

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 820839 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 820839

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 11.03.1982

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 11.03.1982

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 13.09.1982

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

12.03.1981 HU 620/81

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • EGYT Gyogyszervegyeszeti Gyar, 30-38, Kereszturi ut Budapest, Hungary, UNKARI, (HU)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

- 1 • Körösi, Jenő**, Hungary, UNKARI, (HU)
- 2 • Lang, Tibor**, Hungary, UNKARI, (HU)
- 3 • Andrasi, Ferenc**, Hungary, UNKARI, (HU)
- 4 • Szekely, Jozsef**, TOWN UNKNOWN, UNKARI, (HU)
- 5 • Hamori, Tamas**, Hungary, UNKARI, (HU)
- 6 • Balogh, Tibor**, Hungary, UNKARI, (HU)
- 7 • Ila, Lajos**, TOWN UNKNOWN, UNKARI, (HU)
- 8 • Goldschmidt nee Horvath, Katalin**, Hungary, UNKARI, (HU)
- 9 • Sineger, Eleonora**, TOWN UNKNOWN, UNKARI, (HU)
- 10 • Moravcsik, Imre**, TOWN UNKNOWN, UNKARI, (HU)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Uusia 3,4-dihydro-5H-2,3- bentsodiatsepiini johdannaisia ja menetelmä niiden valmistamiseksi.

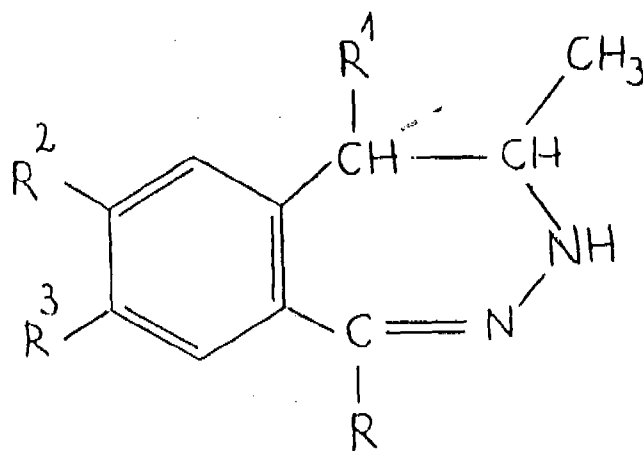
Nya 3,4-dihydro-5H-2,3-benzo- diazepinderivat och förfarande för deras framställning.

Uusia 3,4-dihydro-5H-2,3-bentsodiatsepiini-johdannaisia
ja menetelmä niiden valmistamiseksi

Keksintö koskee uusia 3,4-dihydro-5H-2,3-bentso-
diatsepiini-johdannaisia, menetelmää niiden valmistamiseksi
sekä niitä sisältäviä farmaseuttisia yhdistelmiä.

On tunnettua, että 1-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-ase-
tyyli-4-metyyli-5-etyyli-7,8-dimetoksi-3,4-dihydro-5H-2,3-
bentsodiatsepiinia voidaan valmistaa hydraamalla katalyyt-
tisesti vastaavaa 4-metylideenijohdannaista [*Acta Chim.*
(Budapest) 83, 115 (1974)]. Kolmea muutakin yhdistettä on
valmistettu antamalla vastaavien bromialkyylibentsofenoni-
johdannaisten reagoida hydratsiinin ja 2-hydroksietyyli-
hydratsiinin kanssa [*Rec. Trav. Chim.* 84, 663 (1965)].
Selostuksen kohteina on ollut eräitä muitakin 3,4-dihydro-
5H-2,3-bentsodiatsepiini-johdannaisia, joiden 1-asema on
substituimaton. [*Chem. Ber.* 95, 2012 (1962); *Synthesis*
1973, 159 ja 1977, 1; *Helv. Chim. Acta* 59, 2786 (1976)].
Keksinnön mukaiset uudet yhdisteet ovat erilaisia kuin
edellä mainitut tunnetut johdannaiset.

Tämän keksinnön erikoispiirteen mukaisesti vara-
taan uudet 3,4-dihydro-5H-2,3-bentsodiatsepiini-johdannai-
set, jotka ovat yleiskaavan (I) mukaisia, ja niiden farma-
seuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat,



jossa

R merkitsee fenyyyliryhmää, jossa on valinnaisesti yksi tai kaksi substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni, hydroksi, C_{1-4} -alkoksi ja bentsyyli-

5

oksi; furyyli- tai tienyyyliryhmää,

R^1 merkitsee vetyatomia tai C_{1-4} -alkyyyliryhmää,

R^2 ja R^3 merkitsevät kumpikin vetyatomia, C_{1-4} -alkoksi-, C_{4-7} -sykloalkoksi- tai bentsyylioksiryhmää.

10

Patenttiselityksessä ja patenttivaatimuksissa käytetyn termin "halogeeniatomi" piiriin sisältyvät kaikki neljä halogeeniatomia, kuten fluori, kloori, borimi ja jodi, ja ensisijaisesti se merkitsee klooria. Termi " C_{1-4} -alkoksi" merkitsee suoraketjuisia tai sivuketjuisia alkoksiryhmiä, joissa on 1 - 4 hiiliatomia (esim. metoksia, etoksia,

15

n-propoksia, isopropoksia ym.). Termi " C_{1-4} -alkyyli" kattaa suoraketjuiset ja sivuketjuiset tyydyttyneet alifaattiset hiilibetyryhmät, joissa on 1 - 4 hiiliatomia (esimerkkeinä metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, ym.). C_{4-7} -sykloalkoksiryhmistä mainittakoon esim. syklopropyylioksi-,

20

syklobutyylioksi-, syklopentyylioksi-, sykloheksyylioksiryhmät.

25

R^1 merkitsee lähinnä vetyatomia, metyyli- tai etyyli-ryhmää. R^2 ja R^3 ovat lähinnä C_{1-4} -alkoksiryhmiä, erityisesti metoksiryhmiä. Substituentit R^2 ja R^3 voivat olla samoja tai erilaisia.

R merkitsee lähinnä fenyyyliryhmää, jossa on yksi tai kaksi halogeeni- ja/tai C_{1-4} -alkoksisubstituenttia, ja se merkitsee erityisesti 3-kloorifenyyli- tai 3,4-dimetoksi-fenyyli-ryhmää.

30

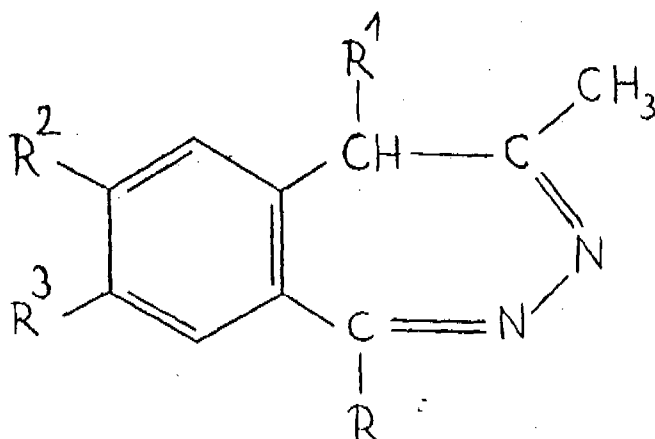
Ensisijaisia yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden edustajia ovat esimerkeissä selostetut yhdisteet.

Erityisen ensisijainen yleiskaavan (I) mukaisia uusia yhdisteitä edustava yhdiste on 1-(3-kloorifenyyli)-4-metyyli-7,8-dimetoksi-3,4-dihydro-5H-2,3-bentsodiatsepiini ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

35

Yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan muodostaa epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa, joita yleisesti on käytetty tähän tarkoitukseen, esim. klooribetyhapon, bromivetyhapon, rikkihapon, fosforihapon, perkloorihapon, maleiinihapon, fumaarihapon, meripihkahapon, p-tolueenisulfonihapon, maitohapon, ym. happojen kanssa.

Tämän keksinnön muun erikoispiirteen mukaisesti varataan edelleen menetelmä yleiskaavan (I) mukaisten uusien 3,4-dihydro-5H-2,3-bentsodiatsepiinijohdannaisien ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että menetelmässä pelkistetään 5H-2,3-bentsodiatsepiini-johdannainen, jonka yleiskaava (II) on



/II/

jossa

R:llä, R¹:llä, R²:lla ja R³:lla on edellä määritellyt merkitykset, sopivassa liuottimessa epäorgaanisella tai orgaanisella hydridillä ja/tai metallihydridi-kompleksilla, ja, haluttaessa, näin saatu yleiskaavan (I) mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi, tai yleiskaavan (I) mukainen vapaa emäs vapautetaan suolastaan, tai yleiskaavan (I) mukaisen, 3,4-dihydro-5H-2,3-bentsodiatsepiini-johdannaisen suola muutetaan toiseksi happoadditiosuolaksi.

On keksitty, yllättäen, että yleiskaavan (I) mukais-

ten uusien yhdisteiden biologiset vaikutukset ylittävät merkittävästi 5H-2,3-bentsodiatsepiini-johdannaisen /tofizopam'in, 1-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-metyyli-5-etyyli-7,8-dimetoksi-5H-2,3-bentsodiatsepiinin, unkarilainen patenttiselitys n:o 155,572⁷ vaikutukset.

Yleiskaavan (II) mukaisten yhdisteiden selektiivinen pelkistys voidaan suorittaa tunnetuilla hydrideilla ja metallihydridi-kompeksilla. Tähän tarkoitukseen käytetään lähinnä seuraavia pelkistysaineita: natriumhydridiä, litiumhydridiä, kalsiumhydridiä, diboraania, silaania, dietyyli-silaania, litiumaluminiumhydridiä, kaliumboorihydridiä, natriumboorihydridiä, natriumboorihydridi-aluminiumkloridia, natriumdihydro-bis-(2-metoksi-etoksi)-aluminaattia, natriumsyaaniboorihydridiä, litium-trimetoksi-aluminiumhydridiä, natriumboorihydridi-trietyylioksoniumfluoriboraattia tai natriumasyylioksi-boorihydridiä.

Pelkistys suoritetaan lähinnä liuottimessa tai liuotinseoksessa. Tähän tarkoitukseen käytetään lähinnä seuraavia liuottimia: vettä, eettereitä, alkoholeja, primäärisiä amiineja, aromaattisia hiilivetyjä, kloorattuja alifaattisia hiilivetyjä, alifaattisia karboskyylihappoja, pyridiiniä.

Todellisuudessa käytettävä reaktioväliaine riippuu pelkistysaineesta. Pelkistys on suositeltavinta suorittaa liuottimessa tai liuotinseoksessa, joka ei reagoi (tai reagoi ainoastaan hyvin hitaasti) käytettävän hydridin tai metallihydridi-kompleksin kanssa.

Reaktiolämpötila vaihtelee välillä noin 10°C - 100°C. Pelkistysainetta käytetään lähinnä 50 - 300 % ylimäärin.

Näin saadut yleiskaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa, haluttaessa, tunnetulla tavalla happoadditiosuoloiksi. Suolan muodostamista voidaan käyttää myös yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden puhdistamiseksi. Tässä tapauksessa yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden muodostettavat suolat valmistetaan lähinnä tiosyaanihapon, p-tolueenisulfonihapon tai perkloorihapon kanssa, ja yleiskaavan (I)

mukaiset emäkset voidaan vapauttaa näistä suoloista sopival-
la vahvalla emäksellä (esim. alkalihydroksidilla, alkali-
karbonaatilla, jne.) ja, haluttaessa, muuttaa jälleen muiksi
happoadditiosuoloiksi.

5 Yleiskaavan (II) mukaiset lähtöaineet ovat tun-
nettuja yhdisteitä tai niitä voidaan valmistaa kirjalli-
suudessa selostetuin menetelmin [Unkarilainen patenttiseli-
tys n:o 155,572; julkistettu unkarilainen patenttihakemus
n:o T/21372; Chem. Ber. 107, 3883 (1974)].

10 Farmakologisten tutkimusten tulosten perusteella
keksinnön uusilla 3,4-dihydro-5H-2,3-bentsodiatsepiini-
johdannaisilla on merkittäviä keskushermostoon kohdistuvia
vaikutuksia (esim. spontaanista motorista aktiivisuutta
vähentävä, kivuntunnetta turruttava, narkoosia tehostava
15 vaikutus, ym. vaikutuksia).

Keksinnön uusien yhdisteiden farmaseuttiset vaiku-
tukset on koottu seuraaviin taulukoihin. Muutamien
yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden edustajien vaikutukset
koe-eläinten yleiseen käyttäytymiseen - samoin kuin nar-
20 koosia tehostavaa vaikutusta käsittelevät arvot - on esi-
tetty taulukossa 1.

Taulukko 1

Yhdiste (Esimerkin numero)	Yleinen käyttäytyminen (Annostus: 100 mg/kg i.p., hiirille)	Narkoosia tehostava vaikutus		
		mg/kg p.o.	lisäys (%)	suhteellinen aktiivisuus
25 tofizopam	SMA:n heikentymistä	25	81	1,0
		50	114	1,0
3.	SMA:n voimakasta heikentymistä	25	294	3,63
		50	825	7,24
30 9.	SMA:n voimakasta heikentymistä	50	327	2,87
10.	-	50	283	2,48
11.	SMA:n heikentymistä	50	260	2,28
12.	SMA:n voimakasta heikentymistä	50	382	3,35
35 15.	SMA:n heikentymistä	50	131	1,15

	Yhdiste (Esimerkin numero)	Yleinen käyttäytyminen (Annostus: 100 mg/kg i.p., hiirille)	Narkoosia tehostava vaikutus mg/kg p.o. lisäys (%)	suhteellinen aktiivisuus	
5	16.	ei oireita	50	315	2,76
	17.	ei oireita	50	600	5,26
	18.	ei oireita	50	440	3,86
	19.	SMA:n heikentymistä	50	122	1,07
	20.	SMA:n heikentymistä	50	300	2,63
	21.	SMA:n heikentymistä	50	280	2,46
10					

tofizopam: 1-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-metyyli-5-etyyli-
7,8-dimetoksi-5H-2,3-bentsodiatsepiini

15 SMA = spontaaninen motorinen aktiivisuus.

Huomautus: Narkoosia voimistavaa vaikutusta tutkittiin hiirillä. Yhdisteitä annettiin suun kautta annoksin 25 ja 50 mg/kg. 30 minuuttia myöhemmin eläimiin ruiskutettiin laskimonsisäisesti 50 mg/kg natriumheksobarbitaalia. 20 Laskettiin narkoosi-ajan prosentuaalinen pidentyminen verrattuna kontrolliryhmällä todettuun arvoon, jota oli käsitelty ainoastaan natriumheksobarbitaalilla. Tofizopam'ia käytettiin vertailuaineena.

25 "Fighting mice"-kokeessa saadut arvot on koottu taulukkoon 2.

Taulukko 2

Yhdiste (Esimerkin numero)		Annostus (mg/kg, p.o.)	"Fighting mice"-koe Ehkäisy (%)	Suhteellinen aktiivisuus
30	Tofizopam	25	37	1,0
		50	59	1,0
		100	90	1,0
	3.	25	64	1,73
		50	100	1,70
35	12.	50	73	1,24
	16.	100	90	1,00
	20.	100	90	1,00

Huomautus: Rauhoittavaa vaikutusta tutkittiin Tedeschi'n ym:n menetelmän mukaisesti "Fighting mice"-test, J. Pharm. Exp. Ther. 25, 28 (1959)7. Eräillä yleiskaavan (I) mukaisista yhdisteistä (esim. johdannaisilla, jotka on valmistettu

5 esimerkkien 1, 13, 14 ja 15 mukaisesti) on rauhoittavien ominaisuuksiensa lisäksi kivun tunnetta turruttava vaikutus, joka on samaa suuruusluokkaa kuin Amidazophen'in Fed. Proc. 18, 412 (1959)7.

10 Edellä esitettyjen taulukkojen arvot osoittavat selvästi, että keksinnön mukaisilla uusilla yhdisteillä on edullisia biologisia ominaisuuksia, jotka ovat paremmat kuin tofizopam'in ominaisuudet.

15 Tämän keksinnön muun erikoispiirteen mukaisesti varataan edelleen uudet farmaseuttiset yhdistelmät, jotka sisältävät aktiivisena aineosana ainakin yhtä yleiskaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa tavanomaisen neutraalin, myrkyttömän, kiinteän tai nestemäisen kantajan ja/tai lisäaineen yhteydessä.

20 Farmaseuttiset yhdistelmät voidaan formuloida kiinteiksi (kuten tableteiksi, pinnoitetuiksi tableteiksi, kapseleiksi jne.) tai nestemäisiksi muodoiksi (kuten liuoksiksi, suspensioiksi, emulsioiksi jne.). Kantajat voivat olla sellaisia, joita yleisesti lääkkeenvalmistuksessa käytetään

25 (esim. tärkkelys, magnesiumstearaatti, magnesiumkarbonaatti, talkki, steariini, gelatiini, maitosokeri, selluloosa, kalsiumkarbonaatti, polyvinyylipyrrolidoni, vesi, polyalkyleeniglykoli jne.). Yhdistelmät voivat sisältää myös sopivia lisäaineita (esim. suspendointi-, emulgointi-, stabi-

30 lointiaineita, puskureita jne.) ja terapeuttisesti arvokkaita muita aineita.

Yhdistelmiä voidaan antaa suun kautta, parenteraalisesti tai peräaukon kautta annettavien valmisteiden muodossa.

35 Farmaseuttisia yhdistelmiä voidaan valmistaa menetelmin, joita sovelletaan yleisesti lääkeaineteollisuudessa.

Keksintöä valaistaan yksityiskohtaisesti seuraavien keksintöä rajoittamattomien esimerkkien avulla. Yhdisteet identifioitiin alkuaineanalyysin (maksimipoikkeamat laske-
 5 tuista arvoista: $\pm 3\%$) ja IR:n, $^1\text{H-NMR}$:n ja/tai massaspektro-
 skopian avulla. IR- ja $^1\text{H-NMR}$ -spektrit osoittavat, että
 muodostettaessa yleiskaavan (I) mukaisista yhdisteistä suolo-
 ja, protoni on sitoutunut N-3-atomiin.

Esimerkki 1

1- (3,4-dimetoksisfenyyli)-4-metyyli-5-etyyli-7,8-
 10 dimetoksi-3,4-dihydro-5H-2,3-bentsodiatsepiini-hydrokloridin
 valmistus

Seosta, jossa on 100 g (0,26 moolia) 1-(3,4-dimetok-
 sifenyyli)-4-metyyli-5-etyyli-7,8-dimetoksi-5H-2,3-bentso-
 diatsepiinia, 30 g (0,8 moolia) natriumboorihydridiä ja
 15 150 ml pyridiiniä, sekoitetaan vesihauteessa 5 l:n pyöreäpoh-
 jaisessa pullossa. Saadaan liuosta, jossa on ainoastaan
 vähäinen määrä kiinteätä natriumbromidia. Sitten lämmittä-
 minen lopetetaan ja liuokseen lisätään tiputtamalla 150 ml
 vettä. Tapahtuu voimakasta kaasun (vedyn) kehittymistä, ja
 20 sisälämpötila alenee 60°C :seen. Sen jälkeen reaktioseok-
 seen lisätään 1400 ml vettä, ja sitten siihen lisätään
 tiputtamalla tunnin kuluessa, lämpötilan ollessa välillä
 $8 - 15^\circ\text{C}$, 600 ml kloorivetyhapon vesiliuosta, jossa on
 260 ml väkevää suolahappoa. Kiteytyvää reaktioseosta sekoi-
 25 tetaan edelleen 2 tuntia, sitten suodatetaan, pestään neljä
 kertaa kullakin kerralla 50 ml:lla jääkylmää vettä ja kui-
 vataan. Saadaan 111,34 g (99,4 %) haluttua yhdistettä
 (vaaleankellertävää raakatuotetta, joka hajoaa $218 - 220^\circ$
 C :ssa). Kiteytettynä uudelleen isopropanolista tai vedettö-
 30 mästä etanolista hajaantumispiste kohoaa välille $222 - 224^\circ$
 C . Uudelleen kiteytetyn tuotteen saantoa voidaan parantaa
 lisäämällä seokseen etyyliasetaattia, asetonia tai dietyyli-
 eetteriä.

Kiteytettynä uudelleen vedestä saatu tuote sisältää
 35 3 moolia kidevettä ja se hajoaa samalla tavalla $222 - 224^\circ$
 C :ssa.

Samaa tuotetta voidaan saada samoin saannoin käyttäen lähtöaineena - 5H-2,3-bentsodiatsepiini-emäksen asemesta - sopivin määrin sen hydrokloridia.

Esimerkki 2

5 1-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-metyyli-5-etyyli-7,8-dimetoksi-3,4-dihydro-5H-2,3-bentsodiatsepiinin valmistus

Suspensioon, jossa on 42,1 g (0,1 moolia) 1-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-metyyli-5-etyyli-7,8-dimetoksi-3,4-dihydro-5H-2,3-bentsodiatsepiinihydrokloridia 400 ml:ssa

10 vettä (tai mainitun yhdisteen kuumaan vesiliuokseen) lisätään pienin erin 8 g kaliumkarbonaattia. Haluttu yhdiste erotettuu kiteinä, jotka sisältävät 1 moolin kidevettä. Tuote suodatetaan erilleen, pestään kloridittomaksi viisi kertaa kullakin kerralla 15 ml:lla vettä ja kuivataan.

15 Saadaan 34 g (85 %) haluttua yhdistettä. Valkea raakatuote kutistuu 75°C:sta alkaen, välillä 10g - 115°C siitä muodostuu kuplaista koagulaattia.

Yhdisteen uusintakiteytys alkoholeista (esim. metanolista, kuivasta etanolista, isopropanolista) suoritetaan lähinnä sen jälkeen kun siitä on poistettu kidevesi.

20 Tällä tavalla saadaan puhdasta yhdistettä ($C_{22}H_{28}N_2O_4$), joka sulaa 120 - 122°C:ssa.

Sen sijaan, että käytettäisiin kaliumkarbonaattia, emäs voidaan vapauttaa myös natriumkarbonaatilla, natriumvetykarbonaatilla tai ammoniumhydroksidilla.

25

Edellä mainittua saantoa voidaan lisätä ravistelemalla esimerkin 1 yhdisteen liuosta kloroformissa tai metyleenikloridissa minkä tahansa edellä lueteltujen epäorgaanisten emästen vesiliuoksen kanssa, tai suorittamalla vapauttaminen metanolissa, etanolissa tai isopropanolissa orgaanisilla emäksillä, esim. trietyyliamiinilla tai pyridiinillä.

30

Esimerkki 3

1-(3-kloorifenyyli)-4-metyyli-7,8-dimetoksi-3,4-dihydro-5H-2,3-bentsodiatsepiinin valmistus

35 750 ml:n pyöreäpohjaiseen pulloon, joka on varustettu

sekoittajalla, tiputussuppilolla ja paluujäähdyttäjällä, pannaan 9,87 g (0,03 moolia) 1-(3-kloorifenyyli)-4-metyyli-7,8-dimetoksi-5H-2,3-bentsodiatsepiinia, 25 ml pyridiiniä ja 4,5 g (0,12 moolia) natriumboorihydridiä, ja reaktio-
 5 seosta sekoitetaan 95 - 100°C:ssa olevalla vesihauteella 4 tuntia. Saadaan kellertävää liuosta, joka sisältää tietyn määrän reagoimatonta natriumboorihydridiä. Siihen tiputetaan 30 minuutin kuluessa jäissä jäähdyttäen ja sekoittaen seos, jossa on 56 ml (0,7 moolia) väkevää suolahappoa ja 110 ml vettä.

Kun edellä mainittua seosta on lisätty 60 ml, liuoksesta alkaa jo erottua sakkaa. Lopuksi se muuttuu kellertäviksi kokkareiksi. Sitten jäähdytys lopetetaan ja seosta sekoitetaan edelleen 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Suuri osa kokkareista, vetelästä sakasta liukenee. Raa-
 15 kaa lopputuotetta saadaan tiputtamalla seokseen 15 minuutin kuluessa 60 ml natriumhydroksidin vesiliuosta, jossa on 20 g (0,5 moolia) natriumhydroksidia. Erottunut tuote on vetelää, mutta se kiinteytyy sekoitettaessa edelleen. Kokkareet murskataan, suodatetaan erilleen, pestään neljä kertaa kullakin kerralla 20 ml:lla vettä, lopuksi kuivataan 50 - 60°C:ssa. Saanto: 9,6 g (96,5 %). Sp.: 116 - 120°C.

Raakatuotetta saadaan samoin suurin saannoin käsittelemällä reaktioseosta - alkaliseksi tekemisen jälkeen - uuttamalla (esim. kloroformilla). Raakatuote kiteytetään

Raakatuote kiteytetään uudelleen 30 ml:sta isopropanolia. Saanto: 8,5 g (85,5 %). Valkea tuote sulaa 121 - 123°C:ssa. Molekyylikaava: $C_{18}H_{19}ClN_2O_2$.

Tuotteen hydrokloridi ($C_{18}H_{19}ClN_2O_2 \cdot HCl$) sulaa 216 - 218°C:ssa (isopropanolista tai isopropanolin ja etyyliasetatin seoksesta kiteytettynä).

Pyridiinin asemesta reaktioväliaineena voidaan käyttää muita liuottimia [esim. metanolia, primäärisiä amiineja, etikkahappoa (esimerkki 6) tai niiden seoksia, jotka on muodostettu metyleenikloridin tai etyleenikloridin kanssa].

Esimerkki 4

1-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-metyyli-5-etyyli-7,8-dimetoksi-3,4-dihydro-5H-2,3-bentsodiatsepiinin valmistus

- 70-prosenttinen bentseeniliuos, jossa on 90 ml
 5 (0,6 moolia) yhdistettä $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, laimennetaan
 90 ml:lla bentseeniä. Näin saatu liuos lisätään, 20 minuut-
 tin kuluessa, sekoittaen, liuokseen, jossa on 114,6 g
 (0,3 moolia) 1-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-metyyli-5-etyyli-
 7,8-dimetoksi-5H-2,3-bentsodiatsepiinia 1500 ml:ssa bent-
 10 seeniä. Sisälämpötila kohoaa 33 - 35°C:een. Sitten reak-
 tioseos lämmitetään kiehuvaaksi, 30 minuutin kuluessa (kaasun
 kehittyminen lakkaa), jäähdytetään uudelleen 20°C:seen, ja
 siihen tiputetaan 450 ml 20-prosenttista natriumhydroksi-
 liuosta (tai, kun kyseessä ovat yhdisteet, joissa on fenoli-
 15 sia hydroksiryhmiä, natriumkarbonaatin vesiliuosta). Saa-
 daan kaksifaasinen vaaleankellertävä seos.

Bentseenifaasi erotetaan, ravistellaan neljä kertaa
 kullakin kerralla 350 ml:n kanssa vettä, kuivataan vedet-
 tömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin.

- 20 Näin saatu jäännös (120 g) kiteytetään uudelleen 100 ml:sta
 metanolia, jolloin saadaan 106,5 g (91,5 %) haluttua
 yhdistettä ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$). Sp.: 118 - 120°C.

Kiteyttämällä uudelleen isopropanolista sulamispiste
 kohoaa välille 121 - 123°C.

- 25 Esimerkki 5

1-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-metyyli-5-etyyli-7,8-di-
 metoksi-3,4-dihydro-5H-2,3-bentsodiatsepiini-hydrobromidin
 valmistus

- Liuokseen, jossa on 3,84 g (0,01 moolia) esimerkin
 30 4 mukaisesti valmistettua yhdistettä 25 ml:ssa isopropano-
 lia, lisätään 1,1 ml 48-prosenttista bromivedyn vesiliuosta
 (tai isopropanolia, jossa on 0,01 moolia bromivetyä, kylläs-
 tettynä bromivetykaasulla). Reaktioseos jäähdytetään ja
 pestään pienellä määrällä isopropanolia. Saadaan 4,15 g
 35 (90 %) haluttua yhdistettä ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HBr}$). Tuote hajoaa

210 - 213°C:ssa. Isopropanolista uudelleen kiteyttämisen jälkeen se hajoaa 214 - 215°C:ssa.

Suolan muodostaminen voidaan suorittaa myös lähtemällä raa'asta emäksestä käyttämällä väliaineena isopropanolin asemesta etyyliasetaatia, isopropanolin ja asetonin tai isopropanolin ja dietyylieetterin seosta.

Esimerkki 6

1-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-metyyli-5-etyyli-7,8-dimetoksi-3,4-dihydro-5H-2,3-bentsodiatsepiinin valmistus

10 Liuokseen, jossa on 3,82 g (0,01 moolia) 1-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-metyyli-5-etyyli-7,8-dimetoksi-5H-2,3-bentsodiatsepiinia 38 ml:ssa jääetikkahappoa, tiputetaan 2 tunnin kuluessa 3 - 8°C:ssa sekoittaen liuos, jossa on 3 g natriumboorihydridiä 10 ml:ssa vettä. Sitten reaktio-

15 seosta sekoitetaan edelleen 5 tuntia 20 - 25°C:ssa ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös (18 g) liuotetaan 30 ml:aan vettä, ja lisätään 10 ml 40-prosenttista natriumhydroksidiliuosta. Pehemänä eroittunut tuote kiteytyy jäädyttämisen jälkeen. Saanto: 3,1 g. Tuote kutistuu 75°C:sta alkaen. Puhdasta tuotetta voidaan saada jatkokäsittelemällä esimerkissä 2 selostetulla tavalla. Saanto: 2,29 g. Sp.: 120 - 122°C. Molekyylikaava: $C_{22}H_{28}N_2O_4$.

20

Esimerkki 7

Yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden puhdistus

25 hyvin kiteytyvien suolojensa välityksellä

Yleiskaavan (I) mukaiset yhdisteet, joiden sulamispiste on alhainen tai joissa on epäpuhtautena lähtöaineita, voidaan puhdistaa ei ainoastaan kromatografioimalla kolonnissa, vaan myös suolojensa avulla, joita muodostetaan

30 tiosyaanihapon, p-tolueenisulfonihapon tai perkloorihapon kanssa. Esimerkin 2 mukaisten yhdisteiden rodanaatti ($C_{22}H_{28}N_2O_4 \cdot HSCN$) hajoaa 214 - 216°C:ssa (sitä valmistetaan antamalla puhtaan tai raa'an esimerkin 2 mukaisen yhdisteen reagoida ammoniumrodanaatin kanssa ja kiteyttämällä sitten

35 uudelleen vedestä tai vesiliuoksesta, jossa on 90 %

isopropanolia). p-tolueenisulfonaatti ($C_{22}H_{28}N_2O_4 \cdot C_7H_8O_3S$) sulaa $173 - 175^{\circ}C$:ssa (sitä valmistetaan esimerkin 2 yhdisteestä asetonissa). Perkloraatti ($C_{22}H_{28}N_2O_4 \cdot HClO_4$) hajoaa $215 - 217^{\circ}C$:ssa (sitä valmistetaan esimerkin 2 mukaisesta yhdisteestä isopropanolissa ja se kiteytetään uudelleen 90-prosenttisesta isopropanoliliuoksesta).

Emäkset voidaan vapauttaa näistä suoloista esim. esimerkeissä 2 selostetulla menetelmällä.

Esimerkit 8 - 21

Yleiskaavan (I) mukaisia taulukossa 3 lueteltuja yhdisteitä voidaan valmistaa esimerkeissä 1 - 7 selostetuilla menetelmin.

Taulukossa 3 käytettyjen merkkien selitykset:

d. = hajaantumispiste

Sulkeissa olevat kirjaimet = uusintakiteytyksessä käytetyt liuottimet:

(a) = isopropanoli

(b) = 50 % etanoli

(c) = etanoli tai vedetön etanoli

(d) = isopropanolin ja etyyliasetaatin, asetonin tai dietyylieetterin seos

(e) = 90 % isopropanoli.

1. 3,4-dimetoksi-fenyyl-	-C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	HCl
2. -11-	-11-	-11-	-11-	
3. 3-Cl-fenyyl-	H	-11-	-11-	
4. 3,4-di-OC ₂ H ₅ -fenyyl-	C ₂ H ₅	-11-	-11-	
5. -11-	-11-	-11-	-11-	H ₂ O

Taulukko 3

Esimerkin n:o	R	R ¹	R ²	R ³	Menetelmän (esimerkin n:o)	Enäksen tai suolan molekyylikaava	Sp. (°C) (uusinta- kiteytys)
8.	3-hydroksi-4-iso- propoksi-fenyyl-	etyyli	metoksi	isopropoksi	3.	C ₂₆ H ₃₆ N ₂ O ₄	124-126 /a/
9.	3,4-dimetoksi- fenyyl-	etyyli	syklopen- tyylioksi	metoksi	3.	C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O ₄	102-104 /b/
10.	2-furyyli	H	metoksi	metoksi	3.	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₃	148-150 /c/
11.	2-tienyyl-	H	metoksi	metoksi	3.	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	151-153 /c/
12.	3-fluorifenyyl-	H	metoksi	metoksi	3.	C ₁₈ H ₁₉ FN ₂ O ₂	118-120 /c/
13.	3-metoksi-4-n- butoksifenyyl-	etyyli	metoksi	n-butoksi	4., 5.	C ₂₈ H ₄₀ N ₂ O ₄ ·HCl	147-149 /d/
14.	3 (w. alkylaminu 16:8) 4-metoksi-4-bent- syylioksi-fenyyl-	etyyli	metoksi	Fenyyl- CH ₂ O	4., 5.	C ₃₄ H ₃₆ N ₂ O ₄ ·HCl	208-210 d. /c/
15.	3,4-dimetoksi- fenyyl-	Me	metoksi	metoksi	1.	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₄ ·HCl	232-233 d. /e/

Taulukko 3 (jatkuu)

Esimerkin n:o	R	R ¹	R ⁴	R ⁵	Menetelmän (esimerkin numero)	Enäksen tai suolan molekyylikaava	Sp. (°C) (ausinta- kiteytys)
16.	2-kloorifenyyl	etyyli	metoksi	metoksi	3.	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₂	177-179 /c/
17.	3,4-dimetoksi- fenyyl	n-butyyl	metoksi	metoksi	3.	C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₄	88-90 /b/
18.	2-kloorifenyyl	H	metoksi	metoksi	3.	C ₁₈ H ₁₉ ClN ₂ O ₂	126-128 /c/
19.	3-kloorifenyyl	Me	metoksi	metoksi	3.	C ₁₉ H ₂₁ ClN ₂ O ₂	124-126 /c/
20.	3,5-dikloori- fenyyl	H	metoksi	metoksi	3.	C ₁₈ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₂	140-142 /c/
21.	3-kloorifenyyl	H	EtO	EtO	3.	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₂	116-118 /b/

Esimerkki 22

Farmaseuttisten yhdistelmien valmistus

20 mg aktiivista aineosaa [esim. 1-(3-kloorifenyyli)-4-metyyli-7,8-dimetoksi-3,4-dihydro-5H-2,3-bentsodiatsepiinia] sisältäviä tabletteja valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla. Tablettien koostumus on seuraava:

	Aktiivinen aineosa	20,0 mg
	Magnesiumstearaatti	1,0 mg
	Steariini	1,0 mg
10	Talkki	2,0 mg
	Gelatiini	3,5 mg
	Maissitärkkelys	20,5 mg
	Maitosokeri	122,0 mg
	Mikrokiteinen selluloosa	<u>10,0 mg</u>
15		180,0 mg

Esimerkki 23

20,0 mg aktiivista aineosaa (esim. 1-(3-kloorifenyyli)-4-metyyli-7,8-dimetoksi-3,4-dihydro-5H-2,3-bentsodiatsepiinia) sisältäviä lääkerakeita valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla. Lääkeräe-ytimen koostumus on seuraava:

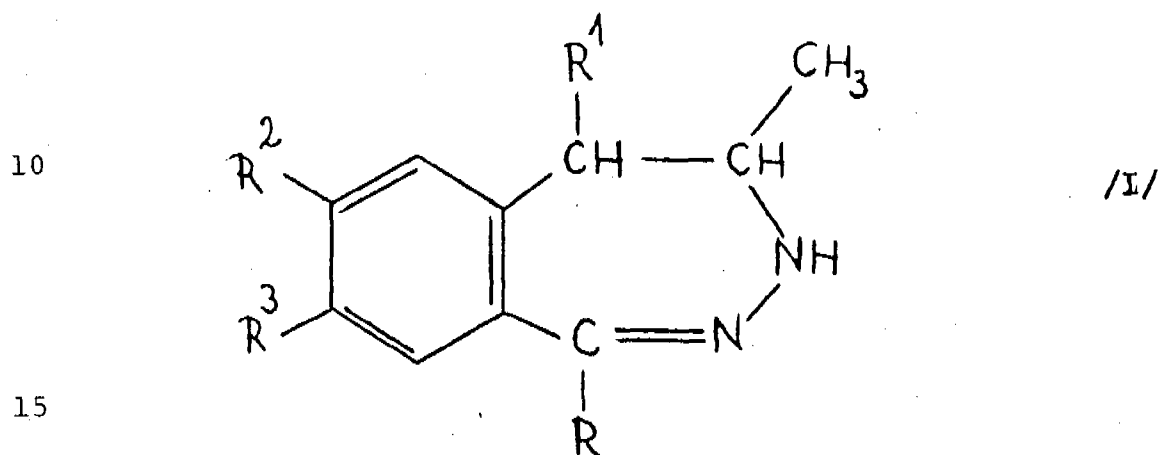
	Aktiivinen aineosa	20,0 mg
	Maissitärkkelys	16,0 mg
	Magnesiumstearaatti	1,0 mg
	Maitosokeri	38,0 mg
25	Polyvinyylipyrrolidoni	<u>5,0 mg</u>
		80,0 mg

Lääkeräe-ytimet pinnoitetaan sokeria ja talkkia sisältävällä kerroksella. Viimeistellyn lääkeräkeen paino on 120 mg.

30 Muutenkin yleiskaavan (I) mukaiset yhdisteet voivat toimia aktiivisina aineina farmaseuttisissa yhdistelmissä.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä ylesikaavan (I) mukaisten uusien 3,4-dihydro-5H-2,3-bentsodiatsepiini-johdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi,



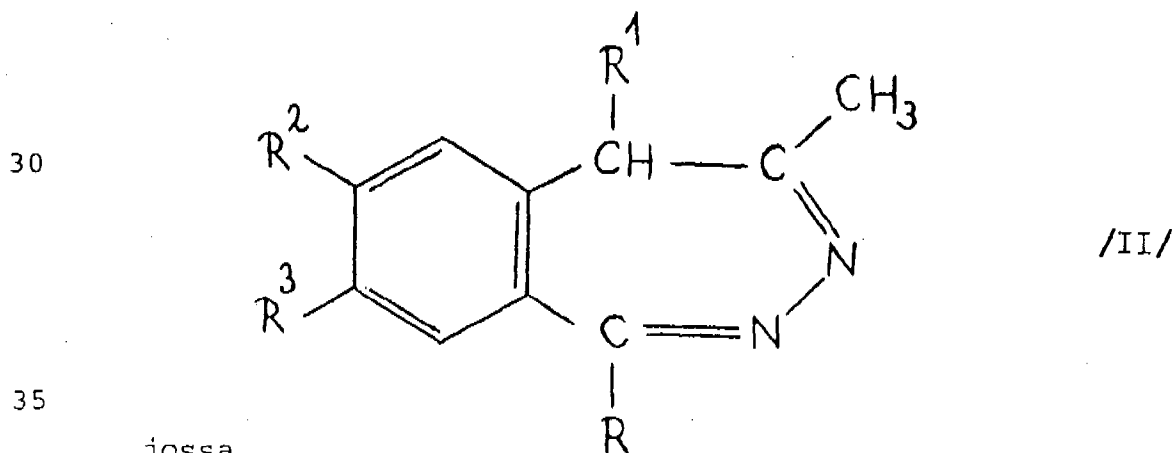
jossa

R merkitsee fenyyli-ryhmää, jossa on valinnaisesti yksi tai kaksi substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni, hydroksi, C₁₋₄-alkoksi, ja bentsyylioksi; furyyli- tai tienyyli-ryhmää,

R¹ merkitsee vetyatomia tai C₁₋₄-alkyyli-ryhmää,

R² ja R³ merkitsevät kumpikin (vetyatomia) C₁₋₄-alkoksi-, (C₄₋₇-sykloalkoksi-) tai bentsyylioksi-ryhmää,

25 t u n n e t t u siitä, että menetelmässä pelkistetään 5H-2,3-bentsodiatsepiini-johdannainen, jonka yleiskaava (II) on



jossa

R:llä, R^1 :llä, R^2 :lla ja R^3 :lla on edellä määritellyt merkitykset, sopivassa liuottimessa epäorgaanisella tai orgaanisella hydridillä ja/tai metallihydridi-kompleksilla, ja, haluttaessa, näin saatu yleiskaavan (I) mukainen yhdiste
 5 muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi, tai yleiskaavan (I) mukainen vapaa emäs vapautetaan suolastaan, tai yleiskaavan (I) mukaisen 3,4-dihydro-5H-2,3-bentsodiatsepiini-johdannaisen suola muutetaan muuksi happoadditiosuolaksi.

10 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että pelkistysaineena käytetään natriumhydridiä, litiumhydridiä, kalsiumhydridiä, diboraania, silaania, dietyylisilaania, litiumaluminiumhydridiä, kaliumboorihydridiä, natriumboorihydridi-aluminiumkloridia,
 15 natriumhydro-bis-(2-metoksi-etoksi)-aluminaattia, natriumsyaaniboorihydridiä, litiumtrimetoksi-aluminiumhydridiä, natriumboorihydridi-trietyylioksoniumfluoriboraattia tai natriumasyylioksi-boorihydridiä.

20 3. Patenttivaatimusten 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan liuottimessa tai liuotinseoksessa, joka ei reagoi, tai reagoi ainoastaan hyvin hitaasti, käytetyn hydridin tai metallihydridi-kompleksin kanssa.

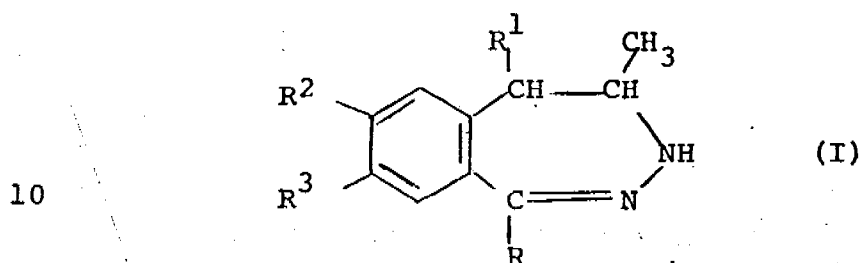
25

30

35

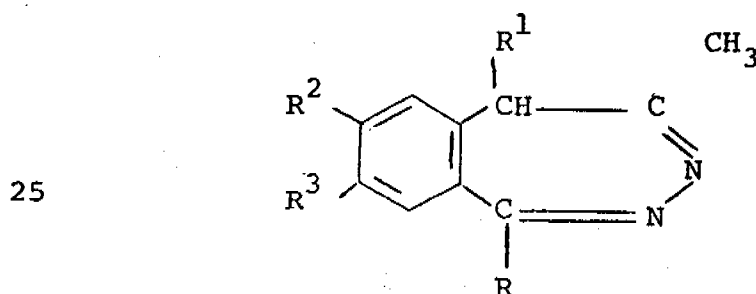
Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av 3,4-dihydro-5H-2,3-bensodiazepinderivat med den allmänna formeln I och farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter därav



i vilken

R betecknar en fenylgrupp med eventuellt en eller två substituenten, vilka kan vara halogenatomer, hydroxi-, C₁₋₄-alkoxi- eller bensyloxigrupper; en furyl- eller en tienylgrupp, R¹ betecknar en väteatom eller en C₁₋₄-alkylgrupp, R² betecknar en väteatom, en C₁₋₄-alkoxi-, C₄₋₇-cykloalkoxi- eller bensyloxigrupp, k ä n n e t e c k n a t därav, att ett
20 5H-2,3-bensodiazepinderivat med den allmänna formeln II



i vilken R, R¹, R² och R³ har ovan angiven innebörd, i ett lämpligt lösningsmedel reduceras med en oorganisk eller organisk
30 hydrid och/eller komplex metallhydrid och varefter den sålunda erhållna föreningen med formeln I eventuellt överföres i ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt, eller en fri bas med den allmänna formeln I frigöres från sitt salt eller ett
35 salt av ett 3,4-dihydro-5H-2,3-bensodiazepinderivat med den allmänna formeln I överföres till ett annat syraadditionssalt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att man som reduktionsmedel använder natrium-
hydrid, litiumhydrid, kalciumhydrid, diboran, silan, dietyl-
silan, litiumaluminiumhydrid, kaliumborhydrid, natriumborhyd-
5 rid-aluminiumklorid, natriumdihydro-bis-(2-metoxietoxi)-alumi-
nat, natriumcyanoborhydrid, litiumtrimetoxialuminiumhydrid,
natriumborhydrid-trietyloxoniumfluoroborat eller natriumacyl-
oxiborhydrid.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e -
10 t e c k n a t därav, att reaktionen utföres i ett lösningsme-
del eller i en blandning av lösningmedel, som ej reagerar eller
endast mycket långsamt reagerar med hydriden eller den komp-
lexa metallhydriden.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

FI p 66604 (07 D 243/00)

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

Patenttijulkaisujen (erim. patenttihakemusten) nimien eteen n ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisujen numeron eteen K ja p.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Leena Vello

Allekirjoitus