

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 850191 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **850191**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)

C07D487/14

C07D495/14

C07D235:00

C07D243:00

C07D209:00

C07D235:00

C07D243:00

C07D333:00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **16.01.1985**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **16.01.1985**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **20.07.1985**

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

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

19.01.1984 CH 225/84

29.06.1984 CH 3149/84

26.10.1984 CH 5123/84

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • F. Hoffmann-La Roche AG, CH-4002 Basel, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Hunkeler, Walter, Magden, SVEITSI, (CH)

2 • Kyburz, Emilio, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

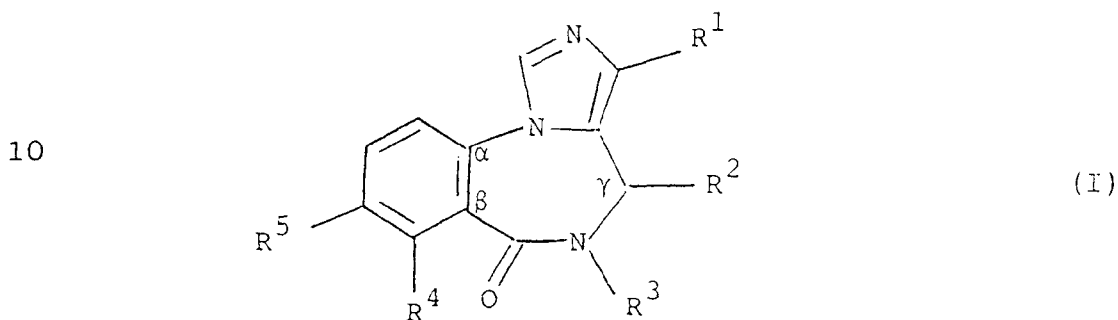
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Imidatsodiatsepiini-johdannaisia.

Imidazodiazepinderivat.

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten imidatso-
bentsodiatsepiinijohdannaisten valmistamiseksi

Keksintö koskee uusien kaavan I mukaisten imidatso-
bentsodiatsepiinijohdannaisten ja niiden farmaseuttisesti
5 hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistusta,



15 jossa kaavassa R^4 ja R^5 tarkoittavat vetyä, halogeenia tai
trifluorimetyyliä, R^1 on 1,2,4-oksadiatsol-5-yyli-, 1,2,4-
oksadiatsol-3-yyli- tai 1,3,4-oksadiatsol-2-yyli-ryhmä,
joka voi olla substituoitu hiiliatomiin liittyneellä alem-
malla alkyyylillä, C_{3-6} -sykloalkyyylillä, trifluorimetyylillä,
20 fenyyllillä tai alempi-alkoksi-alempi-alkyyylillä, R^2 on vety
ja R^3 on vety tai alempi alkyyli tai R^2 ja R^3 muodostavat
yhdessä dimetyleni-, trimetyleni- tai propenyleeniryh-
män, jolloin kaavan I mukaisilla yhdisteillä on hiiliato-
min γ suhteen (S)- tai (R,S)-konfiguraatio, kun R^2 ja R^3
25 yhdessä muodostavat dimetyleni-, trimetyleni- tai prope-
nyyliryhmän, sillä edellytyksellä, että R^1 ei ole C_{1-3} -al-
kyyylillä 3-asemassa substituoitu 1,2,4-oksadiatsol-5-yyli
eikä C_{1-3} -alkyyylillä 5-asemassa substituoitu 1,2,4-oksadiat-
sol-3-yyli, kun R^2 on vety, R^3 on vety tai metyyli ja toi-
nen symboleista R^4 ja R^5 on vety ja toinen on vety, kloori
30 tai fluori.

Näillä yhdisteillä on mm. anksiolyyttisiä ja anti-
konvulsiivisia ominaisuuksia.

Ilmaisu "alempi" tarkoittaa tähteitä ja yhdisteitä,
35 joissa on enintään 7, ensisijaisesti enintään 4 hiiliato-

mia. Ilmaisut "alkyyli", "alkyyli-ryhmä" ja näiden kaltaiset ilmaisut tarkoittavat suora- tai sivuketjuisia, tyydytettyjä hiilivetytähteitä kuten metyyliä, etyyliä, n-propyyliä, isopropyyliä, n-butyylä, s-butyylä, t-butyylä ja näiden kaltaisia tähteitä. Ilmaisut "sykloalkyyli" tarkoittaa renkaan muotoisia tyydytettyjä hiilivetytähteitä, kuten syklopropyyliä ja tämän kaltaisia tähteitä. Ilmaisut "alkoksi" tarkoittaa happiatomin välityksellä sitoutuneita alkyyli-ryhmiä, kuten esim. metoksia, etoksia, isopropoksia ja näiden kaltaisia ryhmiä. Ilmaisut "alkoksi-alkyyli" tarkoittaa sellaisia tähteitä kuten metoksimetyyliä ja tämän kaltaisia tähteitä.

Edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa R^1 merkitsee mahdollisesti alempialkyyli- tai (C_3-C_6)-sykloalkyyli-substituentin omaavaa 1,2,4-oksadiatsol-3-yyli-, 1,2,4-oksadiatsol-5-yyli- tai 1,3,4-oksadiatsol-2-yyli-ryhmää, jolloin aivan erityisen edullisia ovat ne, joissa R^1 on 3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli tai 3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli.

R^2 on edullisesti vetyä ja R^3 on edullisesti alempi alkyyli tai R^2 ja R^3 merkitsevät yhdessä dimetyleenä tai trimetyleenä. Jos R^2 ja R^3 merkitsevät yhdessä dimetyleenä tai trimetyleenä, vastaavat kaavan I mukaiset yhdisteet ovat α :lla merkityn hiiliatomin suhteen ensisijaisesti (S)-konfiguraation mukaisia.

R^5 merkitsee ensisijaisesti vetyä tai halogeenia.

Tämän keksinnön puitteissa aivan erityisen edullinen kaavan I mukainen yhdiste on 7-kloori-3-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-5,6-dihydro-5-metyyli-4H-imidatsol[1,5-a][1,4]-bentsodiatsepin-6-oni.

Muita edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat: (S)-8-kloori-7-fluori-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepin-9-oni, (S)-8-bromi-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepin-9-oni,

- (S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-bentsodiatsepin-9-oni,
- (S)-8-(kloori-12,12a-dihydro-1-(3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H,11H-atseto[2,1-c]imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepin-9-oni,
- (S)-12,12a-dihydro-1-(3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-8-(trifluorimetyyli)-9H,11H-atseto[2,1-c]imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepin-9-oni,
- (S)-8-kloori-1-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-12,12a-dihydro-9H,11H-atseto[2,1-c]imidatso[1,5-a][1,4]-bentsodiatsepin-9-oni,
- (S)-8-kloori-1-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-11,12,13,13a-tetrahydro-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]-[1,4]-entsodiatsepin-9-oni ja
- 3-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-8-fluori-5,6-dihydro-5-metyyl-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepin-6-oni.
- Muita edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat:
- (R,S)-8-kloori-12,12a-dihydro-1-(3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H,11H-atseto[2,1-c]imidatso[1,5-a][1,4]-bentsodiatsepin-9-oni,
- 8-fluori-5,6-dihydro-5-metyyli-3-(3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepin-6-oni, SF 7109!
- 7-kloori-5,6-dihydro-5-metyyli-3-(3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepin-6-oni, SF 7104
- (R,S)-7-fluori-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-bentsodiatsepin-9-oni,
- (S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(5-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-bentsodiatsepin-9-oni,
- (S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(3-isopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-imidatso[1,5a]pyrrolo[2,1-c]-[1,4]bentsodiatsepin-9-oni,

(R,S)-8-kloori-12,12a-dihydro-1-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-9H,11H-atseto[2,1-c]imidatso[1,5-a][1,4]-bentsodiatsepin-9-oni,

5 (S)-8-kloori-12,12a-dihydro-1-(1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-9H,11H-atseto[2,1-c]imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepin-9-oni,

(S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-diatsepin-9-oni,

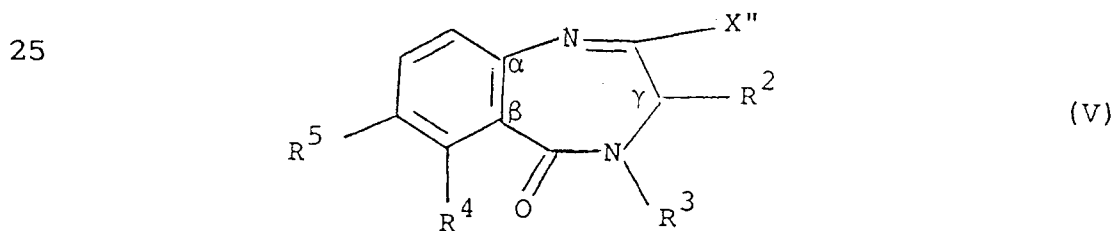
10 (S)-8-kloori-11,12,,13,13a-tetrahydro-1-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-bentsodiatsepin-9-oni,

15 (S)-8-kloori-1-(5-etyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-11,12,13,13a-tetrahydro-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]bentsodiatsepin-9-oni ja

(S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-1-[5-(trifluorimetyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepin-9-oni.

20 Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan valmistaa siten, että

a) yhdiste, jonka kaava on



30

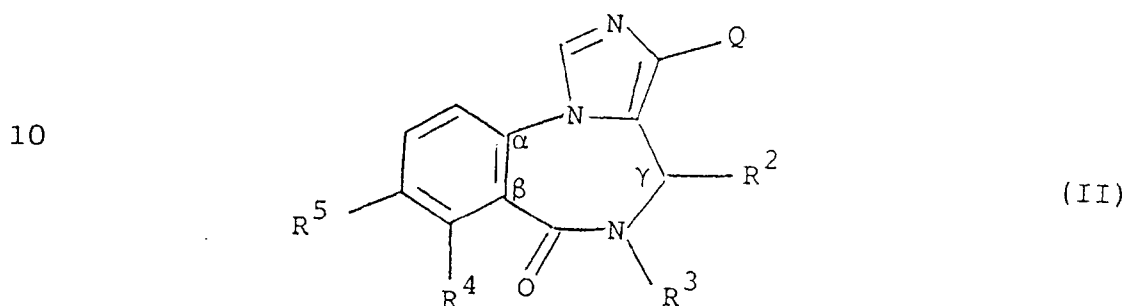
jossa R², R³, R⁴ ja R⁵ tarkoittavat samaa kuin edellä ja X'' on poistuva ryhmä, edullisesti difenyyli- tai difenylifosfinyyliryhmä, saatetaan emäksen läsnäollessa reagoimaan isonitriilin kanssa, jonka kaava on



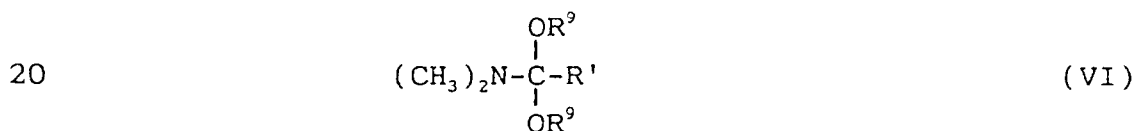
35

jossa R^1 tarkoittaa samaa kuin edellä, tai

b) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^1 on 1,2,4-oksadiatsol-5-yyli-ryhmä, joka 3-asemassa voi olla substituoitu alemmalla alkyylillä, C_{3-6} -sykloalkyyllillä, alempi-alkoksi-alempi-alkyyllillä tai fenyyllillä, yhdiste, jonka kaava on



15 jossa R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja Q on $-\text{CONH}_2$, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



25 jossa R^9 on alempi alkyyli ja R' on vety, alempi alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, alempi-alkoksi-alempi-alkyyli tai fenyyli, ja saatu kaavan II mukainen yhdiste, jossa Q on $-\text{CON}=\text{C}(\text{R}')-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, saatetaan etikkahapon läsnäollessa reagoimaan hydroksyyliamiinin kanssa, tai

30 c) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^1 on 1,2,4-oksadiatsol-5-yyli-ryhmä, joka 3-asemassa voi olla substituoitu alemmalla alkyylillä, C_{3-6} -sykloalkyyllillä, alempi-alkoksi-alempi-alkyyllillä tai fenyyllillä, kaavan II mukainen yhdiste, jossa Q on $-\text{COX}$ ja X on poistuva ryhmä, erityisesti 1-imidatsolyyli-ryhmä, saatetaan reagoimaan amidoksiimin kanssa, jonka kaava on



5 jossa R' on vety, alempi alkyyli, C₃₋₆-sykloalkyyli, alempi-alkoksi-alempi-alkyyli tai fenyyli, ja saatu kaavan II mukainen yhdiste, jossa Q on -COON=C(R')-NH₂ ja jota ei tarvitse eristää, saatetaan reagoimaan etikkahapon kanssa, tai

10 d) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R¹ on 1,2,4-oksadiatsol-3-yyli-ryhmä, joka 5-asemassa voi olla substituoitu alemmalla alkyylillä, C₃₋₆-sykloalkyyllillä, alempi-alkoksi-alempi-alkyyllillä, trifluorimetyyllillä tai fenyyllillä,

15 kaavan II mukaista yhdistettä, jossa Q on CN, käsitellään hydroksyyliamiinilla, saatu kaavan II mukainen yhdiste, jossa Q on -C(NH₂)=NOH, saatetaan reagoimaan kaavan (VIIIa) mukaisen karboksyylihapon reaktiivisen johdannaisen, edullisesti anhydridin tai 1-imidatsolidin, kanssa

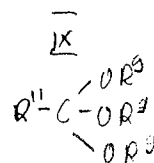
20



jossa kaavassa R'' on vety, alempi alkyyli, C₃₋₆-sykloalkyyli, alempi-alkoksi-alempi-alkyyli, trifluorimetyyli tai fenyyli, ja saatua kaavan II mukaista yhdistettä, jossa Q on -C(NH₂)=NOCO-R'' ja jota ei tarvitse eristää, käsitellään haluttaessa etikkahapolla, tai

30 e) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R¹ on 1,3,4-oksadiatsol-2-yyli-ryhmä, joka 5-asemassa voi olla substituoitu alemmalla alkyylillä, C₃₋₆-sykloalkyyllillä, alempi-alkoksi-alempi-alkyyllillä, trifluorimetyyllillä tai fenyyllillä,

35 kaavan II mukainen yhdiste, jossa Q on -CONHNH₂, saatetaan reagoimaan kaavan VIIIa mukaisen karboksyylihapon tri(alempi alkyyli)ortoesterin kanssa ja saatua kaavan II mukaista yhdistettä, jossa Q on -CONHN=C(R'')-OR⁹, jossa



R" ja R⁹ tarkoittavat samaa kuin edellä, käsitellään vahvalla emäksellä, edullisesti 1,8-diatsobisyklo[5.4.0]undek-7-äänillä;

5 ja haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistus tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla eikä sopivien lähtöaineiden, reagenssien ja reaktio-olosuhteiden valinta tuota ammattimiehelle minkäänlaisia vaikeuksia.

10 Esimerkiksi menetelmävaihtoehdossa a) poistuva ryhmä X" on ensisijaisesti helposti lohkeava fosfinyyliryhmä, esimerkiksi kaavan (R¹⁰O)₂POO- mukainen ryhmä, jossa R¹⁰ merkitsee alempialkyyliä tai fenyyliä. Emäksiksi soveltuvat esim. alkalimetallialkoholaatit, kuten kaliumtert.-butylaatti, ja alkalimetallihydridit, kuten natriumhydridi. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi, tetrahydrofuraani ja näiden kaltaiset liuottimet. Tarkoituksenmukainen reaktiolämpötila on välillä noin -40°C - noin huoneen lämpötila.

20 Farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistus tapahtuu yleisin tavallisoin menetelmin. Tällöin tulevat kysymykseen sekä suolat epäorgaanisen hapon kanssa että myös suolat orgaanisen hapon kanssa, esimerkiksi hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit, metaanisulfonaatit, p-tolueenisulfonaatit, oksalaatit, maleinaatit ja näiden kaltaiset suolat.

30 Lähtöaineina käytettävät kaavan II mukaiset yhdisteet ovat joko tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla.

Lähtöaineina käytettävät kaavojen V ja XX mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa samalla tavalla kuin tämän aineluokan tunnettuja edustajia.

35 Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat uusia ja niillä on äärimmäisen arvokkaita farmakodynaamisia ominaisuuksia ja niiden toksisuus on vain vähäistä. Niiden yhtenäisenä tun-

nusmerkkinä on selväpiirteinen affiniteetti keskeisiin bentsodiatsepiinireseptoreihin ja niillä on selväpiirteisiä tuskaa lievittäviä, kouristuksen vastaisia, lihaksia rentouttavia ja rauhoittavia - hypnoottisia ominaisuuksia.

5 Kaavan I mukaisten yhdisteiden affiniteetti keskushermoston bentsodiatsepiini-reseptoreihin todettiin artikkeleissa Life Science 20, 2101-2110 (1977) ja Science 198, 849-851 (1977) selostetun menetelmän mukaisesti. Tämän menetelmän mukaisesti määritetään tritiodun Diazepam'in
10 sitoutumisen estyminen aivokuoressa oleviin spesifisiin bentsodiatsepiini-reseptoreihin kunkin koeaineen vaikutuksesta. IC_{50} -arvona ("50 %:n ehkäisevä konsentraatio") ilmoitetaan kunkin koeaineen konsentraatio, joka aiheuttaa tritiodun Diazepam'in 50-prosenttisen spesifisen sitou-
15 tumisen estymisen aivokuoressa oleviin spesifisiin bentsodiatsepiinireseptoreihin.

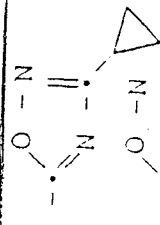
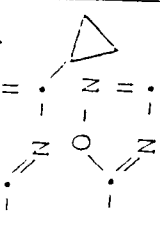
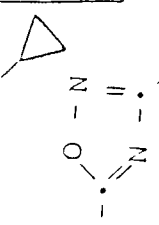
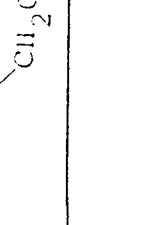
 Kaavan I mukaisten yhdisteiden keskushermostoon vaikuttavat ominaisuudet voidaan osoittaa esimerkiksi seuraavassa selostettavassa ja kouristuslääke-ominaisuuksien
20 selville saamiseksi yleisesti hyväksytyssä antipentetratsolikokeessa.

 Tässä eläinkokeessa 60-80 gramman painoisille naarasrotille annetaan kokeiltavaa yhdistettä suun kautta ja 30 minuuttia myöhemmin vatsaontelonsisäisesti 120 mg/kg
25 pentetratsolia, joka aiheuttaa suojaamattomissa koe-eläimissä 1-4 minuutin kuluttua ruiskuttamisesta kumarakouristusta ja etu- ja/tai takaraajojen yhtäjaksoisia kouristusojennuksia. Koeaineen annosta kohden käytetään kymmentä eläintä. Suojattujen koe-eläinten laskemisen jälkeen määritetään probit-menetelmällä ED_{50} -arvo. ED_{50} on annos, joka
30 suojaa 50 % koe-eläimistä pentetratsolilla aiheutetuilta kouristuksen kaltaisilta kohtauksilta.

 Seuraavassa taulukossa esitetään tulokset, jotka on saatu kaavan I mukaisilla yhdisteillä edellä kuvatuissa
35 kokeissa. Lisäksi taulukko sisältää ilmoitukset eräiden näiden yhdisteiden akuuttisesta toksisuudesta (DL_{50} mg/kg annettuna kerralla suun kautta hiirille).

Kaavan I mukainen yhdiste, jossa						IC ₅₀ in nM/1	Antipentetratsdi- koe, ED ₅₀ in mg/kg p.o.	Toksisuus DL ₅₀ in mg/kg p.o.
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Konfi- guraatio			
	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		Cl	H	(S)	2,3	0,08	2000-4000
	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		Cl	H	(S)	8,4	2,7	312- 625
	H	-CH ₃	Cl	H	-	3,9	0,43	1250-2500
	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		Br	H	(S)	2,1	0,068	2500-5000
	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		Cl	F	(S)	5,2	0,082	1250-2500
	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		Cl	H	(S)	9,6	1,2	-
	-CH ₂ CH ₂ -		CF ₃	H	(S)	3,7	0,021	-
	-CH ₂ CH ₂ -		Cl	H	(R, S)	10	0,32	-

(Turninettiä
SF=78095)

Kaavan I mukainen yhdiste, jossa						Toksisuus DL ₅₀ in mg/kg p.o.
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Konfigu- raatio	
	H	CH ₃	Cl	H	-	0,034
	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-	Cl	H	(S)	0,20
	H	-CH ₃	H	F	-	0,23
	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-	Cl	H	(S)	0,39

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan käyttää esim. farmaseuttisten valmisteiden muodossa. Farmaseuttisia valmisteita voidaan antaa suun kautta, esim. tablettien, lakkatablettien, lääkerakeiden, kova- ja pehmeägelatiinikapselien, liuosten, emulsioiden tai suspensioiden muodossa. Anto voi kuitenkin tapahtua myös peräaukon kautta, esim. peräpuikkojen muodossa, tai parenteraalisesti, esim. injektio-liuosten muodossa.

10 Farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan yhdistellä farmaseuttisesti neutraalien, epäorgaanisten tai orgaanisten kantajien kanssa. Tabletteja, lakkatabletteja, lääkerakeita ja kova-
15 gelatiinikapseleita varten sellaisina kantajina voidaan käyttää esimerkiksi laktoosia, maissitärkkelystä tai sen johdannaisia, talkkia, steariinihappoa tai sen suoloja ja näiden kaltaisia aineita. Pehmeägelatiinikapseleihin soveltuvat kantajiksi esimerkiksi kasvisöljyt, vahat, rasvat, puolikiinteät ja nestemäiset polyolit ja niiden kaltaiset aineet; vaikutusaineen laadusta riippuen pehmeägelatiinikapseleissa ei yleensä kuitenkaan tarvita mitään kantajia. Liuosten ja siirappien valmistamiseksi kantajiksi soveltuvat esimerkiksi vesi, polyolit, sakkaroosi, inverttisokeri, glukoosi ja näiden kaltaiset aineet. Injektio-liuoksiin kantajiksi soveltuvat esimerkiksi vesi, alkoholit, polyolit, glyseriini, kasvisöljyt ja näiden kaltaiset aineet. Peräpuikkoihin soveltuvat kantajiksi esimerkiksi luonnonöljyt tai kovetetut öljyt, vahat, rasvat, puolinessemäiset tai nestemäiset polyolit ja näiden kaltaiset aineet.

30 Farmaseuttiset valmisteet voivat näiden ohella sisältää vielä säilytysaineita, liukenemista välittäviä aineita, stabilointiaineita, kostutusaineita, emulgointiaineita, makeutusaineita, väriaineita, aromatisointiaineita, suoloja osmoottisen paineen muuttamiseksi, puskureita, pinnoitusaineita tai antioksidantteja. Lisäksi ne voivat
35 sisältää myös muita terapeuttisesti arvokkaita aineita.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan käyttää sairauksien torjumiseksi tai ehkäisemiseksi, ja erityisesti torjuttaessa kouristuksia ja tuskatiloja. Annostus voi vaihdella avarissa rajoissa ja on luonnollisesti sovittava kussakin yksityistapauksessa yksilöllisten tosiasioiden mukaiseksi. Yleensä kyseen ollessa suun kautta tapah-
 5 tuvasta annosta päivänannos on suunnilleen 0,01 mg - 100 mg.

10 Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä. Kaikki lämpötilat on ilmoitettu Celsius-asteina.

Esimerkki 1

a) 14,5 g (47,7 mmoolia) (S)-8-kloori-12,12a-dihydro-9-okso-9H,11H-~~aseto~~
 - ro-9-okso-9H,11H-~~aseto~~[2,1-c]imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksyylihappoa suspendoidaan 55 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, minkä jälkeen lisätään annoksittain 10,3 g (63,5 mmoolia) 1,1'-karbonyylidi-imidatsolia ja sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja 1,5 tuntia 50°C:ssa. Sitten seos kaadetaan 250 ml:aan vettä ja uute-
 15 taan neljä kertaa metyleenikloridilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestään kolme kertaa vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kiteytetään puhdistamista varten etikkaesterin avulla. Saadaan 1-
 20 [[(S)-8-kloori-12,12a-dihydro-9-okso-9H,11H-~~aseto~~imidatso-[1,5-a][1,4]bentsodiatsepin-1-yyli]karbonyyli]-imidatsolia, jonka hajaantumispiste on 223-225°C.

b) Suspensioon, jossa on 14,86 g (42 mmoolia) 1-
 30 [[(S)-8-kloori-12,12a-dihydro-9-okso-9H,11H-~~aseto~~[2,1-c]imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepin-1-yyli]karbonyyli]imidatsolia 40 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, lisätään 7,3 ml (noin 96 mmoolia) 25-prosenttista ammoniakkin vesiliuosta ja sekoitetaan 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Sitten seos kaadetaan 220 ml:aan vettä, suodatetaan tunnin kuluttua, pestään vedellä ja kuivataan vakuu-
 35 80°C:ssa. Saadaan (S)-8-kloori-12,12a-dihydro-9-okso-9H,11H-~~aseto~~[2,1-c]imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksiamidia, jonka sulamispiste on > 300°C.

c) Seokseen, jossa on 10 g (33 mmoolia) (S)-8-kloori-12,12a-dihydro-9-okso-9H,11H-~~aseto~~ [2,1-c]imidatso [1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksiamidia ja 35 ml N,N-dimetyyliformamidia lisätään 21 ml (135,5 mmoolia) N,N-dimetyyliasetamidi-dimetyyliasetaalaa ja sekoitetaan 2 tuntia 115°C:ssa. Sitten ruskea liuos haihdutetaan kuiviin.

d) Jäännös (joka sisältää kaavan II mukaista (R,S)-yhdistettä, jossa Q merkitsee ryhmää $-\text{CON}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_3)_2$, R² ja R³ yhdessä dimetyleeninä, R⁴ klooria ja R⁵ vetyä) liuotetaan seokseen, jossa on 12 ml vettä, 12 ml 4-norm. natrionlipeää ja 46 ml dioksaania, tähän lisätään 3,2 g (46 mmoolia) hydroksyyliamiini-hydrokloridia ja 64 ml jäätikkää ja sekoitetaan tunnin ajan 90°C:ssa. Reaktioseos laimennetaan sitten 170 ml:lla vettä, uutetaan neljä kertaa metyleenikloridilla, orgaaniset uutteen kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Raakatuote kromatografioidaan silikageelillä eluoimalla metyleenikloridi asetoni-seoksella (9:1) ja sen jälkeen kiteytetään kolme kertaa uudelleen N,N-dimetyyliformamidista. Saadaan (R,S)-8-kloori-12,12a-dihydro-1-(3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H,11H-~~aseto~~ [2,1-c]imidatso [1,5-a][1,4]bentsodiatsepin-9-onia, jonka sulamispiste on 236-237°.

Esimerkki 2 SF - 78095

a) Seosta, jossa on 40 g (131,9 mmoolia) etyyli-8-fluori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso [1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaattia, 5,9 g (147,5 mmoolia) natriumhydroksidia, 250 ml etanolia ja 200 ml vettä lämmitetään paluujäähdyttäjän alla kiehattaen 15 minuuttia. Sitten neutraloidaan lisäämällä 36,8 ml (147,5 mmoolia) 4-norm. suolahappoa, etanoli tislataan pois vaakuumissa, laimennetaan noin 200 ml:lla vettä ja jäähdytetään noin 5°C:seen. Suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan suurvakuumissa 80-90°C:ssa. Saadaan 8-fluori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso [1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksyylihappoa, jonka hajaantumispiste on 280°C.

b) 13,76 g (50 mmoolia) 8-fluori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksyylihappoa suspendoidaan 100 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, minkä jälkeen lisätään annoksittain 20,6 g
 5 (123 mmoolia) 1,1'-karbonyylidi-imidatsolia ja sekoitetaan 20 minuuttia huoneen lämpötilassa ja 6 tuntia 70-80°C:ssa. Sitten seos kaadetaan 250 ml:aan vettä, suodatetaan tunnin kuluttua, pestään vedellä ja kuivataan suurvakuumissa 85°C:ssa. Saadaan 1-[[8-fluori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiin-3-
 10 yyli]karbonyyli]imidatsolia, jonka hajaantumispiste on 295-296°C.

c) 15 g (46,1 mmoolia) 1-[[8-fluori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiin-3-
 15 yyli]karbonyyli]imidatsolia suspendoidaan 75 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, minkä jälkeen lisätään 7,8 ml (102 mmoolia) 25-prosenttista ammoniakkin vesiliuosta, sekoitetaan 0,75 tuntia huoneen lämpötilassa ja sitten seos kaadetaan 300 ml:aan vettä. Suodatetaan tunnin kuluttua, pestään vedellä ja kuivataan vakuumikuivauskaapissa 85°C:ssa.
 20 Saadaan 8-fluori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksiamidia, jonka sulamispiste on 272-273°C.

d) 5,48 g (20 mmoolia) 8-fluori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-
 25 karboksiamidia suspendoidaan 15 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, minkä jälkeen lisätään 5,6 ml (36 mmoolia) N,N-dimetyyliasetamidi-dimetyyliasetaalaa, sekoitetaan tunnin ajan 115°C:ssa ja saatuun liuokseen lisätään 5 ml tolueenia
 30 ja 40 ml dietyylieetteriä. Sitten jäähdytetään noin 5°C:een, suodatetaan, pestään dietyylieetterillä ja kuivataan vakuumissa 80°C:ssa.

e) Näin saatuun välituotteeseen (nimittäin kaavan II mukaiseen yhdisteeseen, jossa Q merkitsee ryhmää
 35 -CON=C(CH₃)N(CH₃)₂, R² vetyä, R³ metyyliä, R⁴ vetyä ja R⁵ fluoria) lisätään peräkkäin 6,6 ml vettä, 6,6 ml 4-norm.

natronlipeää, 25 ml dioksaania, 1,81 g (26 mmoolia) hydroksyyliamiini-hydrokloridia ja 35 ml jääetikkaa, minkä jälkeen sekoitetaan 20 minuuttia 90°C:ssa. Sen jälkeen kun on lisätty 120 ml vettä, jäähdytetään noin 0°C:seen, suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan vakuumissa 80°C:ssa. Raakatuote kromatografoidaan silikageelillä eluoimalla etikkaesterillä ja sen jälkeen kiteytetään uudelleen metyleenikloridi/etikkaesteri-seoksesta. Saadaan 8-fluori-5,6-dihydro-5-metyyli-3-(3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepin-6-onia, jonka sulamispiste on 244-245°C.

Esimerkki 3

SF - 78095

a) Seosta, jossa on 37,3 g (116,6 mmoolia) etyyli-7-kloori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaattia, 5,276 g (131,9 mmoolia) natriumhydroksidia, 150 ml etanolia ja 100 ml vettä, lämmitetään paluujäähdyttäjän alla kiehuaen 15 minuuttia. Sitten neutraloidaan lisäämällä 132 ml 1-norm. suolahappoa, etanoli tislataan pois vakuumissa ja laimennetaan 100 ml:lla vettä. Jäähdytetään noin 0°C:seen, suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan suurvakuumissa 80°C:ssa. Saadaan 7-kloori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksyylihappoa, jonka hajaantumispiste on 283-284°C.

b) 7,3 g (25 mmoolia) 7-kloori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksyylihappoa suspendoidaan 50 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, minkä jälkeen liitetään 5,67 g (34 mmoolia) 1,1'-karbonyylidi-imidatsolia ja sen jälkeen sekoitetaan vielä 0,75 tuntia huoneen lämpötilassa ja tämän jälkeen 2 tuntia 60°C:ssa. Sitten seos kaadetaan 100 ml:aan vettä, suodatetaan tunnin kuluttua, pestään vedellä ja kuivataan suurvakuumissa 80°C:ssa. Saadaan 1-[[7-kloori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepin-3-yyli]karbonyyli]imidatsolia, jonka hajaantumispiste on 242-244°C.

c) 7 g (20,5 mmoolia) 1-[[7-kloori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepin-3-yyli]karbonyyli]imidatsolia suspendoidaan 20 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, minkä jälkeen lisätään 3,5 ml (noin 5
46 mmoolia) 25-prosenttista ammoniakkin vesiliuosta, sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja sitten seos kaadetaan 100 ml:aan vettä. Suodatetaan tunnin kuluttua, pestään vedellä ja kuivataan suurvakuumissa 80°C:ssa. Saa-
daan 7-kloori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso-
10 [1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksiamidia, jonka sulamispiste on 266-268°C.

d) Suspensioon, jossa on 4,5 g (15,5 mmoolia) 7-kloori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a]-
[1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksiamidia 15 ml:ssa N,N-
15 dimetyyliformamidia, lisätään 4,8 ml (31 mmoolia) N,N-dimetyyliasetamidi-dimetyyliasetaalialia ja sekoitetaan 2 tuntia 115°C:ssa. Liuos laimennetaan sitten 5 ml:lla toluenea ja 40 ml:lla dietyylieetteriä, jäädytetään 0°C:seen, suodatetaan, pestään dietyylieetterillä ja kuivataan vakuumissa 80°C:ssa.
20

e) Näin saatuun välituotteeseen (nimittäin kaavan II mukaiseen yhdisteeseen, jossa Q merkitsee ryhmää -CON=C(CH₃)N(CH₃)₂, R² vetyä, R³ metyyliä, R⁴ klooria ja R⁵ vetyä) lisätään 5,2 ml vettä, 5,2 ml 4-norm. natronlipeä, 20 ml dioksaania, 1,42 g (20,4 mmoolia) hydroksyyliamiini-hydrokloridia ja 28 ml jääetikkaa, minkä jälkeen sekoitetaan 30 minuuttia 90°C:ssa. Liuos laimennetaan sitten 100 ml:lla vettä, jäädytetään 0°C:seen, suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan vakuumissa 85°C:ssa. Puhdistamista varten raakatuote kromatografoidaan silikageelillä eluoimalla etikkaesterillä ja sen jälkeen kiteytetään uudelleen metyleenikloridi/etikkaesteri-seoksesta. Sadaan 7-kloori-5,6-dihydro-5-metyyli-3-(3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepin-6-
30 onia, jonka sulamispiste on 212-213°C.
35

Esimerkki 4

a) Seosta, jossa on 4,7 g (12 mmoolia) t-butyylisulfonyl-(S)-8-kloori-7-fluori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboxylaattia ja 24 ml 1-norm. suolahappoa, lämmitetään 1,5 tunnin ajan paluujäähdyttäjän alla kiehua. Sitten jäähdytetään noin 5°C:seen, suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan vakuuissa 85°C:ssa. Saadaan (S)-8-kloori-7-fluori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso-

5
10 [1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboxyyli-

lihappoa, jonka hajaantumispiste on 261-263°C.

b) 3 g (8,9 mmoolia) (S)-8-kloori-7-fluori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo-

15 [2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboxyyli-

lihappoa suspensoidaan 12 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, minkä jälkeen lisätään 2,02 g (12 mmoolia) 1,1'-karbonyylidi-imidatsolia, sekoitetaan vielä 0,5 tuntia huoneen lämpötilassa, sitten seos kaadetaan 80 ml:aan vettä, suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan suurvakuuissa 80-90°C:ssa. Saa-

20 daan 1-[[[(S)-8-kloori-7-fluori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a][1,4]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-yyli]karbonyyli]imidatsolia, jonka hajaantumispiste on 273-274°C.

c) Suspensioon, jossa on 6,93 g (18 mmoolia) 1-

25 [[[(S)-8-kloori-7-fluori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatsol[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-yyli]karbonyyli]imidatsolia 20 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, lisätään 3 ml (noin 39 mmoolia) 25-prosenttista ammoniakkin vesiliuosta ja sekoitetaan tunnin ajan huoneen

30 lämpötilassa. Sitten seos kaadetaan 100 ml:aan vettä, suodatetaan 10 minuutin kuluttua, pestään vedellä ja kuivataan suurvakuuissa 80-90°C:ssa. Saadaan (S)-8-kloori-7-fluori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboxiamidia,

35 jonka sulamispiste on > 300°C.

d) Suspensioon, jossa on 5,35 g (16 mmoolia) (S)-8-kloori-7-fluori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksiamidia 20 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, lisätään 4,5 ml (30,7 mmoolia) N,N-dimetyyliasetamidi-dimetyyliasetalia ja sekoitetaan tunnin ajan 115°C:ssa. Sitten jäädytetään 5°C:seen, laimennetaan 20 ml:lla dietyylieetteriä, suodatetaan 30 minuutin kuluttua, pestään dietyylieetterillä, ja kuivataan vakuuissa 80°C:ssa.

e) Näin saatuun välituotteeseen (nimittäin kaavan II mukaiseen (S)-yhdisteeseen, jossa Q merkitsee ryhmää -CON=C(CH₃)N(CH₃)₂, R² ja R³ yhdessä trimetyyleeniä, R⁴ klooria ja R⁵ fluoria) lisätään 4,3 ml vettä, 4,3 ml 4-norm. natronlipeää, 16 ml dioksaania, 1,16 g (16,7 mmoolia) hydroksyyliamiini-hydrokloridia ja 22,5 ml jääetikkaa, minkä jälkeen sekoitetaan 35 minuuttia 90°C:ssa. Tämän jälkeen liuos laimennetaan 120 ml:lla vettä, jäädytetään 0°C:seen, suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan vakuuissa 80°C:ssa. Puhdistamista varten raakatuote kromatografoidaan silikageelillä eluoimalla metyleenikloridi/etikkaesteri-seoksella (1:4). Tämän jälkeen metyleenikloridi/etikkaesteri-seoksesta suoritettun uusintakiteytyksen jälkeen saadaan (S)-8-kloori-7-fluori-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepin-9-onia, jonka sulamispiste on 245-246°C.

Esimerkki 5

a) Seosta, jossa on 10,5 g (25,1 mmoolia) t-butyyli-(S)-8-bromi-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksy-laattia ja 50 ml 1-norm. suolahappoa, lämmitetään paluu-jäädyttäjän alla kiehuttaen tunnin ajan. Sitten jäädytetään 0°C:seen, suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan suurvakuuissa 90°C:ssa. Saadaan (S)-8-bromi-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-

bentsodiatsepiini-1-karboksyylihappoa, jonka hajaantumispiste on 271°C.

b) Seosta, jossa on 8,98 g (24,8 mmoolia) (S)-8-bromi-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksyylihappoa ja 5,62 g (33,7 mmoolia) 1,1'-karbonyylidi-imidatsolia 40 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, sekoitetaan 25 minuuttia huoneen lämpötilassa ja 1,5 tuntia 55°C:ssa. Sitten seos kaadetaan 90 ml:aan vettä, suodatetaan 30 minuutin kuluttua, pestään vedellä ja kuivataan suurvakuumissa 80-90°C:ssa. Saadaan 1-[[[(S)-8-bromi-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-bentsodiatsepiini-1-yyli]karbonyyli]imidatsolia, jonka sulamispiste on 215-217°C.

c) Suspensioon, jossa on 8,8 g (21,3 mmoolia) 1-[[[(S)-8-bromi-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-yyli]karbonyyli]imidatsolia 20 ml:ssä N,N-dimetyyliformamidia, lisätään 3,6 ml (noin 47 mmoolia) 25-prosenttista ammoniakkin vesiliuosta ja sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Sitten seos kaadetaan 100 ml:aan vettä, suodatetaan 15 minuutin kuluttua, pestään vedellä ja kuivataan suurvakuumissa 80°C:ssa. Saadaan (S)-8-bromi-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksiamidia, jonka hajaantumispiste on 296°C.

d) Suspensioon, jossa on 4,33 g (12 mmoolia) (S)-8-bromi-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksiamidia 15 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, lisätään 3,4 ml (23,2 mmoolia) N,N-dimetyyliasetamidi-dimetyyliasetalia ja sekoitetaan 70 minuuttia 115°C:ssa. Suspensio jäädytetään sitten 0°C:seen, suodatetaan, pestään N,N-dimetyyli-formamidilla ja dietyylieetterillä ja kuivataan suurvakuumissa 80°C:ssa.

e) Näin saatuun välituotteeseen (nimittäin kaavan II mukaiseen (S)-yhdisteeseen, jossa Q merkitsee ryhmää $-\text{CON}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_3)_2$, R^2 ja R^3 yhdessä trimetyleenä, R^4 bromia ja R^5 vetyä) lisätään sitten 3,5 ml vettä, 3,5 ml 4-norm. natronlipeää, 13 ml dioksaania, 0,96 g (13,8 mmoolia) hydroksyyliamiinihydrokloridia ja 18,5 ml jääetikkaa, minkä jälkeen sekoitetaan 20 minuuttia 90°C :ssa. Liuos laimennetaan sitten noin 80 ml:lla vettä, jäähdytetään 0°C :seen, suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan vakuumissa 85°C :ssa. Puhdistamista varten raakatuote krotografoidaan silikageelillä eluoimalla metyleenikloridi/etikkaesteriseoksella (1:4). Metyleenikloridi/etikkaesteriseoksesta uudelleen kiteyttämisen jälkeen saadaan (S)-8-bromi-11, 12,13,13a-tetrahydro-1-(3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-9-onia, jonka sulamispiste on $237-238^\circ\text{C}$.

Esimerkki 6

a) 6,33 g (20 mmoolia) (S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-bentsodiatsepiini-1-karboksimidia suspendoidaan 25 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, minkä jälkeen lisätään 12,4 ml (85 mmoolia) N,N-dimetyyliasetamidi-dimetyyliasetaalaa ja sekoitetaan 2 tuntia 115°C :ssa. Suspension annetaan jäähtyä jäähauteessa tunnin ajan, suodatetaan, pestään N,N-dimetyyliformamidilla ja dietyylieetterillä ja kuivataan suurvakuumissa 80°C :ssa.

b) Näin saatuun välituotteeseen (nimittäin kaavan II mukaiseen (S)-yhdisteeseen, jossa Q merkitsee ryhmää $-\text{CON}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_3)_2$, R^2 ja R^3 yhdessä trimetyleenä, R^4 klooria ja R^5 vetyä) lisätään sitten 6,2 ml vettä, 6,2 ml (24,8 mmoolia) 4-norm. natronlipeää, 24 ml dioksaania, 1,67 g (24 mmoolia) hydroksyyliamiinihydrokloridia ja 33 ml jääetikkaa. Sekoitetaan 40 minuuttia 90°C :ssa ja liuos laimennetaan sitten 85 ml:lla vettä. 0°C :seen jäähdyttämisen jälkeen suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan vakuumissa

80°C:ssa. Raakatuote kromatografioidaan silikageelillä, jolloin eluoidaan metyleenikloridi/etikkaesteri-seoksella (3:2) ja sitten etikkaesterillä. Metyleenikloridi/toluenni-seoksesta uudelleen kiteyttämisen jälkeen saadaan (S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-9-onia, jonka sulamispiste on 233-234°C.

Esimerkki 7

a) 368 mg (1 mmooli) 1-[[[(S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]-[1,4]bentsodiatsepiini-1-yyli]karbonyyli]imidatsolia liuotetaan 7 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, minkä jälkeen lisätään 111 mg (1,5 mmoolia) asetamidoksiimia ja lämmitetään 20 tuntia 60°C:ssa. Reaktioseos kaadetaan sitten 30 ml:aan vettä, uutetaan viisi kertaa metyleenikloridilla, yhdistetyt orgaaniset utteet kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin.

b) Jäännös (joka sisältää kaavan II mukaista (S)-yhdistettä, jossa Q merkitsee ryhmää -COON=C(CH₃)NH₂, R² ja R³ yhdessä trimetyleeninä, R⁴ klooria ja R⁵ vetyä) liuotetaan 5 ml:aan jäätikkaa ja sekoitetaan 2 tuntia 120°C:ssa. Tämän jälkeen reaktioseos haihdutetaan kuiviin ja jäännös kromatografioidaan silikageelillä eluoimalla etikkaesterillä. Eluaatin kuiviin haihduttamisen jälkeen saadaan (S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-9-onia, jonka sulamispiste on 230-231°C.

Esimerkki 8

a) Seosta, jossa on 3,68 g (10,4 mmoolia) 1-[[[(S)-8-kloori-12,12a-dihydro-9-okso-9H,11H-~~aseto~~seto[2,1-c]imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-1-yyli]karbonyyli]imidatsolia, 1 g (13,5 mmoolia) asetamidoksiimia ja 20 ml N,N-dimetyyliformamidia sekoitetaan 2,25 tuntia 55-60°C:ssa. Suspensio kaadetaan sitten 80 ml:aan vettä, suodatetaan ja pestään vedellä. Suurvakuumissa 80-90°C:ssa kuivaamisen

jälkeen saadaan O-[[~~(S)~~-8-kloori-12,12a-dihydro-9-okso-9H,11H-~~aseto~~[2,1-c]imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-1-yyli]karbonyyli]asetamidoksiimia, jonka hajaantumispiste on 267°C.

5 b) 3,35 grammaan (9,3 mmoolia) O-[[~~(S)~~-8-kloori-12,12a-dihydro-9-okso-9H,11H-~~aseto~~[2,1-c]imidatso-
[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-1-yyli]karbonyyli]asetamidoksiimia lisätään 15 ml jääetikkaa, minkä jälkeen sekoitetaan 1,5 tuntia 120°C:ssa. Sitten liuos haihdutetaan kuiviin vakuuissa ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä eluoimalla etikkaesterillä. Seuraavan metyleenikloridi/etikkaesteriseoksesta uudelleen kiteyttämisen jälkeen saadaan (S)-8-kloori-12,12a-dihydro-1-(3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H,11H-~~aseto~~[2,1-c]imidatso[1,5-a]-
15 [1,4]bentsodiatsepiini-9-onia, jonka sulamispiste on 239-240°C.

Esimerkki 9

a) Liuokseen, jossa on 7,1 g (26,3 mmoolia) (S)-1,10a-dihydro-5-(trifluorimetyyli)~~aseto~~[2,1-c][1,4]-bentsodiatsepiini-4,10(2H,9H), dionia 30 ml:ssa kuivaa N,N-dimetyyliformamidia -40 - -30°C:ssa, lisätään 1,09 g (25 mmoolia) natriumhydridiä (55-prosenttista öljydispersiota), sekoitetaan vielä 50 minuuttia edellä mainitussa lämpötilassa ja sen jälkeen lisätään tiputtamalla -60°C:ssa
25 5,3 ml (25 mmoolia) fosforihappo-difenyyliesterikloridia.

Sillä välin 3 g (26,3 mmoolia) kalium-t-butylaattia liuotetaan 8 ml:aan kuivaa N,N-dimetyyliformamidia, jäähdytetään asetoni/kuivajäähauteessa, siihen lisätään tiputtamalla 2,9 ml (26,3 mmoolia) isosyaanietikkahappoetyyliesteriä ja saatu liuos lisätään tiputtamalla edellä mainittuun reaktioseokseen siten, että lämpötila ei kohoa -25°C:n yläpuolelle. Lisäyksen päätyttyä seoksen annetaan lämmitä 0°C:seen, neutraloidaan lisäämällä 1,5 ml jääetikkaa ja kaadetaan 150 ml:aan vettä. Uutetaan neljä kertaa
35 metyleenikloridilla, yhdistetyt orgaaniset uutteen pestään

kaksi kertaa edellä, ne kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kromatografioidaan silika-geelillä eluoimalla etikkaesterillä ja sen jälkeen kiteytetään uudelleen tikkaesteri/n-heksaani-seoksesta. Saa-

5 daan etyyli-(S)-12,12a-dihydro-9-okso-8-trifluorimetyyli)-9H,11H-~~aseto~~[2,1-c]imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksylaattia, jonka sulamispiste on 183-184°C. Seosta, jossa on 4,44 g (12,2 mmoolia) etyyli-(S)-12,12a-

10 dihydro-9-okso-8-(trifluorimetyyli)-9H,11H-~~aseto~~[2,1-c]-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksylaattia, 0,556 g (13,9 mmoolia) natriumhydroksidia, 18 ml etanolia ja 9 ml että, lämmitetään paluujäähdyttäjän alla kiehut-

15 taen tunnin ajan. Sitten etanoli tislataan pois vakuuissa ja laimennetaan 25 ml:lla vettä. Neutraloidaan lisäämällä 13,9 ml (13,9 mmoolia) 1-norm. suolahappoa, jäähdytetään noin 0°:seen, suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan suurvakuuissa 90°C:ssa. Saadaan (S)-12,12a-dihydro-9-okso-

20 8-(trifluorimetyyli)-9H,11H-~~aseto~~[2,1-c]imidatso[1,5-a]-[1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksylihappoa, jonka hajaantumispiste on 227-228°C.

c) Liuokseen, jossa on 3,5 g (10,4 mmoolia) (S)-12,12a-dihydro-9-okso-8-(trifluorimetyyli)-9H,11H-~~aseto~~[2,1-c]imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksylihappoa 15 ml:ssa N,N-dimetyylifomramidia, lisätään an-

25 noksittain 2,36 g (14 mmoolia 1,1'-karbonyylidi-imidatso- lia ja sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja 0,75 tuntia 50°C:ssa. Sitten seos kaadetaan 40 ml:aan vettä ja uutetaan neljä kertaa metyleenikloridilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestään kaksi kertaa vedellä, kuivataan

30 magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kiteytetään etikkaesteri/dietyylieetteri-seoksen avulla. Saadaan 1-[[[(S)-12,12a-dihydro-9-okso-8-(trifluorimetyyli)-9H,11H-~~aseto~~[2,1-c]imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-1-yyli]karbonyyli]imidatsolia, jonka hajaantumispis-

35 te on 216-218°C.

d) Seosta, jossa on 2,1 g (5,4 mmoolia) 1-[[~~(S)~~-12,12a-dihydro-9-okso-8-(trifluorimetyyli)-9H,11H-~~aseto~~-[2,1-c]imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-1-yyli]karbonyyli]imidatsolia, 0,48 g (6,5 mmoolia) asetamidoksiimia ja 15 ml N,N-dimetyyliformamidia, sekoitetaan 1,5 tuntia 60°C:ssa. Sitten seos kaadetaan 40 ml:aan vettä ja uutetaan neljä kertaa metyleenikloridilla. Orgaaniset uutteet pestään kaksi kertaa vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Saadaan O-[[~~(S)~~-12,12a-dihydro-9-okso-8-(trifluorimetyyli)-9H,11H-~~aseto~~[2,1-c]imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-1-yyli]karbonyyli]asetamidoksiimia. Analyyttisiä tarkoituksia varten kromatografoidaan 0,4 g raakatuotteesta silikageelillä eluoimalla metyleenikloridi/metanoli-seoksella (9:1). Kiteyttämällä tämän jälkeen uudelleen etikkaesteristä saadaan edellä mainittua ainetta, jonka hajaantumispiste on 223°C.

e) Seosta, jossa on 1,7 g (4,3 mmoolia) raakaa O-[[~~(S)~~-12,12a-dihydro-9-okso-8-(trifluorimetyyli)-9H,11H-~~aseto~~[2,1-c]imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-1-yyli]karbonyyli]asetamidoksiimia ja 10 ml jääetikkaa, sekoitetaan tunnin ajan 90°C:ssa ja 1,5 tuntia 120°C:ssa. Sitten haihdutetaan kuiviin vakuuissa ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä eluoimalla etikkaesterillä. Metyleenikloridi/etikkaesteri-seoksesta uudelleen kiteyttämisen jälkeen saadaan (S)-12,12a-dihydro-1-(3-metyyli-1,2,4-ok-sadiatsol-5-yyli)-8-(trifluorimetyyli)-9H,11H-~~aseto~~-[2,1-c]imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-9-onia, jonka sulamispiste on 255-256°C.

Esimerkki 10

a) Suspensioon, jossa on 20 g (66,4 mmoolia) (S)-7-fluori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksyyliahappoa 70 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, lisätään annok-sittain 14,53 g (89,6 mmoolia) N,N-karbonyylidi-imidatso-lia. Saatua liuosta sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpö-tilassa ja tunnin ajan 50°C:ssa ja kaadetaan sitten noin

300 ml:aan vettä. 20 minuutin sekoittamisen jälkeen saatu suspensio suodatetaan ja jäännös pestään vedellä. 16 tuntia vesivakuuissa 90°C:ssa kuivaamisen jälkeen saadaan 1-
 5 [[(S)-7-fluori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-yyli]karbonyyli]imidatsolia, jonka sulamispiste on 206-207°C.

b) 20 g (57 mmoolia) 1-[[[(S)-7-fluori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-yyli]karbonyyli]imidatsolia suspensio-
 10 doidaan 55 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, lisätään 9,9 ml 25-prosenttista ammoniakkin vesiliuosta, sekoitetaan puoli tuntia ja kaadetaan sitten 300 ml:aan vettä. Saostunut tuote suodatetaan erilleen, pestään vedellä ja kuivataan
 15 48 tuntia vesivakuuissa 80°C:ssa. Saadaan (S)-7-fluori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksiamidia, jonka sulamispiste on 239-240°C.

c) 7 grammaa (23,3 mmoolia) (S)-7-fluori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]-
 20 [1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksiamidia ja 9,31 g (70 mmoolia) N,N-dimetyyliasetamidi-dimetyyliasetaalina sekoitetaan 15 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia 2 tuntia 110°C:ssa. Laimentamalla noin 20 ml:lla tolueenia ja 20 ml:lla eetteriä ja jäädyttämällä 0°C:seen kiteytyy erilleen
 25 (R,S)-N-[1-(dimetyyliamino)etylideeni]-7-fluori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]-[1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksiamidia, jonka sulamispiste on 224-225°C.

d) Seosta, jossa on 3,50 g (9,5 mmoolia) (R,S)-N-[1-dimetyyliamino)etylideeni]-7-fluori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksiamidia, 3,44 ml vettä, 3,44 ml (13,7 mmoolia) 4-norm. natronlipeää, 14 ml dioksaania, 0,93 g (13,3 mmoolia) hydroksyyliamiini-hydrokloridia ja 18 ml
 35 jääetikkaa, sekoitetaan 50 minuuttia 80°C:ssa. Saatu keltainen liuos kaadetaan 50 ml:aan vettä ja muodostunut sus-

pensio jäädytetään. Saostunut tuote suodatetaan erilleen, pestään vedellä ja kuivataan. Silikageelillä kromatografioinnin ja seuranneen etikkaesteristä uudelleen kiteyttämisen jälkeen saadaan (R,S)-7-fluori-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-9-onia, jonka sulamispiste on 226-227°C.

Esimerkki 11

a) Seosta, jossa on 6,32 g (20 mmoolia) (S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksiamidia, 5,68 g (14 mmoolia) 2,4-bis-(p-metoksifenyyli)-1,3,2,4-ditiadifosfetaani-2,4-disulfidia ja 100 ml tolueenia, lämmitetään 4,5 tuntia paluujäädyttäjän alla kiehua. Sitten saatu liuos haihdutetaan kuiviin vakuuissa ja jäännös kromatografioidaan silikageelillä eluoimalla etikkaesterillä. Metyleenikloridi/etikkaesteri-seoksesta uudelleen kiteyttämisen jälkeen saadaan (S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karbonitriiliä, jonka sulamispiste on 237-238°C.

b) 7,0 grammaa (23,4 mmoolia) (S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karbonitriiliä sekoitetaan yhdessä noin 1,0 gramman kanssa tuoreeltaan vapautettua hydroksyyliamiinia 90 ml:ssa etanolia 1,5 tuntia kiehumislämpötilassa. Jäädyttämällä, suodattamalla saostunut aine erilleen, pesemällä eetterillä ja kuivaamalla saadaan (S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksiamidoksiimia, jonka sulamispiste on 249-250°C. Kromatografioimalla emäliuoksesta saatu jäännös silikageelillä ja kiteyttämällä sen jälkeen etikkaesteristä saadaan vielä toinen erä haluttua amidoksiimia.

c) 3,31 g (10 mmoolia) (S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-

bentsodiatsepiini-1-karboksiamidoksimia lisätään huoneen lämpötilassa ja 5 minuutin kuluessa annoksittain 15 ml:aan etikkahappoanhydridiä. Sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa, etikkahappoanhydridi tislataan pois ja jäännöstä lämmitetään 1,5 tuntia 140°C:ssa. Kaksi kertaa metyleenikloridi/etikkaesteri-seoksesta uudelleen kiteyttämisen jälkeen saadaan (S)-O-asetyyli-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-bentsodiatsepiini-1-karboksiamidoksiimia, jonka hajoamispiste on 217°C.

d) 2,42 grammaan (6,5 mmoolia) (S)-O-asetyyli-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksiamidoksiimia lisätään 50 ml jääetikkaa, minkä jälkeen sekoitetaan 1,5 tuntia kiehumislämpötilassa. Jääetikka tislataan pois ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä eluoimalla kloroformilla, jossa on 5 % metanolia. Etikkaesteri/n-heksaani-seoksesta uudelleen kiteyttämisen jälkeen saadaan (S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(5-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-9-onia, jonka sulamispiste on 205-206°C.

Esimerkki 12

a) 5,0 g 1-[[[(S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-yyli]karbonyyli]imidatsolia sekoitetaan 2 gramman kanssa isobutyramidoksiimia 30 ml:ssa N,N-dimetyyli-formamidia tunnin ajan 70°C:ssa. Seos kaadetaan noin 250 ml:aan vettä ja uutetaan neljä kertaa 40 ml:n erillä metyleenikloridia. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kaksi kertaa vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Saadaan O-[[[(S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-yyli]karbonyyli]isobutyramidoksiimia, jonka sulamispiste on 220-221°C.

b) 4,5 g (11,2 mmoolia) O-[[[(S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]-[1,4]bentsodiatsepiini-1-yyli]karbonyyli]isobutyramidoksiimia sekoitetaan tunnin ajan 20 ml:n kanssa jääetikkaa 110°C:ssa. Haihdutetaan kuiviin ja jäännös kromatografioidaan silikageelillä eluoimalla kloroformilla, jossa on 5 % metanolia. Etikkaesteristä uudelleen kiteyttämisen jälkeen saadaan (S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(3-isopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-9-onia, jonka sulamispiste on 187-188°C.

Esimerkki 13 (15)

1,75 grammaan (5,3 mmoolia) (S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksiamidoksiimia lisätään 10 ml isovoihappoanhydridiä ja sekoitetaan 40 minuuttia huoneen lämpötilassa. Sitten seokseen (jossa on kaavan II mukaista (S)-yhdistettä, jossa Q merkitsee ryhmää $-C(NH_2)=NOCOCH(CH_3)_2$, R^2 ja R^3 yhdessä trimetyleeninä, R^4 klooria ja R^5 vetyä) lisätään 14 ml jääetikkaa ja sekoitetaan 4 tuntia 120°C:ssa. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin suurvakuumissa ja jäännös kromatografioidaan silikageelillä eluoimalla etikkaesterillä. Etikkaesteri/n-heksaani-seoksesta uudelleen kiteyttämisen jälkeen saadaan (S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(5-isopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-9-onia, jonka sulamispiste on 195-196°C.

Esimerkki 14 (16)

a) N-(2,4-dimetoksibentsyyli)glysiiniä valmistetaan antamalla glysiinin reagoida 2,4-dimetoksibentsaldehydin kanssa natronlipeän läsnäollessa, pelkistämällä palladiumhiilellä metanolissa ja neutraloimalla sen jälkeen 2-norm. suolahapolla. Saatua vesiliuos haihdutetaan kuiviin. 18,6 g saatua seosta, jossa on N-(2,4-dimetoksibentsyyli)glysiiniä ja natriumkloridia, sekoitetaan yhdessä 60 ml:n kanssa

N,N-dimetyyliformamidia ja 10 g:n (50,6 mmoolia) kanssa 6-kloori-isatohappoanhydridiä tunnin ajan 80°C:ssa ja tunnin ajan 90°C:ssa. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin ja jäännöstä lämmitetään 5 tuntia suurvakuumissa 135-140°C:ssa. Ki-
5 teistä tuotetta kiehautetaan 90 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, minkä jälkeen se kaadetaan 400 ml:aan kuumaa vettä. Seoksen annetaan jäähtyä sekoittaen huoneen lämpötilaan, sitten jäähdytetään jäähauteessa noin 0°C:seen, suodatetaan, pestään vedellä ja saatu aine liuotetaan 20
10 ml:aan kuumaa N,N-dimetyyliformamidia. Sen jälkeen kun on lisätty 150 ml etikkaesteriä seoksen annetaan olla tunnin ajan jäähauteessa, suodatetaan, pestään kylmällä etikkaesterillä ja kuivataan vakuumissa 80°C:ssa. Saadaan 6-kloori-4-(2,4-dimetoksisibentsyyli)-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsodiatsebiini-2,5(1H)-dionia, jonka sulamispiste on 230-231°C.
15

b) Suspensioon, jossa on 12,3 g (282,2 mmoolia) natriumhydridiä (55-prosenttista öljydispersiota) 400 ml:ssa kuivaa N,N-dimetyyliformamidia -20 - 10°C:ssa, lisätään sekoittaen 107,2 g (297,1 mmoolia) 6-kloori-4-(2,4-dimetoksisibentsyyli)-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2,5(1H)-dionia, sekoitetaan vielä 45 minuuttia edellä mainitussa lämpötilassa ja sen jälkeen siihen lisätään tiputtamalla noin -57°C:ssa 60 ml (282,2 mmoolia) fosforihappodifenyyliesterikloridia. Tällä välin 34,4 g (297,1 mmoolia) kalium-t-butylaattia liuotetaan 70 ml:aan kuivaa N,N-dimetyyliformamidia, jäähdytetään asetoni/kuivajäähauteessa, tähän lisätään tiputtamalla 32,5 ml (297,1 mmoolia) isosyaanietikkahappoetyyliesteriä ja saatu liuos lisätään tiputtamalla edellä mainittuun reaktioseokseen niin nopeasti, että lämpötila ei kohoa -25°C:n yläpuolelle. Seoksen annetaan lämmitä 19°C:seen, neutraloidaan 18 ml:lla jääetikkaa, kaadetaan 1,5 litraan vettä ja uutetaan viisi kertaa metyleenikloridilla. Orgaaniset uutteen pestään kolme kertaa vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja
35 haihdutetaan kuiviin. Jäännös kromatografioidaan silika-

geelillä eluoimalla etikkaesterillä. Sen jälkeen kun saatu öljy on kiteytetty etikkaesteri/n-heksaani-seoksella saadaan etyyli-7-kloori-5-(2,4-dimetoksibentsyyli)-5,6-dihydro-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaattia, jonka sulamispiste on 129-130°C.

5 c) Seosta, jossa on 55,6 g (122 mmoolia) etyyli-7-kloori-5-(2,4-dimetoksibentsyyli)-5,6-dihydro-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaattia 180 ml:ssa trifluorietikkahappoa lämmitetään paluujäähdyttäjän alla kiehuaen ja sekoittaen 24 tuntia. Vakuuissa 10 kuiviin haihduttamisen jälkeen jäännökseen lisätään noin 500 ml vettä ja tehdään alkaliseksi kiinteällä kaliumkarbonaatilla. Saostunut aine suodatetaan erilleen, pestään vedellä ja kuivataan suurvakuumissa 80°C:ssa. Puhdistamista 15 varten raakatuotetta kiehutetaan 300 ml:ssa dioksaania, suodatetaan ja kiehutetaan vielä kerran 250 ml:ssa dioksaania. Molemmat emäliuokset konsentroidaan sitten yhdessä noin 300 ml:n tilavuuteen, annetaan kiteytyä yön ajan huoneen lämpötilassa, suodatetaan ja pestään dietyylieetterillä. 20 Kuivauksen jälkeen saadaan etyyli-7-kloori-5,6-dihydro-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaattia, jonka sulamispiste on 278-279°C.

d) Seosta, jossa on 9 g (29,4 mmoolia) etyyli-7-kloori-5,6-dihydro-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaattia, 1,434 g (35,9 mmoolia) natriumhydroksidia, 30 ml etanolia ja 15 ml vettä, lämmitetään paluujäähdyttäjän alla kiehuaen 70 minuuttia. Sitteen laimennetaan 80 ml:lla vettä, suodatetaan, neutraloidaan lisäämällä 8,9 ml (35,9 mmoolia) 4-norm. suolahappoa ja etanoli tislataan pois vakuuissa. Sen jälkeen jäähdytetään noin 0°C:seen, suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan suurvakuumissa 80-90°C:ssa. Saadaan 7-kloori-5,6-dihydro-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylihappoa, jonka hajaantumispiste on 289°C.

35 e) Suspensioon, jossa on 7,4 g (26,9 mmoolia) 7-kloori-5,6-dihydro-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodi-

atsepiini-3-karboksyylihappoa 30 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, lisätään 5,83 g (35 mmoolia) 1,1'-karbonyylidiimidatsolia ja sekoitetaan 20 minuuttia huoneen lämpötilassa ja 30 minuuttia 60°C:ssa. Tämän jälkeen seos kaadetaan 150 ml:aan vettä, suodatetaan, pestään vedellä ja 5 kuivataan suurvakuumissa 90°C:ssa. Saadaan 1-[[7-kloori-5,6-dihydro-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-yyli]karbonyyli]imidatsolia, jonka hajaantumispiste on 255-257°C.

10 f) Seosta, jossa on 7 g (21,4 mmoolia) 1-[[7-kloori-5,6-dihydro-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-yyli]karbonyyli]imidatsolia, 1,91 g (25,8 mmoolia) asetamidoksiimia ja 45 ml N,N-dimetyyliformamidia, sekoitetaan 1,75 tuntia 70°C:ssa. Sitten saatu suspensio kaadetaan 15 100 ml:aan vettä, suodatetaan 0,5 tunnin kuluttua, pestään vedellä ja kuivataan suurvakuumissa 80-90°C:ssa. Saadaan 0-[[7-kloori-5,6-dihydro-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-yyli]karbonyyli]asetamidoksiimia, jonka hajaantumispiste on 269-270°C.

20 g) Suspensiota, jossa on 6,41 g (19,2 mmoolia) 0-[[7-kloori-5,6-dihydro-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-yyli]karbonyyli]asetamidoksiimia 45 ml:ssa jääetikkaa, lämmitetään paluujäähdyttäjän alla kiehauttaen tunnin ajan. Sitten saatu liuos haihdutetaan kuiviin 25 vakuumissa, jäännökseen lisätään metyleenikloridia, jäähdytetään noin 0°C:seen, liukenematon aine suodatetaan pois ja emäliuos haihdutetaan kuiviin vakuumissa. Jäännökseen lisätään vielä kerran metyleenikloridia, jäähdytetään jäähauteessa, suodatetaan ja näin saatu aine kiteytetään 30 uudelleen N,N-dimetyyliformamidista. Saadaan 7-kloori-5,6-dihydro-3-(3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-6-onia, jonka hajaantumispiste on 295-296°C.

Esimerkki 15 (→)

35 a) Seosta, jossa on 33,18 g (100 mmoolia) etyyli-(S)-8-kloori-12,12a-dihydro-9-okso-9H,11H-~~aseto~~[2,1-c]-

- imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksylaattia ja 100 ml hydratsiinihydraattia 300 ml:ssa etanolia, sekoitetaan 4 tuntia kiehumislämpötilassa. Tilavuus haihdutetaan puoleen ja annetaan kiteytyä viikonlopun ajan. Alas laskehtinut aine suodatetaan erilleen, pestään etanolilla ja eetterillä ja kuivaamisen jälkeen saadaan (S)-8-kloori-12,12a-dihydro-9-okso-9H,11H-~~ä~~seto[2,1-c]imidatso[1,5-a]-[1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksihydratsidia, jonka sulamispiste on 215-217°C.
- 5
- 10 b) Seosta, jossa on 13,0 g (41 mmoolia) (S)-8-kloori-12,12a-dihydro-9-okso-9H,11H-~~ä~~seto[2,1-c]imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksihydratsidia ja 70 ml (400 mmoolia) ortoetikahappotrietyyliesteriä 350 ml:ssa etanolia, lämmitetään paluujäähdyttäjän alla kie-
- 15 huttaen tunnin ajan. Sitten seos konsentroidaan noin 100 ml:ksi, laimennetaan 100 ml:lla etikkaesteriä ja jäähdytetään jäähauteessa. Alas laskehtineen tuotteen erilleen suodattamisen ja etikkaesterillä pesemisen jälkeen saadaan (S)-N'[(E/Z)-1-etoksietylideeni]-8-kloori-12,12a-dihydro-
- 20 9-okso-9H,11H-~~ä~~seto[2,1-c]imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksihydratsidia, jonka sulamispiste on 255-256°C.
- c) Seosta, jossa on 5,80 g (15 mmoolia) (S)-N'-[(E/Z)-1-etoksietylideeni]-8-kloori-12,12a-dihydro-9-okso-
- 25 9H,11H-~~ä~~seto[2,1-c]imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksihydratsidia ja 5 ml 1,8-diatsebisyklo[5,4,0]undek-7-eeniä ja 300 ml N,N-dimetyyliformamidia, sekoitetaan yön ajan kiehumislämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin ja jäännös liuotetaan metyleenikloridiin. Pestään
- 30 vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Metyleenikloridista ja etikkaesteristä uudelleen kiteyttämisen jälkeen saadaan (R,S)-8-kloori-12,12a-dihydro-1-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-9H,11H-~~ä~~seto[2,1-c]imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-9-onia, jonka
- 35 sulamispiste on 239-240°C.

Esimerkki 16

a) Seosta, jossa on 10 g (31,5 mmoolia) (S)-8-kloori-12,12a-dihydro-9-okso-9H,11H-~~at~~seto[2,1-c]imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksihydratsidia ja 70 ml (420 mmoolia) ortomuurahaihapoetyyliesteriä 500 ml:ssa etanolia, lämmitetään paluujäähdyttäjän alla kiehuaen tunnin ajan. Konsentroidaan noin 100 ml:ksi ja jäähdytetään 0°C:seen. Alas laskehtinut tuote suodatetaan erilleen ja pestään kylmällä etanolilla. Kuivauksen jälkeen saadaan (S)-N'-[(E/Z)-etoksimetylideeni]-8-kloori-12,12a-dihydro-9-okso-9H,11H-~~at~~seto[2,1-c]imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksihydratsidia, jonka sulamispiste on 237-238°C.

b) Seosta, jossa on 4,6 g (12,3 mmoolia) (S)-N'-[(E/Z)-etoksimetylideeni]-8-kloori-12,12a-dihydro-9-okso-9H,11H-~~at~~seto[2,1-c]imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksihydratsidia, 300 ml n-butanolia ja 5 ml 1,8-diatsabisyklo[5,4,0]undek-7-eenia, lämmitetään paluujäähdyttäjän alla kiehuaen 5 tuntia. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin ja jäännös kiteytetään uudelleen kaksi kertaa etikkaesteristä. Saadaan (S)-8-kloori-12,12a-dihydro-1-(1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-9H,11H-atseto[2,1-c]imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-9-onia, jonka sulamispiste on 264-265°C.

Esimerkki 17

a) Seosta, jossa on 34,6 g (100 mmoolia) etyyli(S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksy-laattia, 100 ml hydratsiinihydraattia ja 100 ml etanolia, lämmitetään paluujäähdyttäjän alla kiehuaen 16 tuntia. Konsentroidaan noin 150 ml:ksi ja jäähdytetään. Erilleen kiteytynyt tuote suodatetaan erilleen ja pestään eetterillä. Dioksaanista uudelleen kiteyttämisen jälkeen saadaan (S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksihydratsidia, jonka sulamispiste on 265-267°C.

b) Seosta, jossa on 5,0 g (15 mmoolia) (S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksihydratsidia ja 50 ml ortomuuraishaishappoetyyliesteriä 500 ml:ssa etanolia, sekoitetaan tunnin ajan kiehumislämpötilassa. Haihduttamalla liuos kuiviin ja kiteyttämällä jäännös etikkaesteristä saadaan (S)-N'-[(E/Z)-etoksimetylideeni]-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksihydratsidia, jonka sulamispiste on 223-224°C.

c) Seosta, jossa on 4,0 g (10,3 mmoolia) (S)-N'-[(E/Z)-etoksimetylideeni]-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksihydratsidia ja 5 ml 1,8-diatsabisyklo[5,4,0]undek-7-eeniä sekä 300 ml n-butanolia, sekoitetaan kiehumislämpötilassa 4 tuntia. Haihdutetaan kuiviin ja jäännös kromatografioidaan silikageelillä eluoimalla kloroformilla, jossa on 5 % metanolia. Kiteyttämällä uudelleen etanolista saadaan (S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-9-onia, jonka sulamispiste on 229-230°C.

Esimerkki 18

a) Seosta, jossa on 6,61 g (20 mmoolia) (S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksihydratsidia ja 40 ml ortoetikkahappotrietyyliesteriä sekä 200 ml etanolia, sekoitetaan 1,5 tuntia kiehumislämpötilassa. Liuos konsentroidaan noin 30 ml:ksi ja laimennetaan 30 ml:lla etikkaesteriä. Suodattamalla alas laskehtinut tuote erilleen, pesemällä etikkaesterillä ja kuivaamalla saadaan (S)-N'-[(E/Z)-1-etoksietylideeni]-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksihydratsidia, jonka sulamispiste on 252-254°C.

b) Seosta, jossa on 5,10 g (12,7 mmoolia) (S)-N'-
 [(E/Z)-1-etoksietylideeni]-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksihydratsidia ja 5 ml 1,8-diatsebisyklo-
 5 [5,4,0]undek-7-eeniä sekä 250 ml N,N-dimetyyliformamidia, lämmitetään paluujäähdyttäjän alla kiehuaen yön ajan. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin, jäännös liuotetaan metyleenikloridiin, orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Mety-
 10 leenikloridi/etikkaesteri-seoksesta uudelleen kiteyttämisen jälkeen saadaan (S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-9H-imidatso-
 [1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-9-onia, jonka sulamispiste on 253-254°C.

15 Esimerkki 19

a) Seosta, jossa on 9,95 g (30 mmoolia) (S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksihydratsidia ja 35 ml ortopropionihappotrietyyliesteriä sekä 200 ml
 20 etanolia, lämmitetään paluujäähdyttäjän alla kiehuaen 2 tuntia. Seos konsentroidaan puoleen tilavuudestaan, laimennetaan 50 ml:lla etikkaesteriä ja jäähdytetään jäähau-
 teessa. Suodattamalla alas laskehtinut tuote erilleen ja kuivaamalla saadaan (S)-N'-[(E/Z)-1-etoksipropylideeni]-
 25 8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso-
 [1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksihydratsidia, jonka sulamispiste on 251-252°C.

b) Seosta, jossa on 6,0 g (15 mmoolia) (S)-N'-
 [(E/Z)-1-etoksipropylideeni]-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksihydratsidia ja 5 ml 1,8-diatsebisyklo-
 30 lo[5,4,0]undek-7-eeniä sekä 200 ml N,N-dimetyyliformamidia, sekoitetaan yön ajan 135°C:ssa. Liuos haihdutetaan kuiviin ja jäännös liuotetaan metyleenikloridiin. Pestään
 35 kaksi kertaa vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja

haihdutetaan kuiviin. Sen jälkeen kun on kiteytetty kaksi kertaa uudelleen metyleenikloridi/etikkaesteri-seoksesta saadaan (S)-8-kloori-1-(5-etyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-11,12,13,13a-tetrahydro-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]bentsodiatsepiini-9-onia, jonka sulamispiste on 220-221°C.

Esimerkki 20 (22)

a) Seosta, jossa on 9,95 g (30 mmoolia) (S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksihydratsidia ja 35 ml ortobentsoehappotrietyyliesteriä sekä 200 ml etanolia, lämmitetään paluujäähdyttäjän alla kiehuaen 10 tuntia. Haihduttamalla liuos kuiviin ja kiteyttämällä jäännös uudelleen etikkaesteristä saadaan (S)-N'-[(E/Z)- α -etoksibentsylideeni]-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksihydratsidia.

b) Seosta, jossa on 5 g (10,8 mmoolia) (S)-N'-[(E/Z)- α -etoksibentsylideeni]-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]-[1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksihydratsidia ja 230 ml n-butanolia sekä 5 ml 1,8 diatsabisyklo[5,4,0]undek-7-eeniä, sekoitetaan yön ajan kiehumislämpötilassa. Haihdutetaan kuiviin, jäännös liuotetaan metyleenikloridiin ja pestään kaksi kertaa vedellä. Kuivaamalla magnesiumsulfaatilla, haihduttamalla kuiviin ja kiteyttämällä uudelleen etikkaesteristä saadaan (S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(5-fenyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-9-onia, jonka sulamispiste on 221-222°C.

Esimerkki 21 (26)

Seosta, jossa on 3,31 g (10 mmoolia) (S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksiamidoksiimia 10

ml:ssa trifluorietikkahappoanhydridiä, sekoitetaan 1,5 tuntia huoneen lämpötilasa ja reaktioseos haihdutetaan kuiviin. Kormatografioimalla jäännös silikageelillä eluoi-
 malla kloroformilla, jossa on 5 % metanolia, ja kiteyttämällä sen jälkeen uudelleen etikkaesteri/heksaaniseoksesta
 5 saadaan (S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-1[5-(trifluorimetyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-9-onia, jonka sulamispiste on 220-221°C.

10 Esimerkki 22 (29)

Seosta, jossa on 15 g (43,8 mmoolia) 1-[[7-kloori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-yyli]karbonyyli]imidatsolia, 6,60 g (65,8 mmoolia) syklopropanikarboksiamidoksiimia ja 100 ml N,N-dimetyyliformamidi, sekoitetaan 1,5 tuntia 70°C:ssa, minkä jälkeen haihdutetaan kuiviin. Jäännökseen lisätään 100 ml jääetikkaa, ja liuosta lämmitetään 1,5 tuntia 120°C:ssa. Sitten haihdutetaan kuiviin ja jäännös jaetaan metyleenikloridiin ja kyllästettyyn natriumvetykarbonaatti-liuokseen liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Kiteyttämällä jäännös uudelleen metyleenikloridista ja etikkaesteristä saadaan 7-kloori-3-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-5,6-dihydro-5-metyyli-4H-imidatso[1,5-a]-
 15 [1,4]bentsodiatsepiini-6-onia, jonka sulamispiste on 183-184°C.

20 Esimerkki 23 (30)

15,0 g (42 mmoolia) 1-[[[(S)-8-kloori-12,12a-dihydro-9-okso-9H,11H-atseto[2,1-c]imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-1-yyli]karbonyyli]imidatsolia liuotetaan 60 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, minkä jälkeen lisätään 4,60 g (46 mmoolia) syklopropanikarboksiamidoksiimia ja lämmitetään 2 tuntia 100°C:ssa. Haihdutetaan kuiviin, jäännökseen lisätään 50 ml etikkahappoa ja sekoitetaan 2 tun-
 35 tia 115°C:ssa. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös

jaetaan metyleenikloridiin ja kyllästettyyn natriumvetykarbonaatti-liuokseen liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kromatografioidaan silikageelillä eluomalla etikkaesterillä. Etikkaesteristä uudelleen kiteyttämisen jälkeen saadaan (S)-8-kloori-1-(3-syklopropyyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-12,12a-dihydro-9H,11H-atseto[2,1-c]imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-9-onia, jonka sulamispiste on 140-142°C.

10 Esimerkki 24 (31)

8,10 g (22 mmoolia) 1-[[[(S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-yyli]karbonyyli]imidatsolia liuotetaan 30 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, minkä jälkeen lisätään 2,50 g (25 mmoolia) syklopropanikarboksiamidoksiimia ja lämmitetään 4,5 tuntia 70°C:ssa. Sitten reaktioseos kaadetaan 350 ml:aan vettä, sekoitetaan 20 minuuttia ja saostunut tuote suodatetaan erilleen. Jäännös pestään vedellä ja kuivataan. Edellä mainittu jäännös liuotetaan 30 ml:aan jääetikkaa ja sekoitetaan 2,5 tuntia 115°C:ssa. Tämän jälkeen reaktioseos haihdutetaan kuiviin ja jäännös kromatografioidaan silikageelillä eluoimalla etikkaesterillä. Eluaatin kuiviin haihduttamisen jälkeen saadaan (S)-8-kloori-1-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-11,12,13,13a-tetrahydro-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-9-onia, jonka sulamispiste on 213-214°C.

Esimerkki 25

30 Seosta, jossa on 6,5 g (20 mmoolia) 1-[(8-fluori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-yyli)karbonyyli]imidatsolia ja 2,2 g (22 mmoolia) syklopropanikarboksiamidoksiimia 25 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, sekoitetaan tunnin ajan 100°C:ssa. Sitten haihdutetaan kuiviin, jäännökseen lisätään 50 ml jääetikkaa ja lämmitetään tunnin ajan paluujäähdyttäjän

35

5 alla. Haihdutetaan uudelleen kuiviin vakuumissa ja jäännös liuotetaan metyleenikloridiin. Metyleenikloridiliuos pestään kaksi kertaa natriumvetykarbonaatti-liuoksella, sen jälkeen kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Kiteyttämällä uudelleen metyleenikloridi/etikkaesteri-seoksesta saadaan 3-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-8-fluori-5,6-dihydro-5-metyyli-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-6-onia, jonka sulamispiste on 216-217°C.

10 Esimerkki 26

Seosta, jossa on 8,10 g (22 mmoolia) 1-[[[(S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-yyli]karbonyyli]imidatsolia, 2,60 g (25 mmoolia) metoksiasetamidoksiimia ja 30 ml N,N-dimetyyliformamidia, sekoitetaan 2,5 tuntia 70°C:ssa. Reaktioseos kaadetaan 300 ml:aan vettä, suspensio suodatetaan ja suodatinjäännös pestään vedellä ja kuivataan suurvakuumissa 90°C:ssa. Tämän jälkeen 6,55 g:aan saatua tuotetta lisätään 30 ml jääetikkaa ja sekoitetaan 4,5 tuntia 120°C:ssa. Sitten liuos haihdutetaan kuiviin vakuumissa ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä eluoimalla etikkaesterillä. Kiteyttämällä tämän jälkeen uudelleen etikkaesteristä saadaan (S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-1-[3-(metoksimetyyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-9-onia, jonka sulamispiste on 168-170°C.

25 Esimerkki 27

Seosta, jossa on 8,60 g (28,5 mmoolia) (S)-7-fluori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksyylihappoa, 30 ml N,N-dimetyyliformamidia ja 6,16 g (38 mmoolia) N,N'-karbonyylidiimidatsolia, sekoitetaan 45 minuuttia huoneen lämpötilassa ja tunnin ajan 55°C:ssa. Tämän jälkeen lisätään 2,44 g (33 mmoolia) asetamidoksiimia ja sekoitetaan edelleen 1,5 tuntia 75°C:ssa. Kaadetaan 200 ml:aan

vettä, sekoitetaan 20 minuuttia, suodatetaan ja suodatinjäännös kuivataan. 8,60 g näin saatua tuotetta sekoitetaan 50 ml:ssa jääetikkaa 2,5 tuntia 115°C:ssa. Liuos haihdutetaan kuiviin ja jäännös jaetaan metyleenikloridiin ja kyllästettyyn natriumvetykarbonaatti-liuokseen liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Kiteyttämällä jäännös uudelleen etikkaesteristä saadaan (S)-7-fluori-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-9-onia, jonka sulamispiste on 248-249°C.

Esimerkki 28

Liuokseen, jossa on 2,21 g (55,2 mmoolia) natriumhydroksidia 10 ml:ssa vettä, lisätään 40 ml etanolia ja 14,0 g (44,9 mmoolia) etyyli-(S)-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksyylaattia ja seosta sekoitetaan 30 minuuttia kiehumislämpötilassa. Laimennetaan 40 ml:lla vettä ja neutraloidaan 13,8 ml:lla 4-norm. suolahappoa. Etanolin haihduttamisen jälkeen vesivakuumissa suspensio suodatetaan; suodatinjäännös pestään sen jälkeen vedellä ja kuivataan suurvakuumissa 90°C:ssa. Saatu tuote suspendoidaan 60 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, lisätään 9,40 g (56 mmoolia) N,N'-karbonyylidi-imidatsolia ja sekoitetaan yön ajan 60°C:ssa. Reaktioseokseen lisätään 3,65 g (49,3 mmoolia) asetamidoksiimia ja sekoitetaan edelleen 2 tuntia 60°C:ssa. Haihdutetaan kuiviin, jäännös liuotetaan 50 ml:aan jääetikkaa ja lämmitetään 2,5 tuntia 120°C:ssa. Keltainen liuos haihdutetaan kuiviin; jäännös liuotetaan metyleenikloridiin ja pestään kyllästetyllä natriumvetykarbonaatti-liuoksella. Kuivataan magnesiumsulfaatilla, haihdutetaan kuiviin ja kiteyttämällä jäännös uudelleen metyleenikloridista ja etikkaesteristä saadaan (S)-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-9-onia, jonka sulamispiste on 180-182°C.

Esimerkki 29

Seosta, jossa on 43,64 g (118,65 mmoolia) 1-[[[(S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso-
 [1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-yyli]karbo-
 5 nyyli]imidatsolia, 11,5 g (130,5 mmoolia) propioniamidok-
 siimia ja 200 ml N,N-dimetyyliformamidia, sekoitetaan 2
 tuntia 60°C:ssa. Sitten jäähdytetty suspensio suodatetaan;
 suodatinjäännös pestään sen jälkeen eetterillä ja kuiva-
 taan vesivakuuissa 70°C:ssa. 5,0 g (12,9 mmoolia) saatua
 10 tuotetta sekoitetaan 50 ml:n kanssa jäätikkää 3 tuntia
 120°C:ssa. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin ja jäännös
 liuotetaan metyleenikloridiin. Liuos pestään kyllästetyllä
 natriumvetykarbonaatti-liuoksella, kuivataan magnesiumsul-
 faatilla ja haihdutetaan kuiviin. Kiteyttämällä uudelleen
 15 metyleenikloridista ja etikkaesteristä saadaan (S)-8-kloori-
 ri-1-(3-etyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-11,12,13,13a-tet-
 rahydro-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatse-
 piini-9-onia, jonka sulamispiste on 201-203°C.

Esimerkki 30

20 Seosta, jossa on 41,20 g (112,1 mmoolia) 1-[[[(S)-
 8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso-
 [1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-yyli]karbo-
 nyyli]imidatsolia ja 12,6 g (123,4 mmoolia) butyramidok-
 siimia, sekoitetaan 2,5 tuntia 200 ml:ssa N,N-dimetyyli-
 25 formamidia 60°C:ssa. Sitten jäähdytetty suspensio suodate-
 taan; suodatinjäännös pestään eetterillä ja kuivataan.
 Saatua tuotetta sekoitetaan 350 ml:n kanssa jäätikkää 3
 tuntia 120°C:ssa. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin ja jään-
 nös liuotetaan metyleenikloridiin. Pestään kyllästetyllä
 30 natriumvetykarbonaatti-liuoksella, kuivataan magnesiumsul-
 faatilla ja haihdutetaan kuiviin. Kiteyttämällä jäännös
 uudelleen metyleenikloridista ja etikkaesteristä saadaan
 (S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(3-propyyli-1,2,4-
 oksadiatsol-5-yyli)-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-
 35 bentsodiatsepiini-9-onia, jonka sulamispiste on 176-178°C.

Esimerkki 31

11,0 g (30 mmoolia) 1-[[[(S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-bentsodiatsepiini-1-yyli]karbonyyli]imidatsolia liuotetaan 50 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia, minkä jälkeen lisätään 3,96 g (34 mmoolia) valeramidoksiimia ja lämmitetään 3 tuntia 85°C:ssa. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan 50 ml:aan jääetikkaa ja sekoitetaan 2 tuntia 110°C:ssa. Tämän jälkeen reaktioseos haihdutetaan kuiviin ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä eluoimalla etikkaesterillä. Eluaatin kuiviin haihduttamisen jälkeen saadaan (S)-1-(3-butylyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-9-onia, jonka sulamispiste on 181-182°C.

Esimerkki 32

Seosta, jossa on 39,72 g (108 mmoolia) 1-[[[(S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-yyli]karbonyyli]imidatsolia, 13,8 g (118,8 mmoolia) pivalamidoksiimia ja 200 ml N,N-dimetyyliformamidia, lämmitetään 3 tuntia 60°C:ssa. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin; jäännös liuotetaan metyleenikloridiin ja pestään kaksi kertaa vedellä. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. 45 g (108 mmoolia) saatua tuotetta sekoitetaan 3 tunnin ajan 200 ml:n kanssa jääetikkaa 120°C:ssa. Liuos haihdutetaan kuiviin ja jäännös jaetaan kloroformiin ja kyllästettyyn natriumvetykarbonaatti-liuokseen liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Kiteyttämällä uudelleen metyleenikloridista ja etikkaesteristä saadaan (S)-1-(3-tert.-butyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-9-onia, jonka sulamispiste on 222-224°C.

Esimerkki 33 (40)

Liuokseen, jossa on 8,61 g (100 mmoolia) syklopro-
 paanikarboksyylihappoa 30 ml:ssa N,N-dimetyyli-formamidia,
 lisätään annoksittain 17,0 g (105 mmoolia) N,N'-karbonyy-
 5 lidi-imidatsolia. Sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpöti-
 lassa ja sitten lämmitetään nopeasti 50°C:seen. Saatu
 liuos lisätään suspensioon, jossa on 33,1 g (100 mmoolia)
 (S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso-
 [1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksi-
 10 amidoksiimia 100 ml:ssa N,N-dimetyyli-formamidia ja läm-
 mitetään 2,5 tuntia 90°C:ssa. Liuotin poistetaan rotaatio-
 haihduttimessa ja korvataan 100 ml:lla etikkahappoa. 2,5-
 tuntisen sekoittamisen jälkeen 120°C:ssa haihdutetaan
 uudelleen kuiviin, jäännös liuotetaan metyleenikloridiin
 15 ja pestään kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella.
 Kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin.
 Kromatografioimalla öljymäinen jäännös silikageelillä
 eluoimalla etikkaesterillä ja kiteyttämällä uudelleen al-
 koholista ja pienestä määrästä metyleenikloridia saadaan
 20 (S)-8-kloori-1-[5-(sykloproppyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-
 yyli]-11,12,13,13a-tetrahydro-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo-
 [2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-9-onia, jonka sulamispiste
 on 236-237°C.

Esimerkki 34 (43)

(SF-78095)

25 9,30 g (30,2 mmoolia) 1-[(5,6-dihydro-5-metyyli-6-
 okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-yyli)kar-
 bonyyli]imidatsolia suspendoidaan 60 ml:aan N,N-dimetyyli-
 formamidia ja lisätään 3,0 g (40,5 mmoolia) asetamidoksi-
 30 mia. 5,5-tuntisen sekoittamisen jälkeen 60°C:ssa haihdute-
 taan kuiviin, jäännökseen lisätään 70 ml jäätikkaa ja
 liuosta lämmitetään 2,5 tuntia 120°C:ssa. Sitten haihdute-
 taan kuiviin ja jäännös jaetaan metyleenikloridiin ja kyl-
 lästettyyn natriumvetykarbonaatti-liuokseen liukeneviin
 35 faatilla ja haihdutetaan kuiviin. Kiteyttämällä jäännös

uudelleen metyleenikloridista ja etikkaesteristä saadaan 4,5-dihydro-5-metyyli-3-(3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-6H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-6-onia, jonka sulamispiste on 257-260°C.

5 Esimerkki 35 (44)

Seosta, jossa on 9,77 g (39 mmoolia) 5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylihappoa, 40 ml N,N-dimetyyliformamidia ja 6,48 g (40 mmoolia) N,N'-karbonyylidi-imidatsolia, sekoitetaan 10 tunnin ajan 100°C:ssa. Sen jälkeen lisätään 4,01 g (40 mmoolia) syklopropanikarboksylihappoamidoksiimia ja sekoitetaan edelleen 4 tuntia 100°C:ssa. Sitten haihdutetaan kuiviin ja jäännöstä lämmitetään 100 ml:n kanssa etikka-
15 happoa 4 tuntia 115°C:ssa. Liuos haihdutetaan kuiviin, ja jäännös jaetaan metyleenikloridiin ja kyllästettyyn natriumvetykarbonaatti-liuokseen liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Kiteyttämällä uudelleen metyleenikloridista ja etikkaesteristä saadaan 3-(3-syklopropyyli-
20 1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-4,5-dihydro-5-metyyli-6H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-6-onia, jonka sulamispiste on 202-203°C.

Esimerkki 36 (45)

a) Seosta, jossa on 7,10 g (19 mmoolia) etyyli-7-bromi-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a]-
25 [1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylaattia 30 ml:ssa etanolia ja liuos, jossa on 1,13 g (28 mmoolia) natriumhydroksidia 15 ml:ssa vettä, lämmitetään kiehuaen 20 minuuttia. Liuos neutraloidaan sen jälkeen 7 ml:lla 4-norm. suolahappoa ja etanoli poistetaan rotaatiohaihduttimessa.
30 Jäähdytetään ja saostunut kiinteä aine suodatetaan erilleen. Vakuumissa 85°C:ssa kuivaamisen jälkeen saadaan 7-bromi-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a]-
[1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksylihappoa.

35 b) Seosta, jossa on 6,2 g (18 mmoolia) 7-bromi-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodi-

atsepiini-3-karboksyylihappoa 90 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia ja 2,92 g (18 mmoolia) N,N'-karbonyylidi-imidatsolia sekoitetaan 2,5 tuntia 70°C:ssa. Tämän jälkeen lisätään 1,80 g (18 mmoolia) syklopropanikarboksiamidoksiimia ja sekoitetaan edelleen 2 tuntia 100°C:ssa. Liuos haihdutetaan kuiviin, jäännökseen lisätään 70 ml etikkahappoa ja sekoitetaan 5 tuntia 120°C:ssa. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin ja jäännös jaetaan metyleenikloridiin ja kyllästettyyn natriumvetykarbonaatti-liuokseen liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Kromatografioimalla silikageelillä eluoimalla etikkaesterillä ja kiteyttämällä uudelleen asetonitriilistä saadaan 7-bromi-4,5-dihydro-3-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-5-metyyli-6H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-6-onia, jonka sulamispiste on 187-189°C.

Esimerkki 37 (46)

Seosta, jossa on 7,70 g (27,2 mmoolia) (S)-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[-2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksyylihappoa 40 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia ja 4,41 g (27,2 mmoolia) N,N'-karbonyylidi-imidatsolia, sekoitetaan 10 minuuttia huoneen lämpötilassa ja 20 minuuttia 85°C:ssa. Tämän jälkeen lisätään 2,72 g (27,2 mmoolia) syklopropanikarboksiamidoksiimia ja sekoitetaan edelleen tunnin ajan 110°C:ssa. N,N-dimetyyliformamidin poistamisen jälkeen jäännöstä sekoitetaan 30 ml:ssa etikkahappoa 4 tuntia 120°C:ssa. Liuos haihdutetaan kuiviin ja jäännös jaetaan metyleenikloridiin ja kyllästettyyn natriumvetykarbonaatti-liuokseen liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Kiteyttämällä uudelleen etikkaesteristä saadaan (S)-1-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-11,12,13,13a-tetrahydro-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-9-onia, jonka sulamispiste on 211-212°C.

Esimerkki 38 (47)

Seosta, jossa on 2,20 g (7 mmoolia) (R,S)-8-kloori-11,13a-dihydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]-[1,4]bentsodiatsepiini-1-karboksyylihappoa, 30 ml N,N-dimetyyliformamidia ja 1,14 g (7 mmoolia) N,N'-karbonyyli-diimidatsolia, sekoitetaan 10 minuuttia huoneen lämpötilassa ja tunnin ajan 65°C:ssa. Tämän jälkeen lisätään 0,70 g (7 mmoolia) syklopropanikarboksyylihappamidoksiimia ja sekoitetaan edelleen 2 tuntia 80°C:ssa. Liuos haihdutetaan kuiviin ja jäännökseen lisätään 25 ml etikkahappoa. 3-tuntisen sekoittamisen jälkeen 120°C:ssa reaktioseos haihdutetaan kuiviin ja jäännös jaetaan metyleenikloridiin ja kylästettyyn natriumvetykarbonaatti-liuokseen liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi erotetaan ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Kiteyttämällä uudelleen etikkaesteristä saadaan (R,S)-8-kloori-1-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-11,13a-dihydro-9H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]-[1,4]bentsodiatsepiini-9-onia, jonka sulamispiste on 250-252°C.

20 Esimerkki 39 (57)

Seosta, jossa on 6,50 g (20 mmoolia) 1-[[8-fluori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-yyli]karbonyyli]imidatsolia, 50 ml N,N-dimetyyliformamidia ja 2,10 g (20 mmoolia) metoksisetamidoksiimia, sekoitetaan yön ajan 100°C:ssa. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotetaan metyleenikloridiin ja pestään vedellä. Orgaaninen liuos kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Kromatografioimalla jäännös silikageelillä eluoimalla etikkaesterillä ja kiteyttämällä uudelleen metyleenikloridista ja etikkaesteristä saadaan 8-fluori-4,5-dihydro-3-(3-metoksimetyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-5-metyyli-6H-imidatso[1,5-a]-[1,4]bentsodiatsepiini-6-onia, jonka sulamispiste on 192-194°C.

Esimerkki 40 (52)

Seosta, jossa on 6,80 g (20 mmoolia) 1-[[7-kloori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-yyli]karbonyyli]imidatsolia, 50 ml N,N-dimetyyliformamidia ja 2,10 g (20 mmoolia) metoksiasetamidoksiimia, sekoitetaan yön ajan 100°C:ssa. Sitten liuos haihdutetaan kuiviin ja jäännös jaetaan metyleenikloridiin ja veteen liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Kromatografioimalla jäännös silikageelillä eluoimalla etikkaesterillä ja kiteyttämällä uudelleen metyleenikloridista ja etikkaesteristä saadaan 7-kloori-4,5-dihydro-3-(3-metoksime-tyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-5-metyyli-6H-imidatso-[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-6-onia, jonka sulamispiste on 213-215°C.

Esimerkki 41 (53)

Seosta, jossa on 6,80 g (20 mmoolia) 1-[[7-kloori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-yyli]karbonyyli]imidatsolia, 50 ml N,N-dimetyyliformamidia ja 3,2 g (20 mmoolia) heptaanikarboksylihappo-amidoksiimia, sekoitetaan yön ajan 100°C:ssa. Liuos haihdutetaan sitten kuiviin ja jäännös liuotetaan metyleenikloridiin. Orgaaninen liuos pestään vedellä ja liuotin haihdutetaan pois. Kromatografioimalla jäännös silikageelillä eluoimalla etikkaesterillä ja kiteyttämällä sen jälkeen uudelleen etikkaesteristä saadaan 7-kloori-3-(3-heptyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-4,5-dihydro-5-metyyli-6H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-6-onia, jonka sulamispiste on 108-110°C.

Esimerkki 42 (54)

Seosta, jossa on 9,93 g (27 mmoolia) 1-[[[(S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-1-yyli]karbonyyli]imidatsolia, 40 ml N,N-dimetyyliformamidia ja 3,50 g (30,7 mmoo-

lia) syklobutaanikarboksyylihappoamidoksiimia, sekoitetaan 2 tuntia 90°C:ssa. Liuotin haihdutetaan sitten pois ja korvataan etikkahapolla. 2-tuntisen sekoittamisen jälkeen 120°C:ssa liuos haihdutetaan kuiviin ja jäännös jaetaan 5 metyleenikloridiin ja kyllästettyyn natriumvetykarbonaatti-liuokseen liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Kromatografioimalla silikageelillä eluoimalla etikkaesterillä saadaan (S)-8-kloori-1-(3-syklobutylyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-11,12,13,13a-tetrahydro-9H-imidatso-10 [1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-2-onia, jonka sulamispiste on 183-185°C.

Esimerkki 43 (57)

Seosta, jossa on 5,50 g (19 mmoolia) (S)-10,11,12, 15 12a-tetrahydro-8-okso-8H-imidatso[1,5-a]-pyrrolo[2,1-c]-tieno[2,3-f][1,4]diatsepiini-1-karboksyyli-happoa, 30 ml N,N-dimetyyliformamidia ja 3,08 g (19 mmoolia) N,N'-karbonyylidi-imidatsolia, sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen lisätään 1,40 g (19 mmoolia) asetamidoksiimia ja sekoitetaan edelleen 2 tuntia 70°C:ssa. 20 Kaadetaan 400 ml:aan vettä, sekoitetaan 20 minuuttia, suodatetaan ja suodatuskakku kuivataan. 4,49 g näin saatua tuotetta sekoitetaan 40 ml:ssa jääetikkaa 1,5 tuntia 110°C:ssa. Liuos haihdutetaan kuiviin ja jäännös jaetaan 25 metyleenikloridiin ja kyllästettyyn natriumvetykarbonaatti-liuokseen liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Kiteyttämällä jäännös uudelleen etikkaesteristä saadaan (S)-10,11,12,12a-tetrahydro-1-(3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-8H-imidatso[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]tieno-30 [2,3-f]diatsepiini-8-onia, jonka sulamispiste on 166-167°C.

Esimerkki 44 (57)

a) 9,60 g (30 mmoolia) etyyli-7-kloori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatse-

piini-3-karboksyylaattia lämmitetään 2 tuntia kiehuaen 20 ml:n kanssa hydratsiinihydraattia 50 ml:ssa etanolia. Seos konsentroidaan noin 30 ml:ksi ja jäännös laimennetaan vedellä. Suspensio suodatetaan ja saadaan 7-kloori-
 5 5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksihydratsidia, jonka sulamispiste on 288-290°C.

b) Seosta, jossa on 9,0 g (33,3 mmoolia) 7-kloori-
 10 5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksihydratsidia ja 62 ml (339 mmoolia) ortoetikahappo-trietyyliesteriä 250 ml:ssa etanolia, lämmitetään tunnin ajan paluujäähdyttäjän alla kiehuaen. Sitten konsentroidaan noin 70 ml:ksi, laimennetaan 100 ml:lla etikkaesteriä ja jäähdytetään jäähauteessa. Suodat-
 15 tamalla saostunut tuote erilleen ja pesemällä etikkaesterillä saadaan N'-[(E/Z)-1-etoksietylideeni]-7-kloori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksihydratsidia, jonka sulamispiste on 244-245°C.

c) Seosta, jossa on 3,50 g (25,3 mmoolia) N'-
 20 [(E/Z)-1-etoksietylideeni]-7-kloori-5,6-dihydro-5-metyyli-6-okso-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiini-3-karboksihydratsidia 30 ml:ssa n-butanolia ja 6 ml 1,8 diatsabisyklo-[5,4,0]undek-7-eenia, lämmitetään yön ajan paluujäähdyttäjän alla kiehuaen. Liuottimen haihduttamisen
 25 jälkeen jäännös liuotetaan metyleenikloridiin ja liuos pestään kaksi kertaa vedellä. Kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Kromatografioimalla jäännös silikageelillä eluoimalla metyleenikloridilla, jossa on 5
 30 % metanolia ja kiteyttämällä uudelleen metyleenikloridin ja etikkaesterin seoksesta saadaan 7-kloori-5,6-dihydro-3-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-5-metyyli-6H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatseoiini-6-onia, jonka sulamispiste on 254-255°C.

Esimerkki 45 (92)

Seosta, jossa on 11,0 g (30 mmoolia) 1-[[((S)-8-kloori-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidatso-
 [1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatseniini-1-yyli]karbo-
 5 nyyli]imidatsolia, 50 ml N,N-dimetyyliformamidia ja 4,35 g
 (34 mmoolia) syklopentaanikarboksyylihappoamidoksiimia
 sekoitetaan 3 tuntia 85°C:ssa. Sitten liuotin haihdutetaan
 pois ja jäännöstä lämmitetään 15 tuntia 115°C:ssa 50 ml:n
 kanssa etikkahappoa. Haihdutetaan kuiviin ja jäännös jae-
 10 taan metyleenikloridiin ja kyllästettyyn natriumvetykarbo-
 naattiliuokseen liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi erote-
 taan, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kui-
 viin. Kiteyttämällä uudelleen etikkaesteristä ja heksaa-
 nista saadaan (S)-8-kloori-1-(3-syklopentyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-11,12,13,13a-tetrahydro-9H-imidatso-
 15 [1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-9-onia, jonka
 sulamispiste on 177-178°C.

Esimerkki 46

a) 20,5 g (0,1 moolia) N-ftaloyyli-glysiiniä liuo-
 20 tetaan 100 ml:aan N,N-dimetyyliformamidiin. Tähän lisätään
 huoneenlämpötilassa annoksittain 17,8 g (0,11 moolia)
 1,1'-karbonyylidi-imidatsolia. Kun CO₂:n muodostuminen on
 päättynyt lisätään 7,4 g (0,1 moolia) asetamidioksiimia.
 Tämän jälkeen kuumennetaan 1,5 tuntia 100°C:ssa ja seos
 25 kaadetaan 750 ml:aan vettä. Saatu suspensio suodatetaan ja
 suodatusjäännös kuivataan, jolloin saadaan N-[(3-metyyli-
 1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)metyyli]ftaali-imidi, jonka su-
 lamispiste on 115-116°C.

b) 20,2 g (0,083 moolia) N-[(3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)metyyli]ftaali-imidiä ja 4,2 g (0,0913 moolia) metyylihydratsiinia sekoitetaan 4 tuntia 100 ml:ssa etyleenikloridia kiehumislämpötilassa. Saatu suspensio jäädytetään 0°C:seen ja suodatetaan. Suodos haihdutetaan kuiviin ja jäännös tislataan vakuuimissa, jolloin saadaan
 35 (3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)metyyliamiinia, jonka
 kiehumispiste on 40-42°C/0,2 mm.

c) 4,22 g (3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)metyyliamiinia refluksoidaan 20 ml:n kanssa muurahaishappoetyyliesterin kanssa 24 tuntia. Sen jälkeen haihdutetaan kuiviin ja jäännös tislataan vakuumissa, jolloin saadaan
5 N-[(3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)metyyli]formamidia.

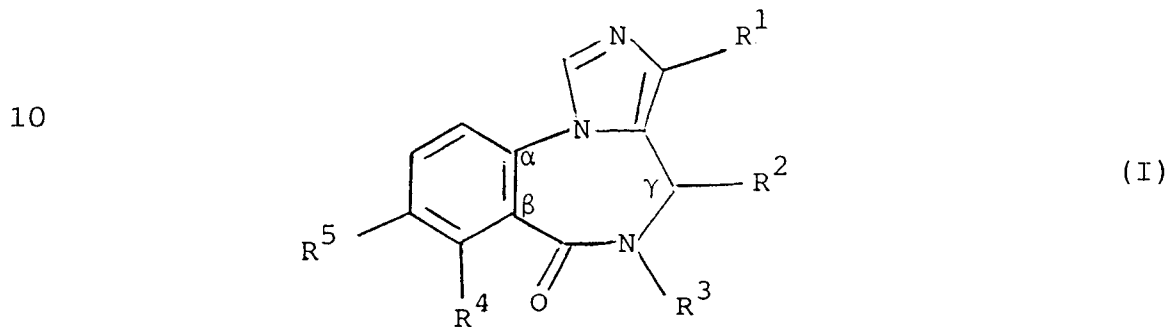
d) 11,50 g (81,5 mmoolia) N-[(3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)metyyli]formamidia liuotetaan 21,81 g:n kanssa (245,5 mmoolia) di-isopropyliamiinia 100 ml:aan metyleenikloridia ja lisätään tipoittain 15 minuutin aika-
10 na 0-3°C:ssa liuokseen, joka sisältää 12,50 g (81,5 mmoolia) fosforioksikloridia 15 ml:ssa metyleenikloridia. Sekoitetaan 1 tunti jäähauteella ja 1 tunti ilman jäähdytystä. Sen jälkeen lisätään huoneenlämpötilassa tipoittain liuos, joka sisältää 20 g natriumkarbonaattia 100 ml:ssa
15 vettä ja sekoitetaan vielä 1 tunti 30°C:ssa. Laimennetaan 100 ml:lla vettä ja uutetaan kolme kertaa 100 ml:lla metyleenikloridia. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kerran vedellä, kerran 200 ml:lla 5 % natriumdivetyfosfaattiliuoksella ja kerran kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella,
20 kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Tislaamalla jäännös saadaan (3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)metyyli-isosyanidia, jonka kiehumispiste on noin 49-53°C/0,13 mm.

e) 4,50 g (18 mmoolia) (S)-6-kloori-1,2,3,11a-tetrahydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepiini-5,11(10H)-dionia otetaan 20 ml:n kanssa N,N-dimetyyliformamidia
25 -30 - -20°C:ssa 786 mg:aan (18 mooliin) 55 % natriumhydridi-öljyssä dispersioon. 50 minuutin jälkeen jäähdytetään -65°C:seen ja lisätään liuos, joka sisältää 4,83 g (18
30 mmoolia) difenyylikloorifosfaattia 3 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia. Lämpötilan annetaan nousta -30°C:seen ja jäähdytetään uudelleen -65°C:seen. Tässä lämpötilassa lisätään 2,22 g (18 moolia) (3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)metyyli-isosyanidia 3 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia ja
35 -65 - -40°C:ssa liuos, joka sisältää 2,02 g (18 mmoolia) kalium-tert.-butylaattia 6 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidis-

sa. Lämpötilan annetaan nousta +5°C:seen, neutraloidaan 1,2 ml:lla jääetikalla ja kaadetaan 400 ml:aan vettä. Uutetaan neljä kertaa 100 ml:lla metyleenikloridilla, pestään yhdistetyt orgaaniset faasit kolme kertaa 1 litralla vettä, 5 kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Kromatografoimalla jäännös silikageelillä käyttäen eluointiaineena etikkaesteriä ja uudelleenkiteyttämällä etikkaesteristä saadaan (S)-8-kloori-11,12, 13,13a-tetrahydro-10 1-(3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-9H-imidatso-[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bentsodiatsepin-9-onia, jonka sulamispiste on 234-235°C.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten kaavan I mukaisten imidatsobentsodiatsepiini johdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolosten valmistamiseksi,



15

jossa kaavassa R^4 ja R^5 tarkoittavat vetyä, halogeenia tai trifluorimetyyliä, R^1 on 1,2,4-oksadiatsol-5-yyli-, 1,2,4-oksadiatsol-3-yyli-, 1,3,4-oksadiatsol-2-yyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu hiiliatomiin liittyneellä alemmalla alkyyylillä, C_{3-6} -sykloalkyyylillä, trifluorimetyylillä, fenyyllillä tai alempi-alkoksi-alempi-alkyyylillä, R^2 on vety ja R^3 on vety tai alempi alkyyyli tai R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä dimetyleeni-, trimetyleeni- tai propenyleeniryhmän, jolloin kaavan I mukaisilla yhdisteillä on hiiliatomin γ suhteen (S)- tai (R,S)-konfiguraatio, kun R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat dimetyleeni-, trimetyleeni- tai propenyyli-ryhmän, sillä edellytyksellä, että R^1 ei ole C_{1-3} -alkyyylillä 3-asemassa substituoitu 1,2,4-oksadiatsol-5-yyli eikä C_{1-3} -alkyyylillä 5-asemassa substituoitu 1,2,4-oksadiatsol-3-yyli, kun R^2 on vety, R^3 on vety tai metyyli ja toinen symboleista R^4 ja R^5 on vety ja toinen on vety, kloori tai fluori, t u n n e t t u siitä, että

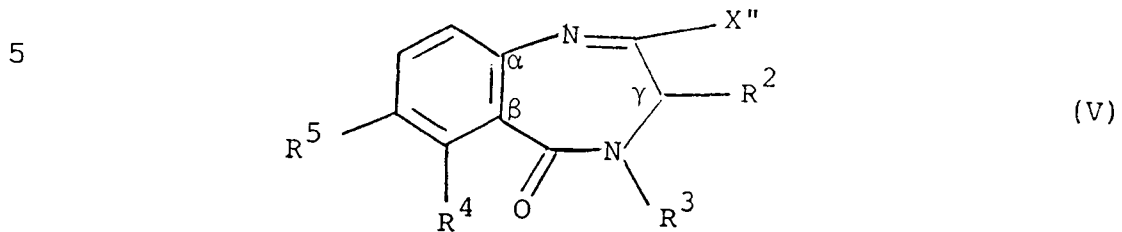
20

25

30

35

a) yhdiste, jonka kaava on



10

jossa R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja X'' on poistuva ryhmä, edullisesti difenyylifosfinyyli-ryhmä, saatetaan emäksen läsnäollessa reagoimaan isonitriilin kanssa, jonka kaava on

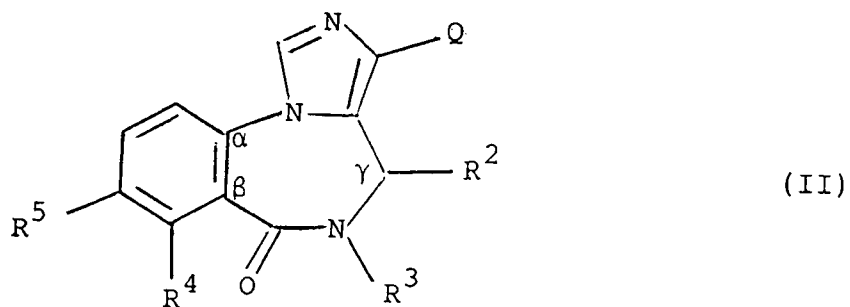
15



jossa R^1 tarkoittaa samaa kuin edellä, tai

20 b) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^1 on 1,2,4-oksadiatsol-5-yyli-ryhmä, joka 3-asemassa voi olla substituoitu alemmalla alkyylillä, C_{3-6} -sykloalkyyllillä, alempi-alkoksi-alempi-alkyyllillä tai fenyyllillä, yhdiste, jonka kaava on

25



30

jossa R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja Q on $-\text{CONH}_2$, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on

35



5 jossa R^9 on alempi alkyyli ja R' on vety, alempi alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, alempi-alkoksi-alempi-alkyyli tai fenyyli, ja saatu kaavan II mukainen yhdiste, jossa Q on $-\text{CON}=\text{C}(\text{R}')-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, saatetaan etikkahapon läsnäollessa reagoimaan hydroksyyliamiinin kanssa, tai

10 c) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^1 on 1,2,4-oksadiatsol-5-yyliiryhmä, joka 3-asemassa voi olla substituoitu alemmalla alkyyylillä, C_{3-6} -sykloalkyyylillä, alempi-alkoksi-alempi-alkyyylillä tai fenyyylillä, kaavan II mukainen yhdiste, jossa Q on $-\text{COX}$ ja X on
15 poistuva ryhmä, erityisesti 1-imidatsolyyliryhmä, saatetaan reagoimaan amidoksiimin kanssa, jonka kaava on

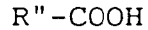


20 jossa R' on vety, alempi alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, alempi-alkoksi-alempi-alkyyli tai fenyyli, ja saatu kaavan II mukainen yhdiste, jossa Q on $-\text{COON}=\text{C}(\text{R}')-\text{NH}_2$ ja jota ei tarvitse eristää, saatetaan reagoimaan etikkahapon kanssa, tai

d) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^1 on 1,2,4-oksadiatsol-3-yyliiryhmä, joka 5-asemassa voi olla substituoitu alemmalla alkyyylillä, C_{3-6} -sykloalkyyylillä, alempi-alkoksi-alempi-alkyyylillä, trifluorimetyylillä tai fenyyylillä,
30

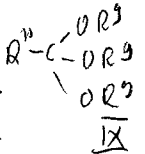
kaavan II mukaista yhdistettä, jossa Q on CN, käsitellään hydroksyyliamiinilla, saatu kaavan II mukainen yhdiste, jossa Q on $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NOH}$, saatetaan reagoimaan kaavan (VIIIIa) mukaisen karboksyylihapon reaktiivisen johdan-
35

naisen, edullisesti anhydridin tai 1-imidatsolidin, kanssa



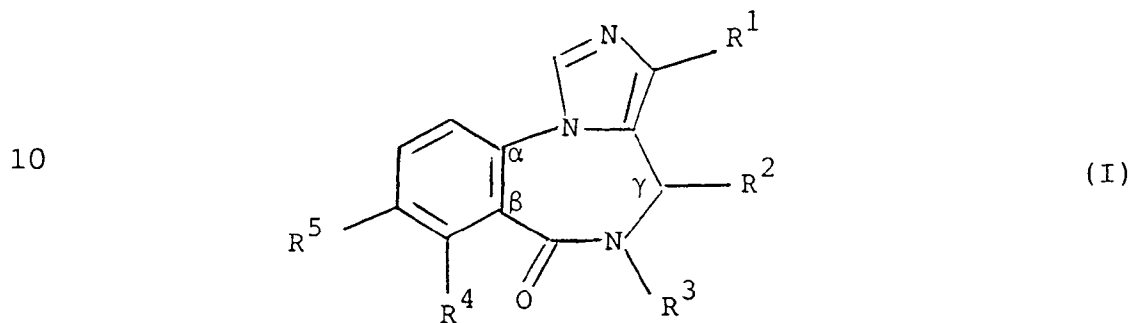
(VIIIa)

- 5 jossa kaavassa R'' on vety, alempi alkyyli, C₃₋₆-sykloalkyyli, alempi-alkoksi-alempi-alkyyli, trifluorimetyyli tai fenyylili, ja saatua kaavan II mukaista yhdistettä, jossa Q on -C(NH₂)=NOCO-R'' ja jota ei tarvitse eristää, käsitellään haluttaessa etikkahapolla, tai
- 10 e) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R¹ on 1,3,4-oksadiatsol-2-yyli-ryhmä, joka 5-asemassa voi olla substituoitu alemmalla alkyylillä, C₃₋₆-sykloalkyyllillä, alempi-alkoksi-alempi-alkyyllillä, trifluorimetyyllillä tai fenyylillä,
- 15 kaavan II mukainen yhdiste, jossa Q on -CONHNH₂, saatetaan reagoimaan kaavan ~~VIIIa~~^{IX} mukaisen karboksyylihappon tri(alempi alkyyli)ortoesterin kanssa ja saatua kaavan II mukaista yhdistettä, jossa Q on -CONHN=C(R'')-OR⁹, jossa R'' ja R⁹ tarkoittavat samaa kuin edellä, käsitellään vahvalla emäksellä, edullisesti 1,8-diatsobisyklo[5.4.0]undek-7-eenillä;
- 20 ja haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.
- 25 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 7-kloori-3-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-5,6-dihydro-5-metyyli-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepin-6-oni.



Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara imidazobensodiazepinderivat med formeln I och farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter därav,



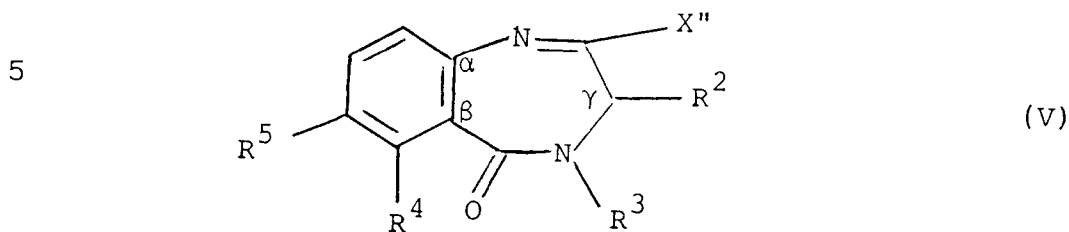
15 i vilken formel R^4 och R^5 betecknar väte, halogen eller trifluormetyl, R^1 är en 1,2,4-oxadiazol-5-yl-, 1,2,4-oxadiazol-3-yl- eller 1,3,4-oxadiazol-2-ylgrupp, som kan vara substituerad med en till en kolatom bunden lägre alkyl, C_{3-6} -cykloalkyl, trifluormetyl, fenyl eller lägre-alkoxy-

20 alkyl, R^2 är väte och R^3 är väte eller lägre alkyl eller R^2 och R^3 bildar tillsammans en dimetylen-, trimetylen- eller propenylengrupp, varvid föreningarna med formeln I har (S)- eller (R,S)-konfiguration i förhållande till kol-

25 atomen γ då R^2 och R^3 tillsammans bildar en dimetylen-, trimetylen- eller propenylengrupp, förutsatt att, R^1 varken är 1,2,4-oxadiazol-5-yl som är substituerad i 3-ställning med C_{1-3} -alkyl, eller 1,2,4-oxadiazol-3-yl, som i 5-ställning är substituerad med C_{1-3} -alkyl, då R^2 är väte, R^3 är väte eller metyl och den ena av symbolerna R^4 och R^5 är

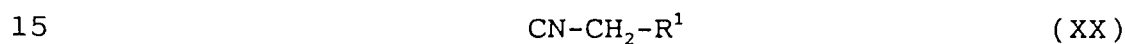
30 väte och den andra är väte, klor eller fluor, k ä n n e - t e c k n a t därav, att

a) en förening med formeln



10

där R^2 , R^3 , R^4 och R^5 betecknar samma som ovan och X'' är en avgående grupp, företrädesvis en difenylfosfanylgrupp, omsätts i närvaro av en bas med en isonitril med formeln

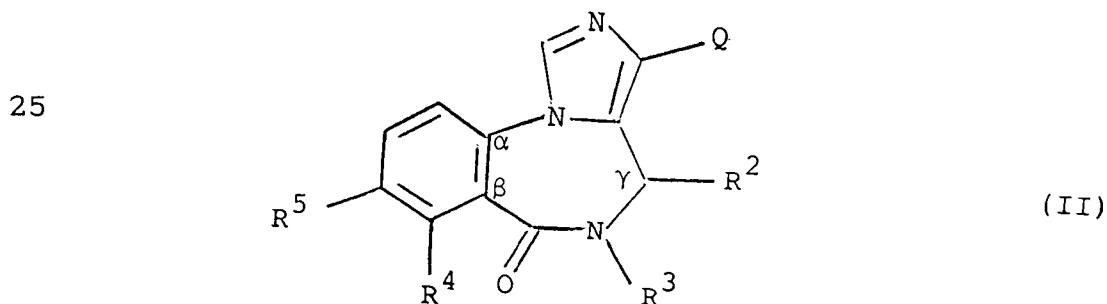


där R^1 betecknar samma som ovan, eller

b) för framställning av föreningar med formeln I, där R^1 är en 1,2,4-oxadiazol-5-ylgrupp, som i 3-ställning kan vara substituerad med lägre alkyl, C_{3-6} -cykloalkyl, lägre-alkoxi-lägre-alkyl eller fenyl;

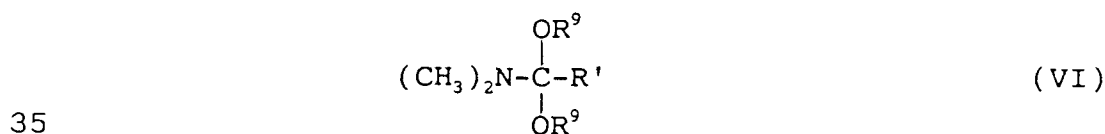
20

en förening med formeln



30

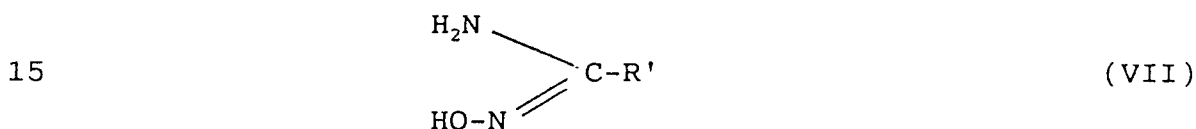
där R^2 , R^3 , R^4 och R^5 betecknar samma som ovan och Q är $-\text{CONH}_2$, omsätts med en förening med formeln



där R⁹ är en lägre alkyl och R' är väte, lägre alkyl, C₃₋₆-cykloalkyl, lägre-alkoxi-lägre-alkyl eller fenyl, och den erhållna föreningen med formeln II, där Q är -CON=C(R¹)-N(CH₃)₂, omsätts i närvaro av ättiksyra med hydroxylamin, eller

5 c) för framställning av föreningar med formeln I, där R¹ är en 1,2,4-oxadiazol-5-ylgrupp, som i 3-ställning kan vara substituerad med lägre alkyl, C₃₋₆-cykloalkyl, lägre-alkoxi-lägre-alkyl eller fenyl;

10 en förening med formeln II, där Q är -COX och X är en avgående grupp, speciellt en 1-imidazolyldgrupp, omsätts med en amidoxim med formeln



där R' är väte, lägre alkyl, C₃₋₆-cykloalkyl, lägre-alkoxi-lägre-alkyl eller fenyl, och den erhållna föreningen med formeln II, där Q är -COON=C(R¹)-NH₂ och som ej behöver isoleras, omsätts med ättiksyra, eller

d) för framställning av föreningar med formeln I, där R¹ är en 1,2,4-oxadiazol-3-ylgrupp, som i 5-ställning kan vara substituerad med lägre alkyl, C₃₋₆-cykloalkyl, lägre-alkoxi-lägre-alkyl, trifluormetyl eller fenyl;

25 en förening med formeln II, där Q är CN, behandlas med hydroxylamin, den erhållna föreningen med formeln II, där Q är -C(NH₂)=NOH, omsätts med ett reaktivt derivat, företrädesvis en anhydrid eller 1-imidazolid, av en karboxylsyra med formeln VIIIa



där R'' är väte, lägre alkyl, C₃₋₆-cykloalkyl, lägre-alkoxi-lägre-alkyl, trifluormetyl eller fenyl, och den erhållna

35

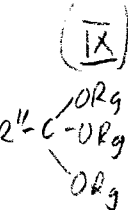
föreningen med formeln II, där Q är $-C(NH_2)=NOCO-R''$ och som ej behöver isoleras, behandlas, om så önskas, med ättiksyra, eller

5 e) för framställning av föreningar med formeln I, där R^1 är en 1,3,4-oxadiazol-2-ylgrupp, som i 5-ställning kan vara substituerad med lägre alkyl, C_{3-6} -cykloalkyl, lägre-alkoxi-lägre-alkyl, trifluormetyl eller fenyl;

10 en förening med formeln II, där Q är $-CONHNH_2$, omsetts med en tri(lägre alkyl)ortoester av en karboxylsyra med formeln ~~VIII~~^X och den erhållna föreningen med formeln II, där Q är $-CONHN=C(R'')$ -OR⁹, där R⁹ och R'' betecknar samma som ovan, behandlas med en stark bas, företrädesvis 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en;

15 och, om så önskas, omvandlas en erhållen förening med formeln I till ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt.

20 2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man framställer 7-klor-3-(3-cyklopropyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-5-metyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]bensodiazepin-6-on.



Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI 78095 ~~Mc~~ Co D 487/04
73603, 73430 ~~Mc~~ Co D 487/04
73431 ~~Mc~~ Co D 487/04

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

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

