i 5 ml eddiksyre, 1 g (R,S)-3-metyl-7-trifluor-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzotiazepin, 0,864 g kaliumtiocyanat og 15 ml eddiksyre. Etter alkalisering med ammoniakk fjernes uoppløselig materiale ved filtrering og skylles med etylacetat. Det oppnådde produkt kromatograferes under et nitrogentrykk på 150 kPa på 40 g silikagel 20-45 μm i en kolonne med diameter 1,5 cm og man eluerer med etylacetat:cykloheksan i volumforholdet 50:50. Man oppløser det oppnådde produkt (730 mg) i 10 ml etanol, hvor til det er satt 0,277 g metansulfonsyre. Etter 16 timers omrøring ved en temperatur nær 20°C, konsentreres oppløsningen til tørr tilstand ved 2 kPa. Det oppnådde produkt tritureres aceton, filtreres, skylles med aceton og så isopropyleter og tørkes i 16 timer i luft under en ventilasjonshette. Man oppnår på denne måte 0,834 g (R,S)-2-imino-5-metyl-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-d][4,1]benzotiazepin.metansulfonat i form av et hvitt faststoff som smelter ved en temperatur over 260°C.

Analyse for C₁₃H₁₅F₃N₂O₃S₃:

Beregnet:	C 38,99	H 3,78	F 14,23	N 7,00	O 11,99	S 24,04
Funnet:	C 39,05	H 3,45	F 13,94	N 7,03		S 24,37

Man oppløser 425 mg (R,S)-2-imino-5-metyl-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-d][4,1]benzotiazepin.metansulfonat i en blanding av 25 ml etanol, 0,5 ml trietylamin og 200 ml n-heptan og injiserer dette på 700 g stasjonær fase CHIRALCEL OJ (20 μm) i en kolonne med diameter 60 mm og lengde 400 mm, idet man eluerer med n-heptan:isopropanol:trietylamin i volumforholdet 90:10:0,1 i en hastighet av 90 ml/min. Man oppnår 150 mg (+)-2-imino-5-metyl-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin i form av et beigeifarvet faststoff som smelter ved 102°C.

$[\alpha]_D^{20} = +105,8^\circ \pm 1,7^\circ$, c = 0,5% metanol.

Analyse for C₁₂H₁₁F₃N₂S₂:

Beregnet:	C 47,36	H 3,64	F 18,73	N 9,20	S 21,07
Funnet:	C 47,59	H 3,24	F 18,44	N 8,99	S 20,92

og 150 mg (-)-2-imino-5-metyl-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de]-[4,1]benzotiazepin i form av et beigefarvet faststoff som smelter ved 102°C.

$[\alpha]_D^{20} = -103,1^\circ \pm 1,6^\circ$, $c = 0,5\%$ metanol.

Analyse for $C_{12}H_{11}F_3N_2S_2$:

Beregnet:	C 47,36	H 3,64	F 18,73	N 9,20	S 21,07
Funnet:	C 47,64	H 3,24	F 18,37	N 8,97	S 20,93

(R,S)-3-metyl-7-trifluormetyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzotiazepin kan fremstilles på følgende måte:

Til en oppløsning av 4,5 g (R,S)-3-metyl-7-trifluormetyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzotiazepin-2-on i 120 ml toluen settes dråpevis 16,5 ml av en 2M-oppløsning av boran-dimetylsulfidkomplekset i toluen og det hele bringes til tilbakeløp i 1½ time. Etter avkjøling til 20°C tas det hele opp i og omrøres i 15 minutter med en mettett natriumhydrogenkarbonatoppløsning og ekstraheres så to ganger med etylacetat. De forenede, organiske ekstrakter tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa. Produktet kromatograferes under et nitrogentrykk på 150 kPa over 55 g silikagel 20-45 µm i en kolonne med diameter 2,5 cm og elueres med cykloheksan:etylacetat i volumforholdet 80:20. Man oppnår på denne måte 2,36 g (R,S)-3-metyl-7-trifluormetyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzotiazepin i form av en farveløs olje som krystalliserer i form av hvite krystaller som smelter ved 62°C.

(R,S)-3-metyl-7-trifluormetyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzotiazepin-2-on kan fremstilles på følgende måte:

En oppløsning av 13,6 g metyl-(R,S)-2-(2-amino-5-trifluormetyl-benzylsulfanyl)propionat, 2 g 4-toluensulfonsyre og 200 ml toluen bringes til tilbakeløp i 48 timer. Etter tilbakevendende til en temperatur nær 20°C, tilsettes en mettett, vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning og man ekstraherer to ganger med etylacetat. De forenede, organiske ekstrakter tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa. Det oppnådde produkt kromatograferes under et nitrogentrykk på 150 kPa over 150 g silikagel 20-45 µm inneholdt i en kolonne med diameter 3,5 cm, idet det elueres med cykloheksan:etylacetat i volumforholdet 50:50 og så med ren etylacetat. Man oppnår på denne måte 4,5 g (R,S)-3-metyl-7-trifluormetyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzotiazepin-2-on i form av et beigefarvet faststoff som smelter ved 220°C.

Metyl-(R,S)-2-(2-amino-5-trifluormetyl-benzylsulfanyl)propionat kan fremstilles på følgende måte:

Til en oppløsning av 17,3 g metyl-(R,S)-2-(2-tert-butoksykarbonylamino-5-trifluormetyl-benzylsulfanyl)propionat og 200 ml diklormetan settes på en gang 20 g trifluoreddiksyre og man omrører det hele i 16 timer ved en temperatur nær 20°C. Etter konsentrering til tørr tilstand ved 2 kPa tas fordampingsresten opp i etylacetat og en mett, vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning. Man reekstraherer den alkaliske fase en gang med etylacetat og de forenede, organiske ekstrakter tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa. Man oppnår på denne måte 13,6 g metyl-(R,S)-2-(2-amino-5-trifluormetyl-benzylsulfanyl)propionat i form av brun olje som benyttes som sådan.

Metyl-(R,S)-2-(2-tert-butoksykarbonylamino-5-trifluormetyl-benzylsulfanyl)propionat kan fremstilles som i eksempel 10, men ved å gå ut fra 15 g tert-butyl-2-metyl-4-trifluormetyl-fenylkarbammat i 210 ml vannfri tetrahydrofuran, 91 ml 1,5M tert-butyllitium i pentan, 1,75 g svovel og 11 g metyl-(R,S)-2-brompropionat. Man oppnår på denne måte 17,3 g metyl-(R,S)-2-(2-tert-butoksykarbonylamino-5-trifluormetyl-benzylsulfanyl)propionat i form av en klar gul olje som benyttes som sådan.

Eksempel 18

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 0,76 g brom i 6 ml eddiksyre, 1,3 g (R,S)-3-karbamoyl-7-trifluormetyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzotiazepin, 0,912 g kaliumtiocyanat og 11 ml eddiksyre. Før alkalisering med ammoniakk fjernes uoppløselig materiale ved filtrering og det hele skylles med etylacetat. Det oppnådde produkt kromatograferes under et nitrogentrykk på 150 kPa over 30 g silikagel 20-45 µm i en kolonne med diameter 2,5 cm, idet det elueres med etylacetat:cykloheksan i volumforholdet 90:10. Det oppnådde produkt i en mengde av 560 mg omkrystalliseres fra 5 ml acetonitril og man isolerer på denne måte 390 mg (R,S)-5-karbamoyl-2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin i form av et hvitt faststoff som smelter ved 114°C.

Analyse for $C_{12}H_{10}F_3N_3OS_2$:

Beregnet:	C 43,43	H 3,02	F 17,1	N 12,61	O 4,80	S 19,24
Funnet:	C 42,83	H 2,79	F 16,68	N 12,3		S 19,01

(R,S)-3-karbamoyl-7-trifluormetyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzotiazepin kan fremstilles på følgende måte:

Man oppløser 3 g metyl-(R,S)-7-trifluormetyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzotiazepin-3-karboksylat i 20 ml av en ca. 5,6M ammoniakopløsning i metanol og omrører det hele ved en temperatur nær 20°C i 16 timer. Mediet konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk og den tørre ekstrakt kromatograferes under et nitrogentrykk på 150 kPa over 35 g silikagel 20-45 µm i en kolonne med diameter 2 cm, hvorefter man eluerer med etylacetat:cykloheksan i volumforholdet 50:50 og så med ren etylacetat. Man oppnår på denne måte 1,3 g (R,S)-3-karbamoyl-7-trifluormetyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzotiazepin i form av en orangerfarvet olje.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, T=300K, δ i ppm, 250 MHz): 3,5 og 3,9 (1H, hver, m, NCH₂), 3,6 og 4,6 (1H hver, d, J=16 Hz, SCH₂), 3,6 (1H, dd, J=4 og 12 Hz, SCH), 6,4 (1H, m, NH), 6,8 (1H, d, J=7 Hz, CH arom.), 7,1 og 7,5 (1H hver, s, CONH₂), 7,28 (1H, d, J=7 Hz, CH arom.), 7,32 (1H, s, CH arom.).

Metyl-(R,S)-7-trifluormetyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzotiazepin-3-karboksylat kan fremstilles på følgende måte:

En blanding av 4,7 g metyl-7-trifluormetyl-1,5-dihydro[4,1]benzotiazepin-3-karboksylat, 15,55 g magnesiumspon og 150 ml metanol bringes til ca. 40°C. Etter at reaksjonen har startet fjernes badet og reaksjonen underholder seg selv under tilbakeløp. Etter ferdig tilbakeløp blir mediet bragt til en temperatur nær 0°C og man tilsetter 270 ml 4M saltsyre. Det uoppløselige materialet fjernes ved filtrering, skylles med diklormetan og filtratet dekanteres. Den organiske ekstrakt tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa. Man oppnår på denne måte 3,07 g metyl-(R,S)-7-trifluormetyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzotiazepin-3-karboksylat i form av en brun olje.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, T=300K, δ i ppm, 250 MHz): mellom 3,6 og 4,1 (7H, m, NCH₂+SCH + ½SCH₂+OCH₃), 4,4 (1H, d, J=16 Hz ½SCH₂), 6,5 (1H, m, NH), 6,8 (1H, d, J=7 Hz, CH arom.), 7,28 (1H, d, J=7 Hz, CH arom.), 7,32 (1H, s, CH arom.)

Metyl-7-trifluormetyl-1,5-dihydro[4,1]benzotiazepin-3-karboksylat kan fremstilles på følgende måte:

Til en oppløsning av 7,05 g metyl-3-dimetylamino-2-(2-tert-butoksykarbonylamino-5-trifluormetyl-benzylsulfanyl)akrylat og 75 ml diklormetan settes langsomt 9,25 g trifluoreddiksyre, hvorefter det hele omrøres i 24 timer ved en temperatur nær 20°C.

Mediet konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa og resten tas opp i 100 ml av en mettet, vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning og det hele ekstraheres en gang med 200 ml etylacetat. Den organiske ekstrakt tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa. Man oppnår på denne måte 6,1 g metyl-7-trifluormetyl-1,5-dihydro[4,1]benzotiazepin-3-karboksylat i form av et orangerfarvet faststoff som smelter ved 260°C.

Metyl-3-dimetylamino-2-(2-tert-butoksykarbonylamino-5-trifluormetyl-benzylsulfanyl)akrylat kan fremstilles på følgende måte:

Til en oppløsning av 11,3 g metyl-(2-tert-butoksykarbonylamino-5-trifluormetyl-benzylsulfanyl)acetat og 230 ml vannfri 1,2-dimetoksyetan helles 15,6 g tert-butyloksybis-(dimetylamino)metan. Mediet bringes til tilbaketilbake i 2 timer og omrøres så i 48 timer ved en temperatur nær 20°C. Derefter hydrolyseres det hele med 150 ml av en mettet, vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning og ekstraheres med 200 ml etylacetat. Den organiske ekstrakt tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa. Resten på 12,1 g kromatograferes under et nitrogentrykk på 150 kPa over 400 g silikagel 20-45 µm i en kolonne med diameter 4,5 cm, idet det elueres med cykloheksan:etylacetat i volumforholdet 80:20. Man oppnår på denne måte 7,05 g metyl-3-dimetylamino-2-(2-tert-butoksykarbonylamino-5-trifluormetyl-benzylsulfanyl)akrylat i form av et kremfarvet faststoff.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, T=300K, δ i ppm, 250 MHz): 1,50 (9H, s, (CH₃)₃), 2,95 (6H, s, N(CH₃)₂), 3,60 (3H, s, OCH₃), 3,80 (2H, s, SCH₂), 7,30 (1H, d, J=2 Hz, CH arom.), 7,50 (1H, dd, J=2 og 7 Hz, CH arom.), 7,65 (1H, s, CH etylenisk), 7,90 (1H, d, J=7 Hz, CH arom.), 8,90 (1H, s, NH).

Eksempel 19

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 0,34 g brom i 3 ml eddiksyre, 0,55 g 3,3-dimetyl-7-trifluormetyl-1,2-dihydro-5H[4,1]benzotiazepin, 0,45 g kaliumtiocyanat og 10 ml eddiksyre. Det oppnådde produkt kromatograferes under et nitrogentrykk på 150 kPa på 40 g silikagel 20-45 µm i en kolonne med diameter 2,5 cm, idet det elueres med etylacetat:cykloheksan i volumforholdet 50:50. Man oppløser det oppnådde produkt i en mengde av 610 mg i 10 ml etanol, hvor til det settes 0,22 g metansulfonsyre. Etter 16 timers omrøring ved en temperatur nær 20°C konsentreres oppløsningen til tørr tilstand under et trykk på 2 kPa. Det oppnådde produkt tritureres i aceton:isopropyleter i volumforholdet 65:35, filtreres, skylles med aceton og så med isopropyleter og tørkes i 16 timer i luft under en ventilhette. Man oppnår på denne måte 0,595 g 5,5-dimetyl-2-

imino-9-trifluormetyl-2H,4H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin.metansulfonat i form av et hvitt faststoff som smelter ved en temperatur over 260°C.

Analyse for $C_{14}H_{17}F_3N_2O_3S_3$:

Beregnet:	C 40,57	H 4,13	F 13,75	N 6,76	O 11,58	S 23,21
Funnet:	C 40,23	H 3,63	F 13,46	N 6,65		S 23,6

3,3-dimetyl-7-trifluormetyl-1,2-dihydro-5H[4,1]benzotiazepin kan fremstilles på følgende måte:

Til en oppløsning av 1,6 g 3,3-dimetyl-7-trifluormetyl-1,5-dihydro[4,1]benzotiazepin-2-on i 80 ml vannfri toluen settes dråpevis 7,3 ml av en 2M oppløsning av komplekset boran-dimetylsulfid i toluen og det hele bringes til tilbakeløp i 1 time. Etter retur til nær 20°C tas mediet opp og omrøres i 30 minutter med en mett, vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning og ekstraheres så to ganger med etylacetat. De organiske ekstrakter forenes, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa. Resten kromatograferes under et nitrogentrykk på 150 kPa over 100 g silikagel 20-45 μm i en kolonne med diameter 2,5 cm, elueres med cykloheksan:etylacetat i volumforholdet 80:20. Man oppnår på denne måte 0,55 g 3,3-dimetyl-7-trifluormetyl-1,2-dihydro-5H[4,1]benzotiazepin i form av hvite krystaller som smelter ved 142°C.

3,3-dimetyl-7-trifluormetyl-1,5-dihydro[4,1]benzotiazepin-2-on kan fremstilles på følgende måte:

I løpet av 72 timer bringer man en oppløsning av 3,9 g 2-(2-amino-5-trifluormetylbenzylsulfanyl)-2-metylpropionsyre og 40 ml xylene til tilbakeløp. Mediet konsentreres derefter til tørr tilstand ved 2 kPa og resten kromatograferes under et nitrogentrykk på 150 kPa over 55 g silikagel 20-45 μm i en kolonne med diameter 2,5 cm, idet det elueres med cykloheksan:etylacetat i volumforholdet 75:25. Det oppnådde produkt tas opp i og behandles med isopropyleter og separeres ved filtrering og skylles så med isopropyleter og tørkes under redusert trykk. Man oppnår på denne måte 1,47 g 3,3-dimetyl-7-trifluormetyl-1,5-dihydro[4,1]benzotiazepin-2-on i form av et kremfarvet faststoff som smelter ved 210°C.

2-(2-amino-5-trifluormetylbenzylsulfanyl)-2-metylpropionsyre kan fremstilles på følgende måte:

Ved en temperatur nær 20°C omrører man i 5 dager en oppløsning av 2,55 g metyl-2-(2-amino-5-trifluormetylbenzylsulfanyl)-2-metylpropionat, 0,59 g kaliumhydroksyd i pastiller og med en renhet på 85%, og 30 ml absolutt etanol. Mediet surgjøres derefter

med 18 ml saltsur isopropanoloppløsning på rundt 5M og mediet konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa. Resten tas opp i etylacetat og det uoppløselige materialet fjernes ved filtrering og skylles med etylacetat. Filtratet konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa og den oppnådde rest kromatograferes under et nitrogentrykk på 150 kPa over 50 g silikagel 20-45 μm i en kolonne med diameter 2 cm, idet det elueres med etylacetat:metanol i volumforholdet 95:5. Man isolerer et produkt som tas opp i petroleter og separeres ved filtrering, skylles med petroleter og tørkes. Man oppnår på denne måte 2,2 g 2-(2-amino-5-trifluormetyl-benzylsulfanyl)-2-metylpropionsyre i form av et kremfarvet faststoff som smelter ved 113°C.

Metyl-2-(2-amino-5-trifluormetyl-benzylsulfanyl)-2-metylpropionat kan fremstilles på følgende måte:

Ved en temperatur nær 20°C omrøres i 72 timer en oppløsning av 9,2 g metyl-2-(2-tert-butoksykarbonylamino-5-trifluormetyl-benzylsulfanyl)-2-metylpropionat, 10,3 g trifluoreddiksyre og 100 ml diklormetan. Mediet konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa og resten tas opp i 250 ml av en mettet, vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning og ekstraheres to ganger med etylacetat. De forenede, organiske ekstrakter tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa og man oppnår en olje som kromatograferes under et nitrogentrykk på 150 kPa over 80 g silikagel 20-45 μm i en kolonne med 3 cm diameter, idet det elueres med cykloheksan:etylacetat i volumforholdet 75:25. Man oppnår på denne måte 5 g metyl-2-(2-amino-5-trifluormetyl-benzylsulfanyl)-2-metylpropionat i form av en gul olje.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, T=300K, δ i ppm, 300 MHz): 1,49 (6H, s, 2CH₃), 3,6 (3H, s, OCH₃), 3,8 (2H, s, SCH₂), 5,6 (2H, s, NH₂), 6,75 (1H, d, J=7 Hz, CH arom.), 7,25 (1H, d, J=7 Hz, CH arom.), 7,35 (1H, s, CH arom.).

Metyl-2-(2-tert-butoksykarbonylamino-5-trifluormetyl-benzylsulfanyl)-2-metylpropionat kan fremstilles som i eksempel 10, men ved å gå ut fra 15 g tert-butyl-2-metyl-4-trifluormetyl-fenylkarbammat i 210 ml vannfri tetrahydrofuran, 91 ml 1,5M tert-butyllitium i pentan, 1,75 g svovel og 11,9 g metyl-2-brom-2-metylpropionat. Man oppnår på denne måte 9,2 g metyl-2-(2-tert-butoksykarbonylamino-5-trifluormetyl-benzylsulfanyl)-2-metylpropionat i form av en farveløs olje.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, T=300K, δ i ppm, 250 MHz): 1,56 (6H, s, 2CH₃), 1,57 (9H, s, (CH₃)₃), 3,6 (3H, s, OCH₃), 4,0 (2H, s, SCH₂), 7,65 (1H, d, J=7 Hz, CH. arom.), 7,75 (2H, m, 2CH arom.), 8,9 (1H, s, NH).

Eksempel 20

Man fremstiller (R,S)-5-hydroksymetyl-2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin på følgende måte:

Til en oppløsning av 2,5 g metyl-(R,S)-2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin-5-karboksylat i 25 ml absolutt etanol, holdt under argon, settes 300 mg natriumtetrahydroborat og man bringer det hele til tilbakeløp i 5 timer. Mediet omrøres derefter i 16 timer ved en temperatur nær 20°C og hydrolyseres så med 50 ml destillert vann og ekstraheres med 50 ml etylacetat. Den organiske ekstrakt tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2 kPa. Den oppnådde olje kromatograferes under et nitrogentrykk på 150 kPa over 30 g silikagel 20-45 µm i en kolonne med diameter 2,5 cm, og man eluerer med cykloheksan:etylacetat i volumforholdet 50:50. Det oppnådde faststoff tas opp med isopropyleter, separeres ved filtrering og tørkes ved 2 kPa. Man oppnår på denne måte 40 mg (R,S)-5-hydroksymetyl-2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin i form av et råfaststoff som smelter ved 167°C.

Analyse for C₁₂H₁₁F₃N₂OS₂:

Beregnet:	C 44,99	H 3,46	F 17,79	N 8,74	O 4,99	S 20,02
Funnet:	C 44,41	H 3,01	F 16,84	N 8,51		S 20,4

Eksempel 21

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 1,66 g brom i 5 ml eddiksyre, 3 g metyl-(R,S)-7-trifluormetyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzotiazepin-3-karboksylat, 2,2 g kaliumtiocyanat og 30 ml eddiksyre. Det oppnådde produkt kromatograferes under et nitrogentrykk på 150 kPa over 80 g silikagel 20-45 µm i en kolonne med diameter 3,5 cm og elueres med etylacetat:cykloheksan i volumforholdet 50:50. Man oppnår på denne måte 2,5 g metyl-(R,S)-2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin-5-karboksyl i form av en olje.

Eksempel 22

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 1,47 g brom i 5 ml eddiksyre, 2 g 7-trifluormetyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzoksazepin, 3 g kaliumtiocyanat og 50 ml eddiksyre. Etter kromatografi over silikagel og eluering med etylacetat:cykloheksan i volumforholdet 50:50 og behandling med metansulfonsyre, oppnås 1,79 g 2-imino-7-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzoksazepin.metansulfonat i form av et hvitaktig faststoff som smelter nær 258°C.

Analyse for $C_{12}H_{13}F_3N_2O_4S_2$:

Beregnet:	C 38,92	H 3,54	F 15,39	N 7,56	O 17,28	S 17,31
Funnet:	C 38,67	H 3,31	F 15,02	N 7,69		S 17,47

7-trifluormetyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzoksazepin kan fremstilles på følgende måte: Til en suspensjon av 2,22 g 7-trifluormetyl-1,5-dihydro-3H-[4,1]benzoksazepin-2-on i 100 ml toluen settes dråpevis, under argon og ved en temperatur nær 20°C, 15 ml av en 2N oppløsning i tetrahydrofuran av komplekset boran-metylsulfid. Reaksjonsblandingen bringes derefter til og holdes ved koketemperatur i 1 time og 45 minutter. Etter avkjøling ned mot 20°C hydrolyseres det hele med 100 ml av en mettet, vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning og ekstraheres med 2 x 100 ml etylacetat. De forenede, organiske faser tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres på en rotasjonsfordamper. Etter triturering av resten i petroleter, oppnås 2 g 7-trifluormetyl-1,2,3,5-tetrahydro-[4,1]benzoksazepin i form av et gulaktig faststoff som smelter mot 85°C.

7-trifluormetyl-1,5-dihydro-3H-[4,1]benzoksazepin-2-on kan fremstilles på følgende måte:

Til en oppløsning av 2,95 g 2-klor-N-(2-hydroksymetyl-4-trifluormetylfenyl)acetamid i 330 ml tetrahydrofuran settes under argon og ved en temperatur nær 5°C, 2,9 g kaliumt-butylat. Etter 1 times omrøring ved denne temperatur, hydrolyseres reaksjonsblandingen med 30 ml av en mettet ammoniumkloridoppløsning og ekstraheres med 150 ml etylacetat. Den organiske fase tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres på en rotasjonsfordamper. Etter triturering av resten i etyleter:petroleter oppnås 2,2 g 7-trifluormetyl-1,5-dihydro-3H-[4,1]benzoksazepin-2-on i form av et hvitt faststoff som smelter mot 183°C.

2-klor-N-(2-hydroksymetyl-4-trifluormetylfenyl)acetamid kan fremstilles på følgende måte:

Til en oppløsning av 5,54 g 2-amino-5-trifluormetylfenylmetanol i 100 ml diklormetan og 6 ml trietylamin settes under argon og ved en temperatur nær 5°C, 2,1 ml kloracetylklorid i oppløsning i 20 ml diklormetan. Reaksjonsmediet omrøres så i 3 timer nær 5°C og så 18 timer ved omgivelsestemperatur. Mediet helles derefter i 100 ml av en mettet natriumhydrogenkarbonatoppløsning og ekstraheres med 200 ml etyleter. Den organiske fase tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres på en rotasjonsfordamper. Etter kromatografi over silikagel og eluering med cykloheksan:etylacetat i volumforholdet 65:35 og triturering av resten i etyleter:petroleter oppnås 4 g 2-klor-N-(2-hydroksy-

metyl-4-trifluormetylphenyl)acetamid i form av et hvitaktig faststoff som smelter mot 92°C.

2-amino-5-trifluormetylphenylmetanol kan fremstilles på følgende måte:

Til en oppløsning av 7,3 g 2-amino-5-trifluormetylbenzoesyre i 250 ml tetrahydrofuran settes, under argon og ved en temperatur nær 5°C, 7,3 g natriumborhydrid og derefter 24 ml klortrimetylsilan. Etter 44 timers omrøring ved omgivelsestemperatur avkjøles reaksjonsmediet til nær 5°C og hydrolyseres med 100 ml destillert vann og ekstraheres to ganger med etyleter, først 400 og så 150 ml. De forenede, organiske faser vaskes med 100 ml av en 1N oppløsning av natriumhydroksyd og tørkes så over magnesiumsulfat og konsentreres på en rotasjonsfordamper. Man oppnår på denne måte 7,9 g 2-amino-5-trifluormetylphenylmetanol i form av et hvitt faststoff som smelter nær 70°C.

2-amino-5-trifluormetylbenzoesyre kan fremstilles i henhold til den metode som er beskrevet av M.L. Carmellino et al. i "Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.", 29(10), 743 (1994).

Medikamentene ifølge oppfinnelsen består av en forbindelse med formel (I) ifølge oppfinnelsen og en kombinasjon av disse produkter, i ren form eller i form av en blanding der den er forbundet med et hvilket som helst annet farmasøytisk kompatibelt produkt, eventuelt inert eller fysiologisk aktivt. Medikamentene ifølge oppfinnelsen kan benyttes oralt, parenteralt, rektalt eller topisk.

Som faste preparater for oral administrering kan man benytte presstabletter, piller, pulvere (gelatinkapsler eller poser) eller granuler. I disse preparater er den aktive bestanddel ifølge oppfinnelsen blandet med ett eller flere inerte fortynningsmidler som stivelse, cellulose, sakkarose, laktose eller silisiumdioksyd, under argon. Preparatene kan også omfatte andre stoffer enn fortynningsmidlene, for eksempel ett eller flere smøremidler som magnesiumstearat eller talkum, et färvestoff, en omhylling (dragéer) eller en ferniss.

Som flytende preparater for oral administrering kan man benytte oppløsninger, suspensjoner emulsjoner, siruper og farmasøytisk akseptable eliksirer inneholdende inerte fortynningsmidler som vann, etanol, glycerol, vegetabiliske oljer eller parafinolje. Disse preparater kan omfatte andre stoffer enn fortynningsmidlene, for eksempel fukté-, smaks-, fortyknings-, aromatiserings- eller stabiliseringsmidler.

De sterile preparater for parenteral administrering kan fortrinnsvis være vandige eller ikke-vandige oppløsninger, suspensjoner eller emulsjoner. Som oppløsningsmiddel eller bærer kan man benytte vann, propylenglycol, en polyetylenglycol, vegetabiliske oljer og særlig olivenolje, injiserbare, organiske estere som etyloleat eller andre hensiktsmessige organiske oppløsningsmidler. Preparatene kan likeledes inneholde adjuvanter og særlig fukte-, isotoniserings-, emulgerings-, dispergerings- og stabiliseringsmidler. Steriliseringen kan skje på flere måter, for eksempel ved aseptisk filtrering, ved innarbeiding av steriliseringsmidler i preparatet, ved bestråling eller ved oppvarming. De kan likeledes fremstilles i form av sterile, faste preparater som kan oppløse på brukstidspunktet i sterilt vann eller et hvilket som helst annet sterilt, injiserbart medium.

Preparater for rektal administrering er suppositorier eller rektalkapsler som i tillegg til den aktive bestanddel inneholder drøyemidler som kakaosmør, semi-syntetiske glycerider eller polyetylenglycoler.

Preparatene for topisk administrering kan for eksempel være kremer, lotioner, kollyrer, kollutorier, nesedråper eller aerosoler.

På det humanterapeutiske området er forbindelsene ifølge oppfinnelsen spesielt brukbare for terapi og/eller prevensjon av konvulsjoner og sykdommer forbundet med glutamatergisk transmisjon. De er spesielt brukbare for terapi og/eller prevensjon av alle ischemier (som fokal eller global ischemi) etter cerebrale vaskulære hendelser som tromboembolisk og hemorragisk slag, en kardial stans, arteriell hypotensjon, kardial, vaskulær eller pulmonær kirurgisk intervensjon eller en alvorlig hypoglycemi, ved behandling av effekter som skyldes en anoksi enten den er perinatal eller konsekutiv enn drukning, et høyt trykk eller cerebrospinale lesjoner, for terapi eller prevensjon av utviklingen av neurodegenerative sykdommer, Huntingtons corea, Alzheimers sykdom og andre demenser, amyotrofisk lateralsklerose eller andre motoneurosykdommer, olivo-pontocerebelløs atrofi og Parkinsons sykdom, vis à vis epileptogenet (epilepsi) og/eller konvulsive manifestasjoner, for behandling av cerebrale eller spinale traumatismer, traumatismer forbundet med degenerering av det indre øret eller retina, tinnitus, angst, depresjon, schizofreni, Tourettes syndrom, hepatisk encefalopati, søvnproblemer, oppmerksomhetssvikt, hormonale tilstandsvanskeligheter (overskudd av sekresjon av HG eller HL, sekresjon av korticosteron), samt som analgetika, anti-inflammatorika, antianorexika, antimigrenika, antiemetika og for å behandle forgiftninger av neurotoksiner samt neurologiske problemer forbundet med virale sykdommer som viral meningitt og encefalitt, AIDS, hundegalskap, meslinger og tetanus.

Forbindelsene kan også benyttes for prevensjon, toleranse og avhengighet av abstinenssymptomer vis à vis medikamenter, alkohol eller inhibering av akkutomani eller avhengighet av opiater, barbiturater, amfetamin og benzodiazepiner. De kan likeledes benyttes ved behandling av defekter forbundet med mitokondriale anomalier som mitokondrial myopati, Lebers syndrom, Wernickes encefalopati, Retts syndrom, homocysteinemi, hyperprolinemi, hydroksybutyr-aminoaciduri, saturnin encefalopati (kronisk blyforgiftning) og sulfittoksydase-defekt.

Dosene avhenger den tilsiktede virkning, behandlingsvarigheten og den benyttede administreringsvei og ligger generelt mellom 10 og 100 mg pr. dag oralt for en voksen person med enhetsdoser fra 5 til 50 mg aktiv bestanddel.

Rent generelt bestemmer legen den egnede posologi som funksjon av alder, vekt og andre faktorer av betydning hos individer som skal behandles.

De følgende eksempler skal illustrere preparater ifølge oppfinnelsen:

Eksempel A

Man fremstiller på i og for seg kjent måte gelpiller med doser på 50 mg av den aktive bestanddel og med følgende sammensetning:

Aktiv bestanddel med formel (I)	50 mg
Cellulose	18 mg
Lactose	55 mg
Kolloidalt silisiumdioksyd	1 mg
Natriumkarboksymetylstivelse	10 mg
Talkum	10 mg
Magnesiumstearat	1 mg

Eksempel B

Man fremstiller på i og for seg kjent måte presspiller med doser på 50 mg av den aktive bestanddel og med følgende sammensetning:

Aktiv bestanddel med formel (I)	50 mg
Lactose	104 mg
Cellulose	40 mg
Polyvidon	10 mg
Natriumkarboksymetylstivelse	22 mg
Talkum	10 mg
Magnesiumstearat	2 mg
Kolloid silisiumdioksyd	2 mg
Hydroksymetylcellulose:glycerol:titan- oksyd 72:3,5:24,5 q.s. 1 hudbelagt pille på 245 mg	

Eksempel C

Man fremstiller en injiserbar oppløsning inneholdende 10 mg aktivt produkt med følgende sammensetning:

Aktiv bestanddel med formel (I)	10 mg
Benzosyre	80 mg
Benzylalkohol	0,06 ml
Natriumbenzoat	80 mg
95 %-ig etanol	0,4 ml
Natriumhydroksyd	24 mg
Propylenglycol	1,6 ml
Vann	q.s. ad 4 ml

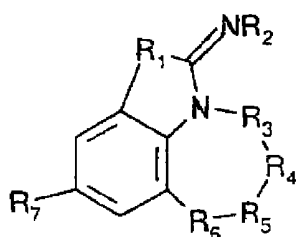
P a t e n t k r a v

1.

Forbindelser, k a r a k t e r i s e r t v e d f o r m e l e n :

5

10



(I)

der

15 R₁ betyr et svovelatom,R₂ betyr et hydrogenatom,

20 -R₃-R₄-R₅-R₆- betyr en kjede med formelen -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH(R₈)-, -CH₂-CH₂-CH₂-S-, -CH₂-CH₂-CH₂-SO-, -CH₂-CH₂-CH₂-SO₂-, -CH₂-CH₂-S-CH₂-, -CH₂-CH₂-SO-CH₂-, -CH₂-CH₂-SO₂-CH₂-, -CH₂-C(alk)(alk')-S-CH₂-, -CH₂-CH(R₁₀)-S-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-N(R₉)-CH₂- eller -CH₂-CO-N(R₉)-CH₂-,

25 R₇ betyr en polyfluoralkyl- eller polyfluoralkoksyrest,R₈ betyr en hydroksyrest,R₉ betyr et hydrogenatom eller en benzylrest,

30

R₁₀ betyr en alkyl-, -CH₂OH-, -COOalk-, -COOH- eller CONH₂-rest,

alk betyr en alkylrest,

35 alk' betyr en alkylrest,

idet alkylrester og –deler i disse definisjoner inneholder 1 til 6 karbonatomer i rett eller forgrenet kjede,

og når de omfatter ett eller flere asymmetriske sentra, deres isomerer, racemater og enantiomerer samt deres salter med en mineral- eller organisk syre.

2.

Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at R_7 betyr en trifluormetoksy- eller trifluormetylrest og, når den omfatter en eller flere asymmetriske sentra, deres isomerer, racemater, enantiomerer og deres salter med en mineral- eller organisk syre.

3.

Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at R_1 betyr et svovelatom, R_2 betyr et hydrogenatom, $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ betyr en kjede med formelen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{S}-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$ eller $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$, R_7 betyr en trifluormetyl- eller trifluormetoksyrest, R_8 betyr en hydroksyrest, R_9 betyr et hydrogenatom eller en alkyl- eller benzylrest, R_{10} betyr en alkyl-, $-\text{CH}_2\text{OH}-$, $\text{COOalk}-$, eller CONH_2 -rest, alk betyr en alkylrest og alk' betyr en alkylrest, og når de omfatter ett eller flere asymmetriske sentra, deres isomerer, racemater og enantiomerer samt deres salter med en mineral- eller organisk syre.

25

4.

Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at de er valgt blant:

- 30 - 2-imino-9-trifluormetoksy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-tiazolo[5,4,3-jk][1]benzazepin-7-ol,
 - 2-imino-9-trifluormetoksy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-tiazolo[5,4,3-jk][1]benzazepin,
 - 2-imino-9-trifluormetyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-tiazolo[5,4,3-jk][1]benzazepin,
 - 2-imino-9-trifluormetoksy-5,6-dihydro-2H,4H-tiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzotiazepin-7,7-dioksyd,
 35 - 2-imino-9-trifluormetoksy-5,6-dihydro-2H,4H-tiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzotiazepin-7-
 oksyd,
 - 2-imino-9-trifluormetoksy-5,6-dihydro-2H,4H-tiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzotiazepin,

- 6-benzyl-2-imino-9-trifluormetoksy-6,7-dihydro-4H-tiazolo[3,4,5-kj][1,4]benzotiazepin-5-on,
- 6-benzyl-2-imino-9-trifluormetoksy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-tiazolo[3,4,5-kj][1,4]-benzotiazepin,
- 5 - 2-imino-9-trifluormetoksy-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin,
- 2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin,
- 2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin-6,6-dioksyd,
- 2-imino-9-trifluormetyl-5,6-dihydro-2H,4H-tiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzotiazepin-7-
- 10 oksyd,
- 2-imino-9-trifluormetyl-5,6-dihydro-2H,4H-tiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzotiazepin-6,6-dioksyd,
- 2-imino-9-trifluormetyl-5,6-dihydro-2H,4H-tiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzotiazepin,
- 2-imino-9-trifluormetyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-tiazolo[5,4,3-jk][1]benzazepin-7-ol,
- 15 - 2-imino-9-trifluormetoksy-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin-6,6-dioksyd,
- 2-imino-9-trifluormetoksy-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzodiazepin-6-oksyd,
- 6-benzyl-2-imino-9-trifluormetyl-6,7-dihydro-4H-tiazolo[3,4,5-kj][1,4]benzodiazepin-
- 20 5-on,
- 6-benzyl-2-imono-9-trifluormetyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-tiazolo [3,4,5-kj][1,4]benzodiazepin,
- 2-imino-5-metyl-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin,
- 25 - 5-karbamoyl-2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin,
- 5,5-dimetyl-2-imino-9-trifluormetyl-2H,4H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin,
- 5-hydroksymetyl-2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]-benzotiazepin,
- 30 og når de omfatter ett eller flere asymmetriske sentra, deres isomerer, racemater og enantiomerer samt deres salter med en mineral- eller organisk syre.

5.

Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d at de er valgt blant:

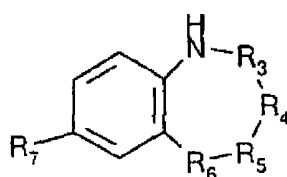
- 2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin-(R,S)-
6-oksyd,
 - 2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin-(+)-6-
oksyd,
 - 2-imino-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzotiazepin-(-)-6-
oksyd,
 - 2-imino-5-metyl-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzo-
tiazepin-(R,S),
 - (+)-2-imino-5-metyl-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzo-
tiazepin,
 - (-)-2-imino-5-metyl-9-trifluormetyl-4,5-dihydro-2H,7H-tiazolo[3,4,5-de][4,1]benzo-
tiazepin
- og deres salter med en mineral- eller organisk syre.

6.

Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel (I) ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at man:

- a) for fremstilling av forbindelser der R_1 betyr et svovel- eller seleniumatom, R_2
betyr et hydrogenatom, $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ betyr en kjede med formelen $-CH_2-CH_2-CH_2-$
 CH_2- , $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(R_8)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-S-$, $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$,
- $-CH_2-C(alk)(alk')-S-CH_2$, $-CH_2-CH(R_{10})-S-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$,
- $-CH_2-CH_2-N(R_9)-CH_2-$ eller $-CH_2-CO-N(R_9)-CH_2-$, R_8 betyr en hydroksyrest, R_9 betyr
et hydrogenatom eller en alkyl- eller benzylrest, R_{10} betyr en alkyl-, COOalk- eller
CONH₂-rest, alk betyr en alkylrest, alk' betyr en alkylrest, omsetter et alkalimetall-
tiocyanat eller et alkalimetallselenocyanat med en forbindelse med formelen:



(II)

35

- der R_7 har den samme betydning som i krav 1 og $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ betyr en kjede med formelen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$ eller $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$, R_8 betyr en hydroksyrest, R_9 betyr et hydrogenatom eller en alkyl- eller benzylrest, R_{10} betyr en alkyl-, COOalk- eller CONH_2 -rest, alk betyr en alkylrest og alk' betyr en alkylrest, isoleres produktet og eventuelt omdanner det til et salt;
- 10 b) for fremstilling av forbindelser med formel (I) der R_2 betyr et hydrogenatom, $-R_3-R_4-R_5-R_6$ betyr en kjede med formelen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-\text{CH}_2-$ eller $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-$ og R_8 betyr en hydroksyrest, reduserer en tilsvarende forbindelse med formel (I) der R_2 betyr et hydrogenatom og $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ betyr en kjede med formelen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$, isolerer produktet og eventuelt omdanner det til salt;
- 15 c) for fremstilling av forbindelser med formel (I) der R_2 betyr et hydrogenatom og $-R_3-R_4-R_5-R_6$ betyr en kjede med formelen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$, oksyderer en tilsvarende forbindelse med formel (I) der kjeden $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ betyr en kjede med formelen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$ eller $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$, isolerer produktet og eventuelt omdanner det til salt; eller
- 20 d) for fremstilling av forbindelser med formel (I) der R_2 betyr et hydrogenatom, $-R_3-R_4-R_5-R_6$ betyr en kjede med formelen $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ der R_{10} betyr en $-\text{COOH}$ -rest, hydrolyserer en tilsvarende forbindelse med formel (I) der R_2 betyr et hydrogenatom eller en alkylrest, $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ betyr en kjede med formelen $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$, der R_{10} betyr en $-\text{COOalk}$ -rest, isolerer produktet og eventuelt omdanner det til salt.

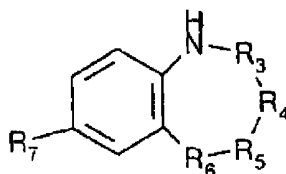
7.

- 30 Medikamenter, karakterisert ved at de som aktiv bestanddel inneholder minst en forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av en slik forbindelse med en mineral- eller organisk syre.

8.

Forbindelser, karakterisert ved formelen:

5



(II)

- 10 der -R₃-R₄-R₅-R₆- betyr en kjede med formelen -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-
 CH(R₈)-, -CH₂-CH₂-CH₂-S-, -CH₂-CH₂-S-CH₂-, -CH₂-C(alk)(alk')-S-CH₂-, -CH₂-
 CH(R₁₀)-S-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-N(R₉)-CH₂- eller -CH₂-CO-N(R₉)-
 15 CH₂-, R₇ betyr en polyfluoralkyl- eller polyfluoralkoksyrest, R₈ betyr en hydroksyrest,
 R₉ betyr et hydrogenatom eller en alkyl- eller benzylrest, R₁₀ betyr en alkyl-, COOalk-
 eller CONH₂-rest, alk betyr en alkylrest og alk' betyr en alkylrest, idet alkylrester og -
 deler i disse definisjoner inneholder 1 til 6 karbonatomer i rett eller forgrenet kjede.