



FI000090539B

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGNINGSSKRIFT****90539****C (45) Patentti myönnetty**
Patent beviljat 25 02 1994

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 313/12, 495/04

SUOMI-FINLAND**(FI)****Patentti- ja rekisterihallitus**
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	904184
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	23.08.90
(24) Alkuperäisyys - Löpdrag	23.08.90
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	26.02.91
(44) Nähtävöskipsanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.11.93
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
25.08.89 US 398607 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Hoechst-Roussel Pharmaceuticals Incorporated, Route 202-206 North, Somerville,
N.J. 08876, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Allen, Richard C., Box 514, Hillcrest Road, Flemington, N.J. 08822, USA, (US)
 2. Helsley, Grover Cleveland, 111 Keats Road, P.O. Box 94, Pluckemin, N.J. 07978, USA, (US)
 3. Hamer, Russell Richard Lee, 108A Cokesbury Road, Lebanon, N.J. 08833, USA, (US)
 4. Freed, Brian S., 112G Easton Avenue, Easton North Apts., Somerset, N.J. 08873, USA, (US)
 5. White, John I., H-104 Groffs Mill Road, Harleysville, Pa. 19438, USA, (US)
 6. Martin, Lawrence Leo, Box 81, Concord Road, Lebanon, N.J. 08833, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

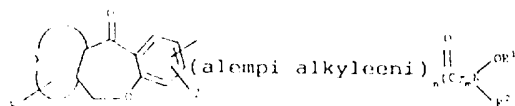
**Analogiamenetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten oksodibentsoksepiini- ja
 oksotienobentsoksepiinialkyyliamiini- ja -alkaanihappoamidijohdannain valmistamiseksi**
**Analogiförfarande för framställning av terapeutiskt användbara oxodibenzoxepin- och
 oxotienobenzoxepinalkylamin- och alkansyraamidderivat**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

US A 4585788 (C 07D 313/12), US A 4816591 (C 07D 313/12), US A 4282365 (C 07D 313/12)

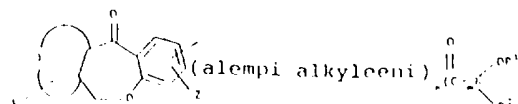
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää terapeuttisesti
 aktiivisten yhdisteiden valmistamiseksi,
 joilla on kaava



jossa X yhdessä niiden hiiliatomien kans-
 sa, joihin se on kiinnittynyt, muodostaa
 bentseeni- tai tiofeenirenkaan; W ja Z
 ovat itsenäisesti vety, halogeeni, alkyyli
 tai trifluorimetyyli, R¹ on vety, alkyyli
 tai asyyli; R² on vety, alkyyli, syklo-
 alkyyli, aryylialkyyli tai asyyli; m on 0
 tai 1 ja n on kokonaisluku 0 - 12, ja sen
 farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen
 valmistamiseksi.

Uppfinningen avser ett förfarande för
 framställning av terapeutiskt aktiva före-
 ningar med formeln

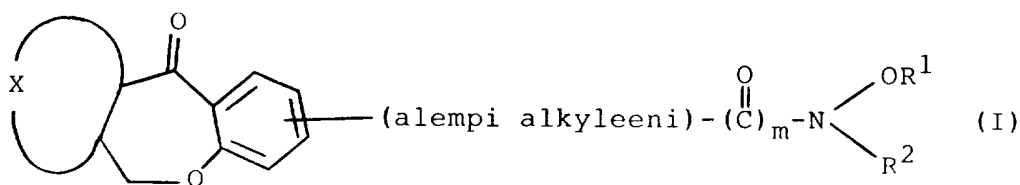


vari X tillsammans med kolatomerna, till
 vilka det är bundet, bildar en bensen-
 eller tiofenring; W och Z är självständigt
 väte, halogen, alkyl eller trifluorimetyl,
 R¹ är väte, alkyl eller acyl; R² är väte,
 alkyl, cykloalkyl, arylalkyl eller acyl; m
 är 0 eller 1 och n är ett heltal 0 - 12,
 jämte deras farmaceutiskt godtagbara
 salter. Föreningarna enligt uppfinningen
 uppvisar en dermatologisk och analgetisk
 aktivitet.

Analogiamenetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten oksodibentsoksepiini- ja oksotienobentsoksepiinialkyyliamiini- ja -alkaanihappoamidijohdannaisten valmistamiseksi

5 Tämä keksintö koskee analogiamenetelmää terapeuttisesti käyttökelpoisten oksodibentsoksepiini- ja oksotienobentsoksepiinialkyyliamiini- ja alkaanihappoamidijohdannaisten valmistamiseksi, jolla on kaava I

10



15

jossa X yhdessä niiden hiiliatomien kanssa, joihin se on kiinnittynyt, muodostaa bentseeni- tai tiofeenirenkaan;

20

R^1 on vety tai $-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-(\text{alempi alkyyli})$;

R^2 on vety, alempi alkyyli, alempi sykloalkyyli tai

$-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-(\text{alempi alkyyli})$; ja

25

m on 0 tai 1; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

Koko selitysosassa ja oheisissa vaatimuksissa tietty kemiallinen kaava tai nimi sisältää sen kaikki optiset, geometriset ja stereoisomeerit sekä raseemiset seokset, kun tällaisia isomeerejä ja seoksia esiintyy.

30

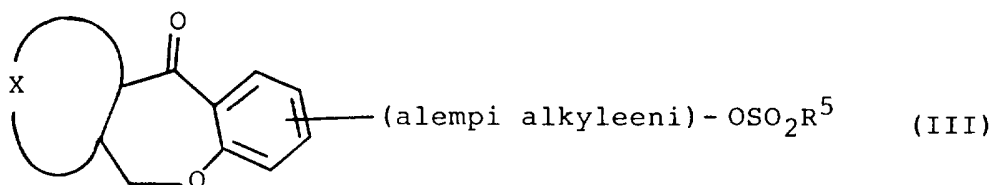
Edellä annetuissa määritelmissä termi "alempi" tarkoittaa ryhmää, jossa on 1 - 8 hiiliatomia. Termi "alkyyli" viittaa suoraketjuiseen tai haaroittuneeseen hiiliveityyn, joka ei sisällä tyydyttymättömiä sidoksia, esim. metyyliin, etyyliin, isopropyyliin, t-butyliin, neopen-tyyliin ja n-heksyyliin; termi "sykloalkyyli" viittaa

35

yksiarvoiseen substituenttiin, joka muodostuu tyydytty-
neestä hiilivedystä, jossa on vähintään yksi 3 - 8 hiili-
atomia sisältävä karbocyklinen rengas, esim. syklopropyy-
liin, syklobutyylisiin, syklopentyyliin, sykloheksyyliin,
5 sykloheptyyliin jne, joiden vapaa valenssisidos on hiili-
renkaan hiilestä; ja termi "halogeeni" viittaa fluorista,
kloorista, bromista ja jodista muodostuvan halogeeniper-
heen jäseneen. Termi "alkyleeni" viittaa kaksiarvoiseen
haaroittuneeseen tai suoraketjuiseen alempi alkyyli -ryh-
10 mään, josta se on peräisin ja jonka valenssisidokset ovat
sen kahdesta terminaalisisidosta hiilestä, esim. metyleeni
($-\text{CH}_2-$), etyleeni ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), propyleeni ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), iso-
propyleeni ($\text{CH}_3\text{CHCH}_2-$) jne.

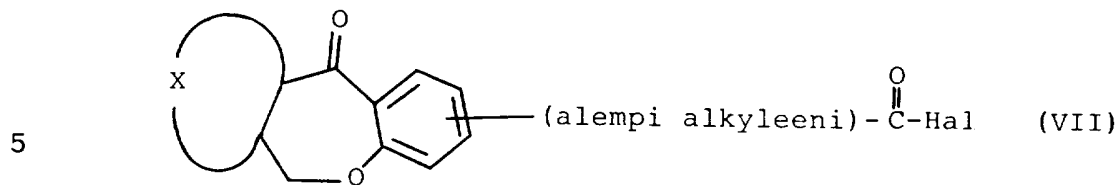
Keksinnön mukaiselle analogiamenetelmälle kaavan I
15 mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen valmistamiseksi
on tunnusomaista, että

a) yhdiste, jolla on kaava III



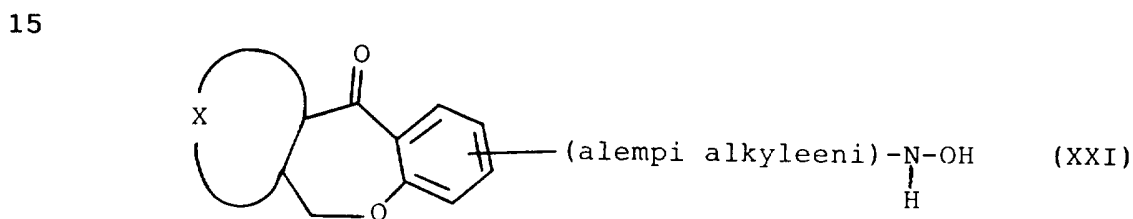
jossa X merkitsee samaa kuin edellä ja R^5 on alempi alkyy-
25 li, saatetaan reagoimaan N-(alempi alkyyli)hydroksyyli-
amiinihydrokloridin tai N-(alempi sykloalkyyli)hydroksyy-
liamiinihydrokloridin kanssa, jolloin saadaan kaavan I
mukainen yhdiste, jossa X merkitsee samaa kuin edellä, m
on 0, R^1 on vety ja R^2 on alempi alkyyli tai alempi syklo-
30 alkyyli,

b) yhdiste, jolla on kaava VII



jossa X merkitsee samaa kuin edellä ja Hal on halogeeni, saatetaan reagoimaan N-(alempi alkyyli)hydroksyyliamiinin tai N-(alempi sykloalkyyli)hydroksyyliamiinin suolan kanssa, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa X merkitsee samaa kuin edellä, m on 1, R¹ on vety ja R² on alempi alkyyli tai alempi sykloalkyyli, tai

c) yhdiste, jolla on kaava XXI



20

jossa X merkitsee samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan asyloivan aineen kanssa, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa X merkitsee samaa kuin edellä, m on 0 ja R¹

25

ja R² ovat itsenäisesti $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-(\text{alempi alkyyli})$ ja joka halutaessa pelkistetään.

30

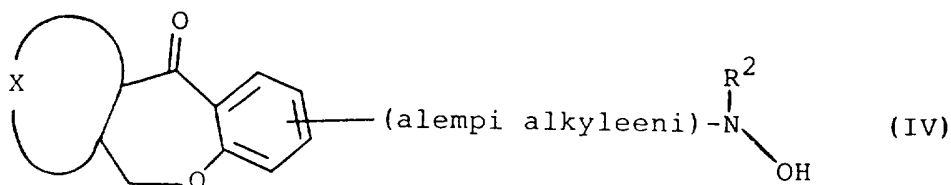
Seuraavassa substituentit X, R¹ ja R² sekä kokonaisluvut m ja n ovat kuten edellä on määritetty, ellei toisin ole mainittu.

Menetelmävaihtoehdossa a) kaavan III mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan N-alkyylihydroksyyliamiinihydrokloridin tai N-sykloalkyylihydroksyyliamiinihydrokloridin, esim. N-metyylihydroksyyliamiinihydrokloridin, N-etyylihydroksyyliamiinihydrokloridin, N-isopropylihydro-

35

roksyyliamiinihydrokloridin, N-sykloheksyylihydroksyyli-
amiinihydrokloridin jne, kanssa vahvan emäksen, esim. ka-
lium-t-butoksidin, natriummetoksidin jne, kanssa norma-
lissa aminointireaktiossa kaaan I mukaisen yhdisteen muo-
dostamiseksi, jossa m on 0, toisin sanoen yhdisteen muo-
dostamiseksi, jolla on kaava IV

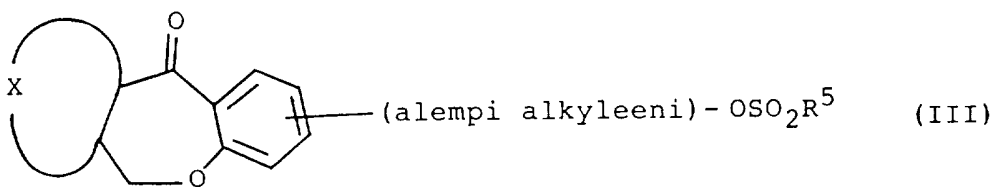
10



jossa R² on alempi alkyyli tai alempi sykloalkyyli. Tämä
reaktio suoritetaan tavanomaisissa aminointireaktio-olo-
suhteissa tyypillisesti poolisen, vedettömän liuottimen,
esim. metanolin, etanolin, propanolin tai näiden liuotti-
mien sopivan seoksen, läsnäollessa lämpötilassa 0 °C:sta
palautusjäähdytyslämpötilaan 1 - 24 tunnin aikana. Kaavan
III mukainen yhdiste, jossa X on bentseenirenkaan osa,
voidaan valmistaa tyypillisesti Martin et al.'n US-patent-
tijulkaisussa 4 526 891 kuvatulla tavalla.

Kaavan III mukainen yhdiste, jossa X on tiofeeni-
renkaan osa ja jolla on kaava

25

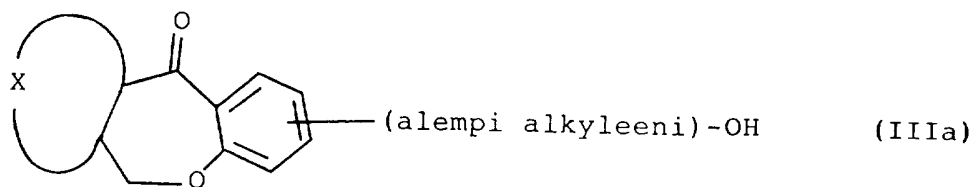


30

valmistetaan saattamalla yhdiste, jolla on kaava IIIa

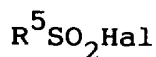
35

5



reagoimaan alkyylisulfonyylihalogenidin kanssa, jolla on kaava

10



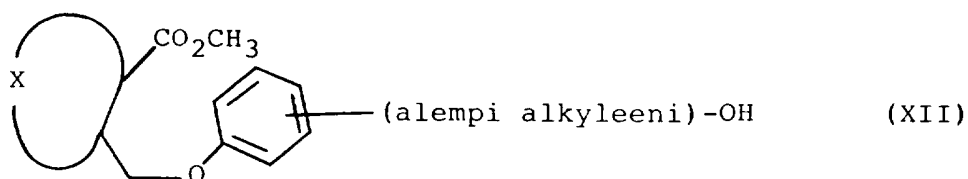
15

jossa R^5 on edellä määriteltä ja Hal on halogeeni. Tämä reaktio suoritetaan normaaleissa olosuhteissa tyypillisesti poolisessa, emäksisessä liuotuksessa, esim. pyridiinissä, $-10 - +25$ °C:een lämpötilassa 1 - 24 tunnin aikana. Kaavan IIIa mukainen yhdiste voidaan tyypillisesti valmistaa Martin et al.'n julkaisussa J. Med. Chem 27 (1984) 372 - 376 kuvatulla tavalla.

20

Kaavan III mukainen yhdiste voidaan valmistaa seuraavalla tavalla. Mainitun yhdisteen synteesissä käytettävä välituoteyhdiste, jolla on kaava XII

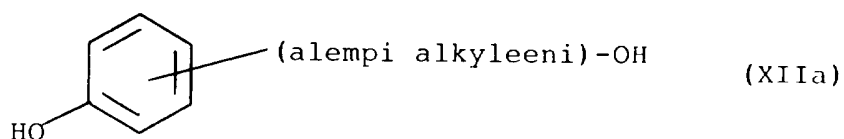
25



30

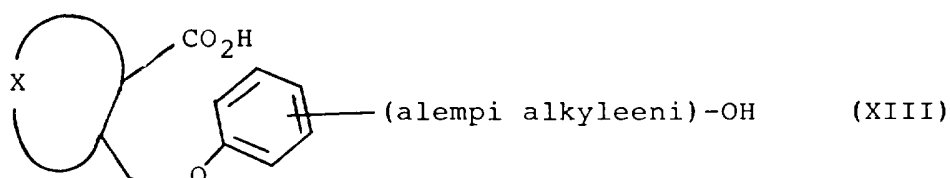
valmistetaan saattamalla (hydroksifenyyli)alkanoli, jolla on kaava XIIa

35



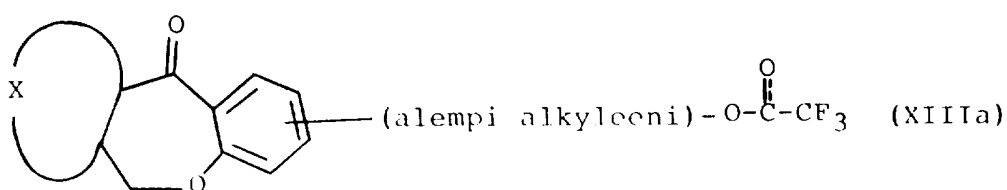
reagoimaan 2-(halogeenimetyyli)bentsoehapon metyyliesterin (yhdiste IXb) kanssa. Tämä reaktio suoritetaan tyypillisesti hapon vastaanottajan, esim. kaliumkarbonaatin, natriumkarbonaatin, litiumkarbonaatin jne ja katalyyttisen määrän promoottoria toisin sanoen alkalimetallihalogenidia, esim. kaliumjodidia, natriumjodidia jne, läsnäollessa. Tämä reaktio suoritetaan tavanomaisissa kondensaatio-reaktio-olosuhteissa, tyypillisesti sopivan liuottimen, kuten 2-butanonin, asetonin jne, läsnäollessa noin 10 - 80 °C:een lämpötilassa 1 - 48 tunnin aikana.

Kaavan XII mukainen yhdiste hydrolysoidaan, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava XIII



Tämä hydrolyysi suoritetaan tyypillisesti emäksellä, kuten natrium- tai kaliumhydroksidilla, sopivassa alempi alkanoli -liuottimessa, esim. metanolissa, etanolissa, propanolissa jne. Tyypillisesti tämä reaktio tapahtuu noin 25 - 80 °C:een lämpötilassa tai palautusjäähdytyslämpötilassa noin 1 - 24 tunnin aikana.

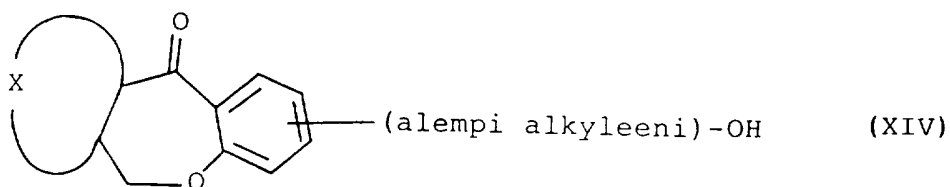
Tyypillisesti kaavan XIII mukainen yhdiste sykli- soidaan menetelmällä, jossa fenyyli-ryhmän sivuketjun hydroksiryhmä ei reagoi, käyttäen trifluorietikkahapponhydridiä inertissä liuottimessa, esim. metyleenikloridissa, Martin et al.'n US-patentissa 4 496 580 kuvaamalla tavalla yhdisteen muodostamiseksi, jolla on kaava XIIIa



Asetyloitu yhdiste, jolla on kaava XIIIa, hydrolysoidaan normaaleissa hydrolyysiolosuhteissa, esim. vesipitoisessa liuottimessa mineraalihapolla, kuten kloorivetyhapolla, rikkihapolla jne, lämpötilassa noin 50 -

80 °C:sta palautusjäähdytyslämpötilaan 4 - 24 tunnin aikana, minkä jälkeen suoritetaan tavallinen emäskäsittely emäksellä, kuten natriumbikarbonaatilla jne, yhdisteen muodostamiseksi, jolla on kaava XIV

10



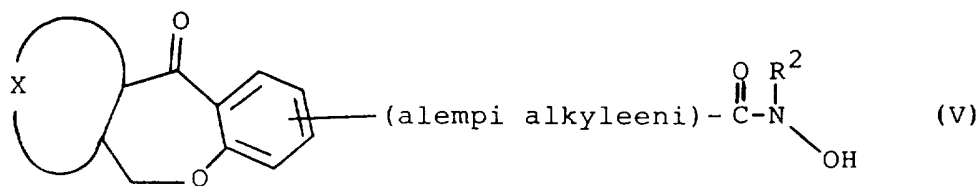
15

Kaavan XIV mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan alkyylisulfonyylihalogenidin kanssa emäksisessä liuottimessa, kuten pyridiinissä jne, yhdisteen muodostamiseksi, jolla on kaava III.

20

Keksinnön mukaiset N-alkyyli- tai N-sykloalkyylihappoamidit, joilla on kaava V

25

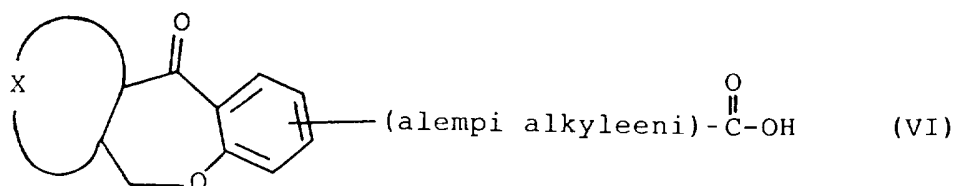


voidaan valmistaa seuraavalla tavalla.

30

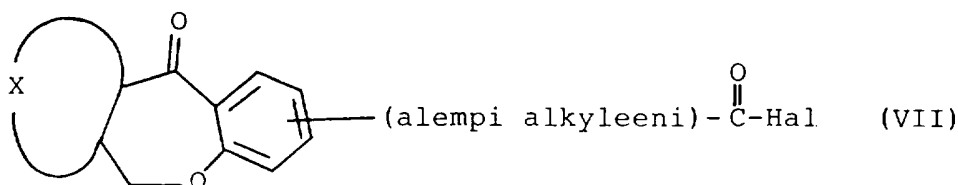
Yhdiste, jolla on kaava VI

35



saatetaan reagoimaan halogenoivan aineen, esim. tionyyli-
kloridin, POCl_3 :n jne., kanssa, jolloin saadaan yhdiste,
jolla on kaava VII

5



10

jossa Hal on halogeeni. Tämä reaktio tapahtuu tyypillises-
ti sopivan katalyytin, esim. N,N-dimetyyliformamidin, läs-
näollessa inertissä liuottimessa, esim. metyleenikloridis-
sa, kloroformissa jne., noin -10 - $+20$ °C:n lämpötilassa
1 - 24 tunnin aikana. Kaavan VI mukainen yhdiste valmiste-
taan tyypillisesti Martin et al.'n julkaisussa J. Med.
Chem. 27 (1984) 372 - 376 kuvatulla tavalla.

15

20

Menetelmävaihtoehdossa b) kaavan VIII mukainen yh-
diste saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, joka on N-
alkyyli- tai N-sykloalkyylihydroksyyliamiinin suola ja
jolla on kaava VIII

alkyyli-NHOH . HCl

tai

(VIII)

sykloalkyyli-NHOH . HCl

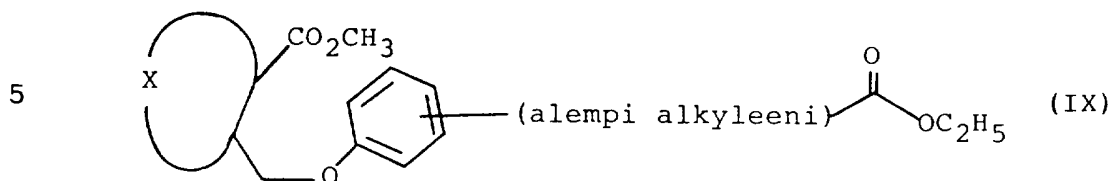
25

jolloin alkyyli ja sykloalkyyli ovat edellä määritellyt,
emäksen, esim. pyridiinin, 4-dimetyyliaminopyridiinin jne,
läsnäollessa kaavan V mukaisen yhdisteen muodostamiseksi.
Tämä reaktio suoritetaan tyypillisesti eetteripitoisessa
liuottimessa, esim. tetrahydrofuraanissa, bis(2-metoksi-
etyyli)eetterissä, dietyylieetterissä jne, noin -10 -
 $+25$ °C:een lämpötilassa 1 - 24 tunnin aikana. Kaavan VII
mukainen yhdiste, jossa X on bentseenirenkaan osa, val-
mistetaan tyypillisesti Martin et al.'n US-patenttijulkai-
sussa 4 515 946 kuvatulla tavalla.

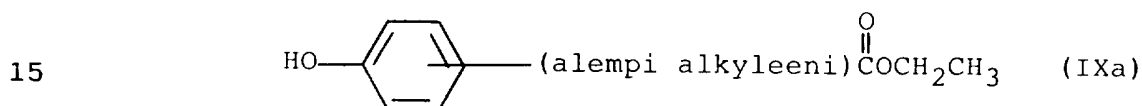
30

35

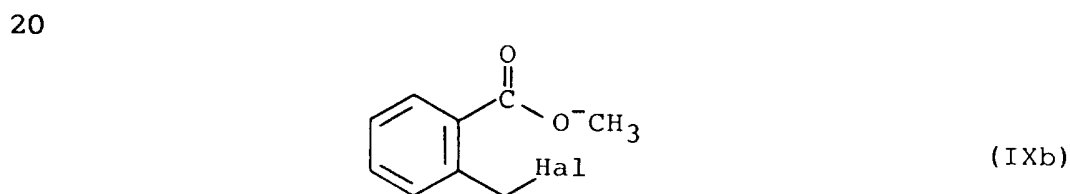
Yhdiste, jolla on kaava IX



10 joka on välituote kaavan XI mukaisen yhdisteen (kaavan I mukainen yhdiste, jossa m on 1) valmistamiseksi, valmistetaan saattamalla (hydroksifenyyli)alkaanihappoetyyliesteri, jolla on kaava IXa

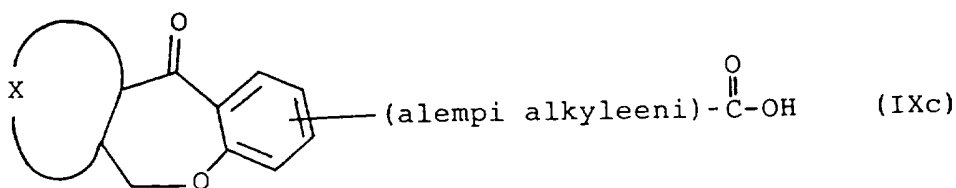


20 reagoimaan 2-(halogeenimetyyli)bentsoehappometyyliesterin kanssa, jolla on kaava IXb

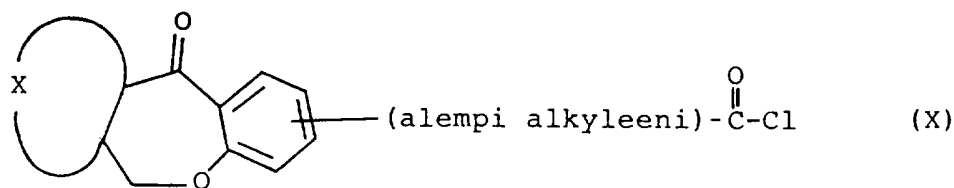


25 jossa Hal on halogeeni. Tämä reaktio suoritetaan tyypillisesti hapon vastaanottajan, esim. kaliumkarbonaatin, natriumkarbonaatin, litiumkarbonaatin jne, ja katalyyttisen määrän promoottoria, toisin sanoen alkalimetallihalogeni-
30 dia, esim. natriumjodidia, kaliumjodidia jne, läsnäollessa. Tämä raktio suoritetaan tavanomaisissa kondensaatio-reaktio-olosuhteissa tyypillisesti sopivan liuottimen, esim. 2-butanonin, asetonin jne, läsnäollessa lämpötilassa noin 25 - 80 °C:sta palautusjäähdytyslämpötilaan 1 - 48
35 tunnin aikana.

Kaavan IX mukainen yhdiste syklisoidaan tyypillisesti käyttäen Aultz et al.'n julkaisussa J. Med. Chem. 20 (1977) 1 499 - 1 501 tai Martin et al.'n julkaisussa J. Med. Chem. 27 (1984) 372 - 376 kuvatuilla menetelmillä yhdisteen IXc muodostamiseksi, jolla on kaava IXc



Kaavan IXc mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan halogenoivan aineen, esim. tionyylikloridin, POCl_3 :n jne, kanssa, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava X

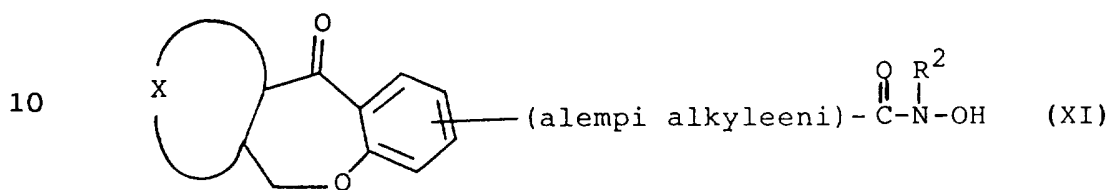


Tämä reaktio tapahtuu tyypillisesti sopivan katalyytin, esim. N,N-dimetyyliformamidin, ja inertin liuottimen, esim. metyleenikloridin, kloroformin jne, läsnäollessa lämpötilassa noin $-10 - +20\text{ }^{\circ}\text{C}$:sta palautusjäähdytyslämpötilaan 1 - 24 tunnin aikana.

Menetelmävaihtoehtoon b) mukaisesti kaavan X mukainen yhdiste puolestaan saatetaan reagoimaan amidoivan aineen liuoksen kanssa, esim. N-alkyyli- tai N-sykloalkyylihydroksyyliamiinin suolan kanssa, jolla on kaava

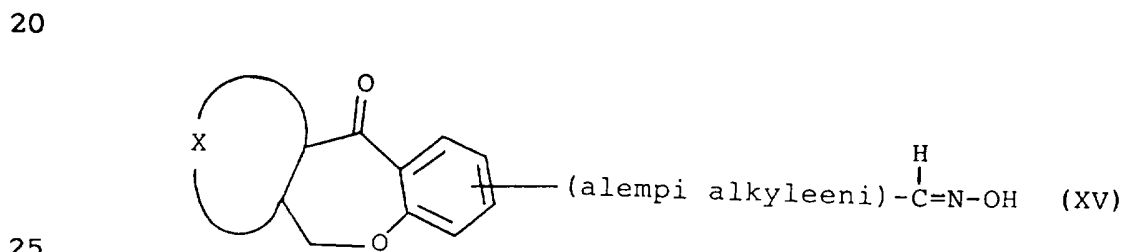
alkyyli-NHOH . HCl
tai
sykloalkyyli-NHOH . HCl

esim. N-metyylihydroksyyliamiinihydrokloridin, N-isopropylihydroksyyliamiinihydrokloridin, N-etyylihydroksyyliamiinihydrokloridin ja N-sykloheksyylihydroksyyliamiinihydrokloridin jne liuoksen läsnäollessa vedettömässä,
 5 emäksisessä liuottimessa, kuten pyridiinissä, jolloin saadaan keksinnön mukainen yhdiste, jolla on kaava XI

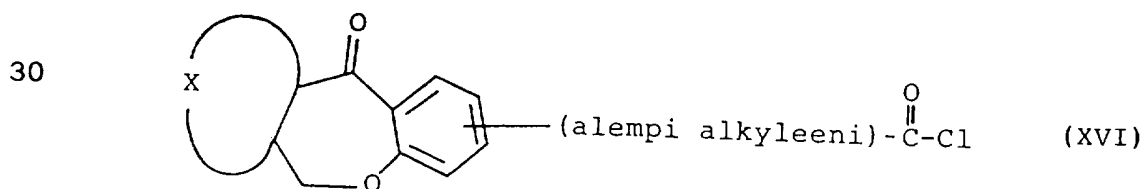


jossa R^2 on edellä määriteltä. Tämä reaktio suoritetaan
 15 tavanomaisissa amidointireaktio-olosuhteissa tyypillisesti vedettömän, eetteripitoisen liuottimen, esim. tetrahydrofuraanin, eetterin jne, läsnäollessa noin 0 - 25 °C:een lämpötilassa 1 - 24 tunnin aikana.

Yhdiste, jolla on kaava XV



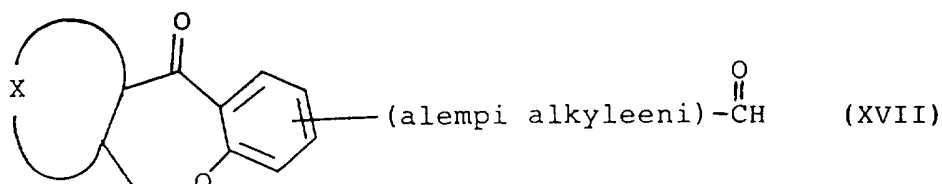
valmistetaan saattamalla yhdiste, jolla on kaava XVI



35 reagoimaan pelkistävän aineen, kuten litiumtri-t-butoksi-

aluminiumhydridin, kanssa eetteripitoisessa liuottimessa, esim diglyymissä, noin -80 - -70 °C:ssa 1 - 2 tunnin aikana välituotteen saamiseksi, jolla on kaava XVII

5



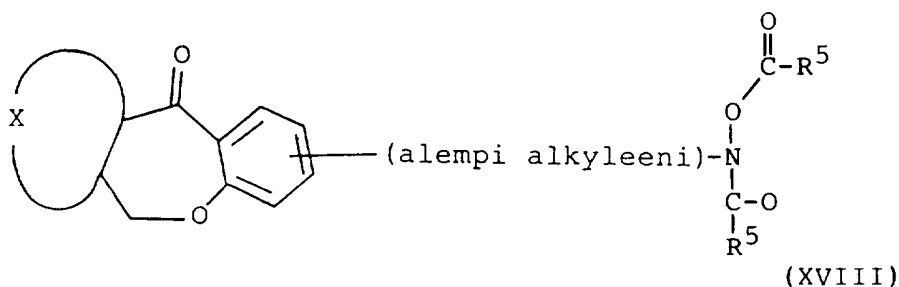
10

Kaavan XVII mukainen aldehydi, saatetaan reagoimaan pyridiinin ja hydroksyyliamiinihydrokloridin kanssa, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava XV. Tämä kondensatioreaktio tapahtuu tyypillisesti vedettömässä, emäksisessä liuottimessa, kuten pyridiinissä jne, lämpötilassa, joka vaihtelee vallitsevasta ympäristön lämpötilasta noin 60 °C:seen, 1 - 3 tunnin aikana. Kaavan XVI mukainen yhdiste valmistetaan tyypillisesti Martin et al.'n US-patentissa 4 515 946 kuvaamalla tavalla.

20

Keksinnön mukainen yhdiste, jolla on kaava XVIII

25

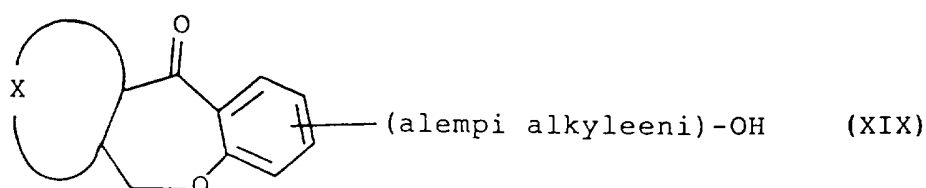


30

jossa R⁵ on edellä määritelty, valmistetaan seuraavalla tavalla.

Yhdiste, jolla on kaava XIX

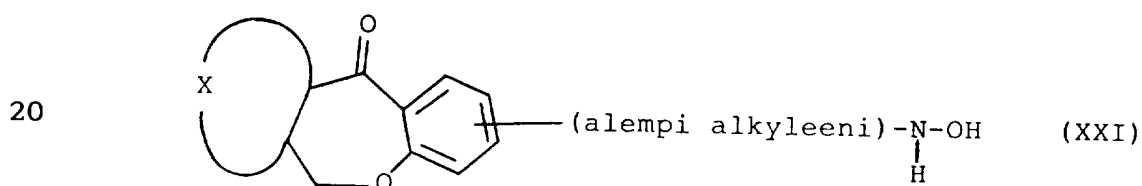
35



5 saatetaan reagoimaan hapettavan aineen, esim. pyridinium-kloorikromaatin, kanssa halogenoidussa liuottimessa, kuten dikloorimetaanissa jne, typen alla lämpötilassa, joka on noin -20 °C:sta vallitsevaan ympäristön lämpötilaan, noin 1 - 5 tunnin aikana yhdisteen muodostamiseksi, jolla on kaava XVII.

10 Yhdiste, jolla on kaava XVII, saatetaan edellä kuvatulla tavalla reagoimaan hydroksyyliamiinihydrokloridin kanssa välituoteyhdisteen muodostamiseksi, jolla on kaava XV.

15 Kaavan XV mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan pelkistävän aineen, esim. booritrihydridin, kanssa poolisessa, emäksisessä liuottimessa, esim. pyridiinissä, lämpötilassa, joka vaihtelee noin 0 °C:sta vallitsevaan ympäristön lämpötilaan, 1 - 5 tunnin aikana, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava XXI



25 Menetelmävaihtoehdossa c) kaavan XXI mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan asyloivan aineen, esim. asetyylikloridin, 2-metyylipropionyylikloridin jne, kanssa emäksisessä liuottimessa, kuten pyridiinissä jne, keksinnön mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jolla on kaava XVIII. Tämä reaktio tapahtuu tyypillisesti inertin kaasun, kuten 30 typen, alla lämpötilassa, joka vaihtelee noin -25 °C:sta vallitsevaan ympäristön lämpötilaan, 0,5 - 5 tunnin aikana.

Haluttaessa kaavan XVIII mukainen yhdiste pelkistetään.

35 Keksinnön mukaisesti saatavat yhdisteet ovat käyttökelpoisia paikallisina anti-inflammatorisina aineina

hoidettaessa erilaisia ihotulehduksia, kuten eksogeenisiä ihottumia (esim. auringon polttama iho, fotoallerginen ihottuma, nokkosrokko, kosketusihottuma ja allerginen ihottuma), endogeenisiä ihottumia (esim. atooppinen ihottuma, seborreeinen ihottuma, nummulaarinen ihottuma), etiologialtaan tuntemattomia ihottumia (esim. yleistynyt eksfoliatiivinen ihottuma) ja muita ihotauteja, joissa esiintyy tulehduskomponentti (esim. psoriasis).

Yhdisteisen dermatologiset vaikutukset varmistettiin seuraavilla menetelmillä.

Dermatologiset koemenetelmät

Fosfolipaasi A₂:n aiheuttama anturan turpoaminen (PIPE)

Yhdisteiden kyky vastustaa naja naja (käärmeen myrkky) -fosfolipaasi A₂:n (PLA₂) aiheuttamaa anturan turpoamista urospuolisilla Wistar-rotilla (100 - 125 g) mitattiin. PLA₂ (3 yksikköä/100 µl dH₂O/antura) yksinään tai yhdessä 0,1 mol/l testiyhdisteen kanssa injektointiin rotan vasemman taka-anturan sulplantaarialueelle. Välittömästi injektion jälkeen ja kaksi tuntiaannon jälkeen antura upotettiin elohopeahauteeseen ja anturan siirtymä (displacement) mitattiin piirturille anturin välityksellä. Sitten arvo muutettiin mmHg:ksi (vakiot: kinakriini ED₅₀ = 0,1 mol/l; hydrokortisoni ED₅₀ = 0,46 mol/l; Giessler, A.J. et al., Agents and Action 10 (1981) 195 "Trends in Inflammation Research").

Arakidonihapon aiheuttama hiiren korvan turpoaminen (AAEE)

Arakidonihapon aiheuttama hiiren korvan turpoaminen -menetelmässä testiyhdiste liuotetaan propyleeniglykoli/etanoliseokseen 30/70 ja 20 µl liuosta viedään kuusi naaraspuolista Swiss Webster -hiirtä käsittävien ryhmien eläinten molempiin korviin niin, että kaikkiaan 1,0 mg testiyhdistettä levitettiin molempiin korviin sisä- ja ulkopinnoille. Hiiriä pidettiin yhdessä häkissä normaaleissa olosuhteissa yhden viikon ajan, jolloin ne saivat

vapaasti ruokaa ja vettä. Sama tilavuus (20 µl) vehikkeliä levitettiin kontrolliryhmän hiirten molempiin korviin. 30 minuutin kuluttua arakidonihappoa (4 mg/korva) viedään kunkin ryhmän jokaisen hiiren oikeaan korvaan. Vehikkeliä (20 µl/korva) viedään kunkin ryhmän jokaisen hiiren vasem-
5 paan korvaan. Tunnin kuluttua hiiret tapetaan ja 4 mm:n biopsiatulppa (plug) otetaan jokaisesta korvasta ja punnitaan. Oikean ja vasemman korvan tulppien välinen ero määritettiin jokaisella eläimellä. Koeyhdisteen anti-
10 inflammatorinen vaikutus ilmaistaan keskimääräisenä prosentuaalisena muutoksena käsiteltyjen eläinten korvabiopsiatulppien painossa suhteessa keskimääräiseen prosentuaaliseen muutokseen kontrollieläinten korvien tulppien painoissa (vakio: indometasiini -90 % annoksella 1 mg/kor-
15 va; Young, J.M. et al., Invest. Dermatol. 80 (1983) 48 - 52).

TPA:n aiheuttama korvan turpoaminen (TPAEE)

TPA:n aiheuttama korvan turpoaminen -määrittämisessä TPA (12-O-tetradekanoyyliforboli-13-asetatti) liuotetaan propyleeniglykoli/etanoli-seokseen 30/70 ja 20 µl liuosta viedään kuusi naaraspuolista Swiss Webster -hiirtä käsit-
20 tävien ryhmien eläinten oikeaan korvaan niin, että kaikkiaan 10 µg TPA:ta levitetään korvan sisä- ja ulkopinnoille. Hiiriä pidettiin yhdessä häkissä normaaleissa olosuh-
25 teissa yhden viikon ajan, jolloin ne saivat vapaasti ruokaa ja vettä. Testiyhdiste liuotetaan vehikkeliin ja 20 µl liuosta levitetään oikeaan korvaan (sisä- ja ulkopinnoille) niin, että kaikkiaan 10 µg yhdistettä viedään korvaan. Noin viiden tunnin kuluttua hiiret tapetaan ja 4 mm:n bio-
30 psiatulppa otetaan jokaisesta korvasta ja punnitaan. Oikean ja vasemman korvan tulppien välinen ero määritettiin jokaisella eläimellä. Koeyhdisteen anti-inflammatorinen vaikutus ilmaistaan keskimääräisenä prosentuaalisena muu-
35 toksena käsiteltyjen eläinten korvabiopsiatulppien painossa suhteessa keskimääräiseen prosentuaaliseen muutokseen kontrollieläinten tulppien painoissa (vakio: indometasiini

-86 % annoksella 1 mg/korva; Young, J.M. et al., Invest. Dermatol. 80 (1983) 48 - 52).

Joidenkin keksinnön mukaisten yhdisteiden sekä US-patenttijulkaisun 4 585 788 suojapiiriin sisältyvän vertailuyhdisteen dermatologiset aktiivisuudet esitetään taulukossa 1.

Taulukko 1

10	Keksinnön mukainen yhdiste	PIPE 0,1 mol/l	AAEE Muutos-% 1 mg/korva	TPAEE 10 µg/korva
15	2-(6,11-dihydro-11-okso-dibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-hydroksi-N-metyylietyyliamiini	-70	-46	-50
20	3-(6,11-dihydro-11-okso-dibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-hydroksi-N-metyylipropanamidi	-46	-63	-71
25	N-sykloheksyyli-2-(6,11-dihydro-11-okso-dibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-hydroksiasetamidi	-85	-29	-52
30	Vertailuyhdiste			
	2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-hydroksiasetamidi		-19	+7

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia myös analgeettisina aineina, koska ne kykenevät lievittämään kipua imettäväsillä. Yhdisteiden aktiivisuus osoitetaan kivun lievityksen määrittämiseen käytetyn normaalin kokeen, fenyyli-p-bentsokinoni-vääntelehtimiskokeen avulla hiirillä [Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 95 (1957) 729].

Joidenkin yhdisteiden aktiivisuus on annettu taulukossa 2 ilmaistuna joko ihonalaisena annoksena, jolla 50 % fenyyli-p-bentsokinonin aiheuttamasta vääntelehtimisestä

estyy eläimillä, toisin sanoen ED₅₀-arvona, tai vähene-
mis-%:na vääntelehtimisessä tietyllä annoksella.

Taulukko 2

5		
	Yhdiste	ED₅₀ tai vääntelehtimisen esto-%
10	2-(6,11-dihydro-11-okso- dibents[b,e]oksepin-2- yyli)-N-etyyli-N-hydroksi- propanamidi	ED ₅₀ = 3,6 mg/kg
15	3-(6,11-dihydro-11-okso- dibents[b,e]oksepin-2- yyli)-N-sykloheksyyli-N- hydroksipropanamidi	76 % (annos 20 mg/kg)
20	N-sykloheksyyli-2-(6,11- dihydro-11-okso- dibents[b,e]oksepin-2- yyli)-N-hydroksiasetamidi	68 % (annos 20 mg/kg)
	Propoksifeeni	ED ₅₀ = 3,9 mg/kg
25	Analgeettinen kivun lieveneminen saadaan aikaan annettaessa tällaista hoitoa tarvitsevalle yksilölle keksinnön mukaisia yhdisteitä tehoava annos, joka on 0,01 - 100 mg/kg kehon painoa päivää kohti suun kautta, ruuan-sulatuskanavan ulkopuolisesti tai suoneen annettuna. Edul-	
30	linen annos tällä alueella on noin 10 - 50 mg/kg kehon painoa päivää kohti. Erityisen edullinen tehoava määrä on noin 30 mg/kg kehon painoa päivää kohti. Tulee kuitenkin ymmärtää, että kullakin tietyllä yksilöllä spesifiset annosohjeet tulisi säätää yksilöllisen tarpeen ja hoitoa	
35	antavan tai ohjaavan henkilön ammattitaitoon kuuluvan arvioinnin mukaan. Tulee edelleen ymmärtää, että tässä esitetyt annokset ovat vain esimerkinluonteisia, eivätkä ne mitenkään rajoita keksinnön suojapiiriä eivätkä käyt-	
40	töä.	
	Tehoavat määrät keksinnön mukaisia yhdisteitä voi-	
	daan antaa potilaalle millä tahansa monista menetelmistä,	

esimerkiksi suun kautta kapseleissa tai tableteissa, paikallisesti voiteina, liuoksina tai salvoina, ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti steriileinä liuoksina tai suspensioina ja joissakin tapauksissa suoneen steriileinä liuoksina. Vapaana emäksenä olevat lopputuotteet voidaan formuloida ja antaa farmaseuttisesti hyväksyttävänä happoadditiosuoloina stabiiliuden, kiteytyksen helppouden, parantuneen liukoisuuden ja vastaavien seikkojen takia.

Edullisia keksinnön mukaisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat epäorgaanisten happojen, kuten kloorivetyhapon, bromivetyhapon, rikkihapon, typpihapon, fosforihapon ja perkloorihapon sekä vastaavien happojen, kanssa muodostetut suolat samoin kuin orgaanisten happojen, kuten viinihapon, sitruunahapon, etikkahapon, meripihkahapon, maleiinihapon, fumaarihapon ja oksaalihapon kanssa muodostetut suolat. Edullisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä emäsadditiosuoloja ovat alkalimetallisuolat, esim. natrium- tai kaliumsuolat, maa-alkalimetallisuolat, esim. kalsium- ja magnesiumsuolat, tai kompleksisuolat, kuten ammonium- tai substituoitunut ammoniumsuolat, esim. mono-, di- tai trialkyyliammoniumsuolat tai mono-, di- tai trihydroksialkyyliammoniumsuolat.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan antaa suun kautta esimerkiksi inertin laimennusaineen tai syötäväksi kelpaavan kantaja-aineen kanssa. Ne voidaan sulkea gelatiinikapseleihin tai puristaa tableteiksi. Suun kautta annettavaan hoitoantoon yhdisteet voidaan sisällyttää täyteaineisiin ja käyttää tabletteina, pillereinä, kapseleina, eliksiireinä, suspensioina, siirappeina, suussa sulavina tabletteina, purukumeina ja vastaavina lääkemuotoina. Näiden valmisteiden tulisi sisältää vähintään 0,5 % keksinnön mukaista yhdistettä, aktiivista ainetta, mutta määrä voi vaihdella tietyn lääkemuodon mukaan ja voi olla kätevästi noin 4 - 75 paino-% yksiköstä. Yhdisteen määrä tällaisessa koostumuksessa on sellainen, että saadaan sopiva annos. Edullisia farmaseuttisia koostumuksia ja val-

misteita valmistetaan siten, että suun kautta annettava annosmuoto sisältää noin 1,0 - 300 mg keksinnön mukaisia yhdisteitä.

5 Tabletit, pillerit, kapselit ja vastaavat lääke-
muodot voivat sisältää seuraavia aineosia: sitovaa ainetta, kuten mikrokiteistä selluloosaa, traganttikumia tai gelatiinia; täyteainetta, kuten tärkkelystä tai laktoosia; hajottavaa ainetta, kuten algiiniinihappoa, Primogel^R:iä, maissitärkkelystä ja vastaavia aineita; liukastusaineita, kuten magnesiumstearaattia tai Sterotex^R:iä; ja liukuaineita, kuten kolloidista piidioksidia; ja makeutusaineita, kuten sakkaroosia tai sakariinia, tai makuaineita, kuten piparminttua, metyyliisalisylaattia tai appelsiiniaromiainetta voidaan lisätä. Kun yksikköannosmuoto on
10 kapseli, se voi sisältää edellä mainituntyyppisten aineiden lisäksi nestemäistä kantaja-ainetta, kuten rasvaöljyä. Muut yksikköannosmuodot voivat sisältää toisia aineita, jotka modifioivat yksikköannosmuodon fyysistä muotoa, esim päällystettä. Siten tabletit tai pillerit voidaan päällystää sokerilla, sellakalla tai muilla enteerisillä päällystysaineilla. Siirappi voi sisältää aktiivisten yhdisteiden lisäksi sakkaroosia makeutusaineena ja tiettyjä säilöntäaineita, väriaineita ja makuaineita. Näiden eri koostumusten valmistuksessa käytettyjen aineiden tulisi käytettyinä
15 määrinä olla farmaseuttisesti puhtaita ja ei-toksisia.

Ruansulatuskanavan ulkopuoliseen hoitoantoon keksinnön mukaiset aktiiviset yhdisteet voidaan sisällyttää liuokseen tai suspensioon. Näiden valmisteiden tulisi sisältää vähintään 0,1 % edellä mainittua yhdistettä, mutta
20 määrä voi vaihdella välillä noin 0,5 - 30 paino-% yksiköstä. Aktiivisen yhdisteen määrä tällaisissa koostumuksissa on sellainen, että saadaan sopiva annos. Edullisia farmaseuttisia koostumuksia ja valmisteita valmistetaan siten, että ruansulatuskanavan ulkopuolisesti annettava annosyksikkö
25 sisältää noin 0,5 - 100 mg aktiivista yhdistettä.

Liuokset ja suspensiot voivat sisältää myös seuraavia komponentteja: steriiliä laimennusainetta, kuten injektioon tarkoitettua vettä, fysiologista suolaliuosta, kiinteitä öljyjä, polyetyleeniglykoleja, glyseriiniä, propyleeniglykolia tai muita synteettisiä liuottimia; antibakteriaalisia aineita, kuten bentsyylialkoholia tai metyyliiparabeeniä; antioksidantteja, kuten askorbiinihappoa tai natriumbisulfiittia; kelatoivia aineita, kuten etyleenidiamiinitetraetikkahappoa; puskuroivia aineita, kuten asetaatteja, sitraatteja tai fosfaatteja, sekä aineita toonisuuden säätämiseksi, kuten natriumkloridia tai dekstroosia. Parenteraalinen annos voidaan sulkea ampulleihin, kertakäyttöruiskuihin tai monta annosta sisältäviin lasi- tai muovipulloihin.

Paikalliseen antoon keksinnön mukaiset aktiiviset yhdisteet voidaan sisällyttää liuokseen, suspensioon, voiteisiin, geeliin, aerosoliin tai salvaan. Näiden valmisteiden tulisi sisältää vähintään 0,1 % aktiivista yhdistettä, mutta määrä voi vaihdella välillä 0,05 - 20 paino-% valmisteesta. Aktiivisen yhdisteen määrä tällaisissa koostumuksissa on sellainen, että saadaan sopiva annos. Edullisesti paikalliseen antoon tarkoitettujen valmisteiden tulisi sisältää 0,1 - 10 % aktiivista yhdistettä.

Paikallisesti annettavat koostumukset voivat sisältää myös seuraavia komponentteja: vettä, kiinteitä öljyjä, polyetyleeniglykoleja, vaseliinisteariinihappoa, mehiläisvaha, muita synteettisiä liuottimia tai näiden seoksia; antibakteriaalisia aineita, kuten bentsyylialkoholia tai metyyliiparabeeniä; antioksidantteja, kuten α - tokoferoliasetaattia; kelatoivia aineita, kuten etyleenidiamiinitetraetikkahappoa (EDTA); puskuroivia aineita, kuten asetaatteja, sitraatteja tai fosfaatteja; emulgoivia aineita, kuten polyoksietyleenimono-oleaattia, sekä väriaineita ja adjuvantteja, kuten rauta(III)oksidia tai talkkia. Paikalliseen antoon tarkoitettut valmisteet voidaan sulkea put-

kiin, pulloihin tai purkkeihin, jotka on valmistettu metallista, lasista tai muovista.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä. Esimerkit 1 - 8, 10, 11, 13 - 15, 20, 22, 24 ja 25 kuvaavat kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistusta ja esimerkit 9, 12, 16 - 19, 21 ja 23 kuvaavat välituotteiden valmistusta. Kaikki lämpötilat annetaan celsiusasteina.

Esimerkki 1

2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-hydroksi-N-metyylietyyliamiini (kaava I)

Pulloon lisättiin sekoittaen 25,08 g kalium-t-bu-toksidia ja 18,68 g N-metyylihydroksyyliamiinihydrokloridia 700 ml:ssa 95-%:sta etanolia. Seokseen lisättiin 15,02 g hienoksi jauhettua 2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)etanolimetaanisulfonaattia ja sekoitetun suspension annettiin refluksoitua 24 tuntia. Suspensio konsentroitiin kuiviin ja kiinteä jäännös jaettiin 500 ml:aan 5-%:sta natriumbikarbonaattia ja kaikkiaan 600 ml:aan metyleenikloridia. Kuivattu ($MgSO_4$) orgaaninen faasi suodatettiin ja konsentroitiin öljyksi. Raakatuotteen (13,44 g) ohutlevyanalysointi (silikageeli, etyyliasetatti) osoitti seoksen, joka erotettiin käyttäen preparatiivista korkean suorituskyvyn nestekromatografiaa (josta tämän jälkeen käytetään lyhennettä HPLC; Waters Associates Prep LC/System 500; silikageeli, etyyliasetatti), jolloin saatiin 7,24 g (57 %) puhdasta ainetta. Uudelleenkiteytys metanolista tuotti 2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-hydroksi-N-metyylietyyliamiinin, sp. 101 - 102 °C.

Analyyysi yhdisteelle $C_{17}H_{17}NO_3$:

Laskettu: 72,07 % C 6,05 % H 4,94 % N

Saatu: 71,92 % C 5,87 % H 4,89 % N

Esimerkki 2

2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-hydroksi-N-metyyliasetamidi (kaava I)

Pulloon lisättiin 11,6 g N-metyylihydroksyyliamiinihydrokloridia 250 ml:ssa pyridiiniä. Seosta sekoitettiin

liuoksen saamiseksi ja pulloa jäähdytettiin jäähauteessa. Sekoitettuun liuokseen lisättiin tipoittain useiden minuuttien kuluessa liuos, joka sisälsi 10,0 g 2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)asetyylikloridia 400 ml:ssa tetrahydrofuraania. Kun lisäys oli tehty, pul-
 5 lon annettiin tasapainottua huoneenlämpötilaan jatkuvasti sekoittaen 24 tunnin aikana. Suspensio väkevöitiin puoleen käyttäen pyöröhaihdutusta ja siirrettiin erotussuppiloon. Seos jaettiin 300 ml:aan metyleenikloridia ja 100 ml:aan
 10 10-%:sta HCl:a (vesifaasin pH alle 1). Kuivattu (MgSO_4) orgaaninen faasi suodatettiin ja konsentroitiin öljyksi käyttäen pyöröhaihdutusta. Ohutlevyanalyysi osoitti seok- sen, joka erotettiin preparatiivisella HPLC:llä, jolloin saatiin 4,76 g (45,8 %) puhdasta ainetta. Uudelleenkitey-
 15 tys asetonista tuotti 2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]- oksepin-2-yyli)-N-hydroksi-N-metyyliasetamidin, sp. 118 - 120 °C.

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_4$:

Laskettu: 68,68 % C 5,09 % H 4,71 % N

20 Saatu: 68,77 % C 5,06 % H 4,68 % N

Esimerkki 3

2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-
 N-hydroksi-N-(1-metyylietyyli)asetamidi (kaava I)

Pulloon lisättiin 10,0 g N-isopropyylihydroksyyli-
 25 amiinihydrokloridia 400 ml:ssa pyridiiniä. Seosta sekoi- tettiin liuoksen saamiseksi, jäähdytettiin jäähauteessa ja käsiteltiin tipoittain useiden minuuttien kuluessa liuok- sella, joka sisälsi 5,72 g 2-(6,11-dihydro-11-oksodibents- [b,e]oksepin-2-yyli)asetyylikloridia 200 ml:ssa tetrahyd-
 30 rofuraania. Liuosta sekoitettiin 24 tuntia ja sen annet- tiin tasapainottua huoneenlämpötilaan. Saatu samea suspen- sio väkevöitiin öljyksi käyttäen pyöröhaihdutusta ja siir- rettiin erotussuppiloon. Tuote jaettiin 500 ml:aan mety- leenikloridia ja riittävään määrään (500 ml) 10-%:sta
 35 HCl:a, jotta vesifaasin pH:ksi saatiin alle 1. Kuivattu (Na_2SO_4) orgaaninen faasi suodatettiin ja konsentroitiin öljyksi käyttäen pyöröhaihdutusta. Ohutlevyanalyysi osoit-

ti seoksen, joka erotettiin HPLC:llä, jolloin saatiin 3,92 g (40,2 %) puhdasta ainetta. Uudelleenkiteytys asetonista tuotti 2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-hydroksi-N-(1-metyylietyyli)asetamidin, sp.

5 144 - 145 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{19}H_{19}NO_4$:

Laskettu: 70,14 % C 5,89 % H 4,30 % N

Saatu: 70,14 % C 5,88 % H 4,24 % N

Esimerkki 4

10 2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-
N-etyyli-N-hydroksiasetamidi (kaava I)

Pulloon lisättiin 4,0 g N-etyylihydroksyyliamiinihydrokloridia 300 ml:ssa kuivaa pyridiiniä. Seosta sekoitettiin liuoksen saamiseksi, jäähdytettiin jäähauteessa ja
15 käsiteltiin tipoittain useiden minuuttien kuluessa liuoksella, joka sisälsi 5,72 g 2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)asetyylikloridia 200 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Liuosta sekoitettiin 24 tuntia antaen
20 hauteen tasapainottua huoneenlämpötilaan. Saatu suspensio väkevöitiin öljyksi käyttäen pyöröhaihdutusta ja siirrettiin sitten erotussuppiloon. Tuote jaettiin 500 ml:aan metyleenikloridia ja riittävään määrään (250 ml) 10-%sta HCl:a, jotta vesifaasin pH:ksi saatiin alle 1. Sitten orgaaninen faasi pestiin 250 ml:lla vettä. Kuivattu (Na_2SO_4)
25 orgaaninen faasi suodatettiin ja konsentroitiin öljyksi käyttäen pyöröhaihdutusta. Ohutlevyanalyysi osoitti seoksen, joka erotettiin HPLC:llä, jolloin saatiin 3,03 g
(49 %) puhdasta ainetta. Tuote yhdistettiin toiseen erään samalla tavalla valmistettua ainetta, joka ohutlevyanalyy-
30 sin avulla todettiin puhtaaksi. Yhdistetyn aineen kokonaismäärä oli 4,53 g. Uudelleenkiteytys asetonista tuotti 2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-etyyli-N-hydroksietyyli)asetamidin, sp. 119 - 121 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{18}H_{17}NO_4$:

35 Laskettu: 69,44 % C 5,50 % H 4,50 % N

Saatu: 69,63 % C 5,45 % H 4,29 % N

Esimerkki 5**N-sykloheksyyli-2-(6,11-dihydro-11-oksodibents-[b,e]oksepin-2-yyli)-N-hydroksiasetamidi (kaava I)**

Pulloon lisättiin 4,0 g N-sykloheksyylihydroksyyliamiinia 400 ml:ssa kuivaa pyridiiniä. Seosta sekoitettiin liuoksen saamiseksi, jäähdytettiin jäähauteessa ja käsiteltiin tipoittain useiden minuuttien kuluessa liuoksella, joka sisälsi 4,86 g 2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)asetyylikloridia 200 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Liuosta sekoitettiin 24 tuntia antaen hauteen tasapainottua huoneenlämpötilaan. Saatu suspensio konsentroitiin öljyksi käyttäen pyöröhaihdutusta ja jaettiin 500 ml:aan metyleenikloridia ja riittävään määrään (250 ml) 10-%sta HCl:a, jotta vesifaasin pH:ksi saatiin alle 1. Sitten orgaaninen faasi pestiin 250 ml:lla tislattua vettä. Kuivattu (Na₂SO₄) orgaaninen faasi suodatettiin ja konsentroitiin öljyksi käyttäen pyöröhaihdutusta. Ohutlevyanalyysi osoitti seoksen, joka erotettiin preparatiivisella HPLC:llä, jolloin saatiin 3,14 g (51 %) tuotetta. Uudelleenkiteytys asetonista tuotti N-sykloheksyyli-2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-hydroksiasetamidin, sp. 130 - 131 °C.

Analyysi yhdisteelle C₂₂H₂₃NO₄:

Laskettu: 72,31 % C 6,34 % H 3,83 % N

25 Saatu: 72,12 % C 6,15 % H 3,58 % N

Esimerkki 6**2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-etyyli-N-hydroksietyyliamiini (kaava I)**

Pulloon lisättiin 4,48 g kalium-t-butoksidia ja 3,95 g N-etyylihydroksyyliamiinihydrokloridia 500 ml:ssa absoluuttista etanolia. Suspensiota sekoitettiin ja kaliumkloridin saostuminen pantiin merkille. Suspensioon lisättiin 3,32 g hienoksi jauhettua 2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)etanolimetaanisulfonaattia ja lietteen annettiin refluksoitua 4,5 tuntia. Tuoteseokseen lisättiin 500 ml vettä ja liuos konsentroitiin pyörö-

- haihdutuksella etanolin poistamiseksi. Saatu suspensio siirrettiin erotussuppiloon ja jaettiin kaikkiaan 600 ml:aan metyleenikloridia ja 1 000 ml:aan vettä. Kuivattu (Na_2SO_4) orgaaninen faasi suodatettiin ja konsentroidtiin öljyksi pyöröhaihdutusta käyttäen. Ohutlevyanalyysi osoitti seoksen, joka erotettiin käyttäen preparatiivista HPLC:tä, jolloin saatiin 1,24 g (42 %) 2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-etyyli-N-hydroksietyyliamiinia, sp. 86 - 88 °C.
- 15 Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$:
 Laskettu: 72,71 % C 6,44 % H 4,71 % N
 Saatu: 72,45 % C 6,40 % H 4,57 % N
- Esimerkki 7**
- 2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-
- 15 **N-hydroksi-N-(2-metyylietyyli)etyyliamiini (kaava I)**
- Pulloon lisättiin sekoittaen 14,37 g kalium-t-bu-
 toksidia ja 13,08 g N-isopropyylihydroksyyliamiinihydro-
 kloridia 1500 ml:ssa absoluuttista etanolia. Suspensiota
 sekoitettiin ja kaliumkloridin saostuminen pantiin merkil-
 20 le. Suspensioon lisättiin 10,62 g hienoksi jauhettua 2-
 (6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)etanoli-
 me-taanisulfonaattia ja lietteen annettiin refluksoitua 24
 tuntia. Tuoteseokseen lisättiin 500 ml vettä ja liuos kon-
 sentroitettiin pyöröhaihdutuksella etanolin poistamiseksi.
 25 Saatu suspensio siirrettiin erotussuppiloon ja jaettiin
 kaikkiaan 500 ml:aan metyleenikloridia ja 1 000 ml:aan
 vettä. Kuivattu (Na_2SO_4) orgaaninen faasi suodatettiin ja
 konsentroidtiin öljyksi pyöröhaihdutusta käyttäen. Ohutle-
 vyanalyysi osoitti seoksen, joka erotettiin käyttäen pre-
 30 paratiivista HPLC:tä, jolloin saatiin 3,20 g (32 %) puh-
 dasta ainetta. Uudelleenkiteytys asetonitriilistä tuotti
 2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-hyd-
 roksi-N-(2-metyylietyyli)etyyliamiinin, sp. 121 - 124 °C.
 Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$:
 35 Laskettu: 73,29 % C 6,80 % H 4,50 % N
 Saatu: 73,55 % C 6,52 % H 4,67 % N

Esimerkki 8**2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-hydroksi-N-metyylipropanamidi (kaava I)**

Pulloon lisättiin liuos, joka sisälsi muutamia tip-
 5 poja dimetyyliformamidia ja 50,0 g 2-(6,11-dihydro-11-ok-
 sodibents[b,e]oksepin-2-yyli)propionihappoa metyleeniklo-
 ridissa, ja liuos jäähdytettiin. Kylmään liuokseen lisät-
 tiin tipoitain useiden minuuttien kuluessa 13,14 ml tio-
 nyylikloridia. Välillä liuosta lämmitettiin höyryhauteel-
 10 la, kunnes kaikki kaasunmuodostus loppui, ja liuosta se-
 koitettiin 24 tuntia. Liuos konsentroitiin öljyksi vakuu-
 missa liuottimien ja mahdollisen reagoimattoman tionyylik-
 lordin poistamiseksi, jolloin saatiin 45,4 g (84 %) puh-
 dasta happokloridia.

15 Sekoitettu liuos, joka sisälsi 16,6 g N-metyylihyd-
 roksyyliamiinihydrokloridia 400 ml:ssa kuivaa pyridiiniä,
 jäähdytettiin ja käsiteltiin tipoitain useiden minuuttien
 kuluessa liuoksella, joka sisälsi 15,7 g 2-(6,11-dihydro-
 11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)propionyylikloridia
 20 500 ml:ssa tetrahydrofuraania. Liuoksen annettiin tasapai-
 nottua huoneenlämpötilaan jatkuvasti sekoittaen. Ohutlevy-
 analyysi (silikageeli, 30 % heksaani etyyliasetaatissa)
 osoitti reaktion päättyneen viiden tunnin kuluttua. Pyri-
 diini ja tetrahydrofuraani poistettiin vakuuissa ja saatu
 25 seos jaettiin kaikkiaan 700 ml:aan metyleenikloridia ja
 2000 ml:aan 10-%:sta HCl:a (vesikerrosten pH <1). Orgaani-
 nen faasi pestiin 500 ml:lla vettä. Kuivattu (Na₂SO₄)
 orgaaninen faasi konsentroitiin vakuuissa öljyksi. Ohut-
 levyanalyysi osoitti seoksen, joka erotettiin preparatii-
 30 visella HPLC:llä, jolloin saatiin 10,58 g (68 %) tuotetta,
 2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-hyd-
 roksi-N-metyylipropanamidia viskoosina öljynä.

Massaspektri (M/Z): 43 (28,62 %), 165 (7,58 %), 237
 (100 %) ja 311 (25,08 %).

35 Analyysi yhdisteelle C₁₈H₁₇NO₄:

Laskettu: 69,44 % C 5,50 % H 4,50 % N

Saatu: 69,12 % C 5,72 % H 4,06 % N

Esimerkki 9**4-{{2-(metoksikarbonyyli)fenyyli}metoksi}bentseeni-propionihapon etyyliesteri (välituote)**

Kuivaan pulloon inertissä atmosfäärissä lisättiin
 5 97,0 g 3-(4-hydroksifenyyli)propionihappoa, 207 g kalium-
 karbonaattia ja 1,0 g (kat.) natriumjodidia 600 ml:ssa
 2-butanonia. Suspensiota huuhdeltiin nopeasti useilla va-
 kuumi/N₂-sykleillä. Sekoitettuun suspensioon lisättiin ti-
 poittain 30 minuutin kuluessa liuos, joka sisälsi 114,5 g
 10 2-(bromimetyyli)bentsoehapon metyyliesteriä 1 000 ml:ssa
 2-butanonia. Saadun valkoisen suspension annettiin refluk-
 soitua 24 tuntia, jäähdytettiin ja annettiin sekoittua
 huoneenlämpötilassa yhden tunnin ajan. Kiinteät aineet
 poistettiin vakuumisuodatuksella ja pestiin suppilossa.
 15 Liuos konsentroitiin öljyksi vakuuimissa. Öljy jaettiin
 kaikkiaan 500 ml:aan metyleenikloridia ja 500 ml:aan
 10-%:sta NaOH:a (vesikerrosten pH >11) ja pestiin
 800 ml:lla vettä. Kuivattu (Na₂SO₄) orgaaninen kerros kon-
 sentroitiin öljyksi vakuuimissa. Ohutlevyanalyysi osoitti
 20 seoksen, joka erotettiin preparatiivisella HPLC:llä, jol-
 loin saatiin 109,95 g (64 %) puhdasta 4-{{2-(metoksikarbo-
 nyli)fenyyli}metoksi}bentseenipropionihapon etyylieste-
 riä öljynä.

Analyysi yhdisteelle C₂₀H₂₂O₅:

25 Laskettu: 70,16 % C 6,47 % H

Saatu: 70,17 % C 6,53 % H

Esimerkki 10**2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-etyyli-N-hydroksipropanamidi (kaava I)**

30 Pulloon lisättiin liuos, joka sisälsi muutamia tip-
 poja dimetyyliformamidia ja 50,0 g 2-(6,11-dihydro-11-
 oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)propionihappoa 500 ml:ssa
 metyleenikloridia ja liuos jäähdytettiin. Jäähdytettyyn
 liuokseen lisättiin tipoittain useiden minuuttien kuluessa
 35 13,14 ml tionyylikloridia. Välillä liuosta lämmitettiin
 höyryhauteella, kunnes kaikki kaasunmuodostus loppui, ja
 sitten liuosta sekoitettiin 24 tuntia. Liuos konsentroiti-

tiin öljyksi vakuuissa liuottimien ja mahdollisen reagoimattoman tionyylikloridin poistamiseksi, jolloin saatiin 45,4 g (84 %) puhdasta happokloridia.

Sekoitettu liuos, joka sisälsi 10,14 g N-etyylihydroksyyliamiinihydrokloridia 350 ml:ssa kuivaa pyridiiniä, jäädytettiin ja käsiteltiin tipoittein useiden minuuttien kuluessa liuoksella, joka sisälsi 8,0 g 2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)propionyylikloridia 400 ml:ssa tetrahydrofuraania. Liuoksen annettiin tasapainottua huoneenlämpötilaan yli yön (16 tuntia) jatkuvasti sekoittaen. Reaktio pysäytettiin 500 ml:lla vettä ja seos konsentroitiin vakuuissa liuottimien poistamiseksi. Tuoteseos jaettiin kaikkiaan 500 ml:aan metyleenikloridia ja 1000 ml:aan 10-%:sta HCl:a (vesikerrosten pH <1). Orgaaninen faasi pestiin 500 ml:lla vettä, kuivattiin (Na₂SO₄) ja konsentroitiin vakuuissa öljyksi. Ohutlevyanalyysi osoitti seoksen, joka erotettiin kahdesti preparatiivisella HPLC:llä, jolloin saatiin 2,65 g (30 %) 2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-etyyli-N-hydroksipropanamidia öljynä.

Massaspektri (M/Z): 43 (11,70 %), 165 (7,75 %), 237 (100,0 %) ja 325 (34,62 %).

Analyysi yhdisteelle C₁₉H₁₉NO₄:

Laskettu: 70,14 % C 5,89 % H 4,30 % N

25 Saatu: 69,64 % C 6,02 % H 4,11 % N

Esimerkki 11

3-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-hydroksi-N-metyylipropanamidi (kaava I)

Sekoitettu liuos, joka sisälsi 12,58 g N-metyylihydroksyyliamiinihydrokloridia 300 ml:ssa kuivaa pyridiiniä, jäädytettiin, kaasut poistettiin useilla vakuumi/N₂-sykleillä ja liuos käsiteltiin useiden minuuttien kuluessa liuoksella, joka sisälsi 9,06 g 3-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)propionyylikloridia 200 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Liuoksen annettiin tasapainottua huoneenlämpötilaan yli yön. Reaktio pysäytettiin

200 ml:lla vettä, seos konsentroitiin vakuuissa liuottimien poistamiseksi ja jaettiin kaikkiaan 200 ml:aan metyleenikloridia ja 200 ml:aan 10-%:sta HCl:a (saadun vesikerroksen pH oli <1). Orgaaninen faasi pestiin 500 ml:lla vettä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja konsentroitiin vakuuissa öljyksi. Ohutlevyanalyysi osoitti seoksen, joka erotettiin HPLC:llä eluoiden 50-%:lla metyleenikloridilla tetrahydrofuraanissa, jolloin saatiin 5,3 g ainetta. Tämä aine erotettiin uudelleen HPLC:llä samanlaisissa olosuhteissa käyttäen asetonitriiliä eluointiliuoksena, jolloin saatiin 3,62 g (39 %) 3-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-hydroksi-N-metyylipropanamidia öljynä. Massaspektri (M/Z): 165 (16,70 %), 223 (100,0 %), 265 (38,06 %) ja 311 (33,35 %).

15 Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$:

Laskettu: 69,44 % C 5,50 % H 4,50 % N

Saatu: 69,24 % C 5,62 % H 4,50 % N

Esimerkki 12

3-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-propanyylikloridi (välituote)

Pulloon lisättiin muutamia tippoja N,N-dimetyyli-formamidia ja 35,25 g 3-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)propaanihappoa 500 ml:ssa kuivaa metyleenikloridia. Jäähdytettyä, sekoitettua suspensiota käsiteltiin tipoittain useiden minuuttien kuluessa 11,0 ml:lla tionyylikloridia. Välillä suspensiota lämmitettiin höyryhauteella, kunnes kaikki kaasunmuodostus loppui. Sitten saadun liuoksen annettiin refluksoitua 15 minuuttia ja seistä huoneenlämpötilassa typpi-atmosfäärissä yli yön.

30 Liuos konsentroitiin öljyksi vakuuissa. Öljy liuotettiin 500 ml:aan metyleenikloridia ja käsiteltiin uudelleen 11,0 ml:lla tionyylikloridia. Liuoksen annettiin refluksoitua kolme tuntia ja konsentroitiin sitten taas öljyksi vakuuissa. Öljy sisälsi vielä huomattavan määrän kiteistä epäpuhtautta, joka suodatettiin pois heksaani/eetteriliuoksen kanssa trituroinnin jälkeen. Supernatantti kon-

sentroititiin vakuuissa öljyksi, joka jähmettyi yön yli seistessään jääkaapissa. Puhdistetut kiinteät aineet kiteytettiin uudelleen kolmesta annoksesta sykloheksaania, jolloin saatiin 25,03 g (67 %) 3-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)propanyylikloridia, sp. 69 - 72 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{17}H_{13}ClO_3$:

Laskettu: 67,89 % C 4,36 % H

Saatu: 68,05 % C 4,61 % H

Esimerkki 13

3-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-hydroksi-N-(1-metyylietyyli)propanamidi (kaava I)

Sekoitettu liuos, joka sisälsi 11,58 g N-isopropyylihydroksyyliamiinihydrokloridia 300 ml:ssa kuivaa pyridiiniä, jähdytettiin, kaasut poistettiin useilla vakuumi/ N_2 -sykleillä ja liuos käsiteltiin tipoittein useiden minuuttien kuluessa liuoksella, joka sisälsi 7,54 g 3-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)propanyylikloridia 200 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Liuoksen annettiin tasapainottua huoneenlämpötilaan yli yön. Reaktio pysäytettiin 200 ml:lla vettä, seos konsentroititiin vakuuissa liuottimien poistamiseksi ja jaettiin kaikkiaan 300 ml:aan metyleenikloridia ja 400 ml:aan 10-%:sta kloorivetyhappoa (saadun vesifaasin pH oli <1). Orgaaninen faasi pestiin 500 ml:lla vettä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja konsentroititiin vakuuissa öljyksi. Ohutlevyanalyysi osoitti seoksen, joka erotettiin HPLC:llä, jolloin saatiin 3,78 g öljyä, joka kiteytyi seistessään yli yön huoneenlämpötilassa. Puhdistetut kiinteät aineet kiteytettiin uudelleen asetoni/sykloheksaani-seoksesta, jolloin saatiin 2,50 g (29,4 %) 3-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-hydroksi-N-(1-metyylietyyli)propanamidia, sp. 117,5 - 118 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{20}H_{21}NO_4$:

Laskettu: 70,78 % C 6,24 % H 4,13 % N

Saatu: 70,97 % C 6,30 % H 4,14 % N

Esimerkki 14

3-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-etyyli-N-hydroksipropanamidi (kaava I)

Sekoitettu liuos, joka sisälsi 8,98 g N-etyylihydroksyyliamiinihydrokloridia 300 ml:ssa kuivaa pyridiiniä, 5 jäähdytettiin, kaasut poistettiin useilla vakuumi/N₂-sykleillä ja liuos käsiteltiin tipoittein useiden minuuttien kuluessa liuoksella, joka sisälsi 9,00 g 3-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)propanyylikloridia 10 200 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Liuoksen annettiin tasapainottua huoneenlämpötilaan yli yön. Reaktio pysäytettiin 200 ml:lla vettä, seos konsentroitiin vakuuissa liuottimien poistamiseksi ja jaettiin kaikkiaan 250 ml:aan metyleenikloridia ja 600 ml:aan 10-%:sta kloorivetyhappoa 15 (saadun vesifaasin pH oli <1). Orgaaninen faasi pestiin 500 ml:lla vettä, kuivattiin (Na₂SO₄) ja konsentroitiin vakuuissa öljyksi. Öljy trituroitiin 25-%:lla heksaanin etyyliasetaattiliuoksella, jolloin saatiin 6,11 g kiinteitä aineita, jotka kiteytettiin uudelleen heksaanietyyliasetaatti-seoksesta, jolloin saatiin 4,56 g (46,8 %) 3-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-etyyli-N-hydroksipropanamidia, sp. 120 °C.

Analyysi yhdisteelle C₁₉H₁₉NO₄:

Laskettu:	70,14 % C	5,89 % H	4,30 % N
25 Saatu:	69,97 % C	5,85 % H	4,27 % N

Esimerkki 15

3-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-sykloheksyyli-N-hydroksipropanamidi (kaava I)

Sekoitettu liuos, joka sisälsi 20,5 g N-sykloheksyylihydroksyyliamiinihydrokloridia 300 ml:ssa kuivaa pyridiiniä, 30 jäähdytettiin, kaasut poistettiin useilla vakuumi/N₂-sykleillä ja liuos käsiteltiin tipoittein useiden minuuttien kuluessa liuoksella, josta oli poistettu kaasut ja joka sisälsi 13,50 g 3-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)propanyylikloridia 35 300 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Saadun liuoksen annettiin tasapainot-

tua huoneenlämpötilaan yli yön. Reaktio pysäytettiin 200 ml:lla vettä, seosta sekoitettiin vielä 15 minuuttia ja konsentroitiin vakuuissa liuottimien poistamiseksi. Saatu suspensio jaettiin kaikkiaan 300 ml:aan metyleenikloridia ja 300 ml:aan 10-%:sta kloorivetyhappoa (saadun vesifaasin pH oli <1). Orgaaninen faasi pestiin 500 ml:lla vettä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja konsentroitiin vakuuissa öljyksi. Öljy trituroitiin amorfiseksi kiinteäksi aineeksi 25-%:lla hekseenin etyyliasetaattiliuoksella, jolloin saatiin 5,26 g (31 %) 3-(6,11-dihydro-11-okso-11-bentsodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-sykloheksyyli-N-hydroksipropanamidia, sp. 146 - 147 °C.

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_4$:

Laskettu: 72,80 % C 6,64 % H 3,69 % N

Saatu: 72,77 % C 6,65 % H 3,69 % N

Esimerkki 16

2-([4-(3-hydroksipropyli)fenoksi)metyyli]bentsoehappo (välituote)

Sekoitettu liuos, joka sisälsi 127,1 g kaliumhydroksidia 500 ml:ssa 95-%:sta etanolia, käsiteltiin annokssittain useiden minuuttien aikana 59,4 g:lla 2-([4-(3-hydroksipropyli)fenoksi)metyyli]bentsoehaponmetyyliesterillä. Saadun seoksen annettiin refluksoitua yli yön jatkuvasti sekoittaen. Tuoteliuos kaadettiin 900 ml:aan vettä ja liuos tehtiin happamaksi pH-arvoon alle 2 noin 200 ml:lla väkevää kloorivetyhappoa. Saatu suspensio siirrettiin erotussuppiloon ja jaettiin kaikkiaan 1 000 ml:aan etyyliasetaattia. Primaarinen vesifaasi heitettiin pois ja orgaaninen faasi pestiin usealla 500 ml:n annoksella vettä, kunnes lopullisen vesifaasin pH oli neutraali. Kuivatettu (Na_2SO_4) orgaaninen faasi konsentroitiin vakuuissa kiinteäksi aineeksi, joka uudelleenkiteytettiin etanoli/-vesi-seoksesta, jolloin saatiin 49,13 g (87 %) 2-([4-(3-hydroksipropyli)fenoksi)metyyli]bentsoehappoa, sp. 139 - 140 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{17}H_{18}O_4$:

Laskettu: 71,31 % C 6,34 % H

Saatu: 71,42 % C 6,27 % H

Esimerkki 17

- 5 2-{{[4-(3-hydroksipropyli)fenoksi)metyyli]bentsoehapon metyyliesteri (välituote)

Sekoitettua suspensiota, josta oli poistettu kaasut ja joka sisälsi 57,9 g 3-(4-hydroksifenyyli)propanolia, 157 g kaliumkarbonaattia ja katalyyttisen määrän kaliumjodidia 500 ml:ssa 2-butanonia, käsiteltiin tipoittein useiden minuuttien kuluessa liuoksella, joka sisälsi 87,6 g 2-(bromimetyyli)bentsoehapon metyyliesteriä 500 ml:ssa 2-butanonia. Saadun seoksen annettiin refluksoitua 24 tuntia, jonka jälkeen saatua suspensiota sekoitettiin huoneenlämpötilassa vielä kuuden tunnin ajan. Kiinteät aineet poistettiin suodattamalla ja tuoteliuos konsentroitiin öljyksi vakuuissa. Öljy jaettiin kaikkiaan 500 ml:aan metyleenikloridia ja 1500 ml:aan 10-%:sta vesipitoista natriumhydroksidia. Lopullisen vesifaasin pH oli >12. Orgaaninen faasi pestiin 500 ml:lla vettä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja konsentroitiin vakuuissa öljyksi. Ohutlevyanalyysi osoitti seoksen, joka erotettiin HPLC:llä. Huono alkuerotus tuotti seoksen, joka erotettiin käyttäen eluointiliuoksena 60-%:sta heksaania etyyliasetaatissa, jolloin saatiin 68,71 g (60 %) 2-{{[4-(3-hydroksipropyli)fenoksi)metyyli]bentsoehapon metyyliesteriä öljynä, joka jähmettyi amorfiseksi aineeksi seistessään huoneenlämpötilassa, sp. 50,5 - 52 °C.

30 Analyysi yhdisteelle $C_{18}H_{20}O_4$:

Laskettu: 71,98 % C 6,71 % H

Saatu: 72,04 % C 6,61 % H

Esimerkki 18

- 35 3-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)propyyliitrifluoriasetaatti (välituote)

Sekoitettu liuos, joka sisälsi 46,71 g 2-{{[4-(3-hydroksipropyli)fenoksi)metyyli]bentsoehappoa 500 ml:ssa

kuivaa metyleenikloridia, käsiteltiin tipoittain useiden minuuttien kuluessa 82,70 g:lla trifluorietikkahappoanhydridiä. Saadun seoksen annettiin refluksoitua 4 tuntia, jonka jälkeen se jäähdytettiin vallitsevaan ympäristön

5 lämpötilaan ja käsiteltiin 200 ml:lla vettä. Kaksifaasinen seos tehtiin happamaksi 200 ml:lla 10-%:sta, vesipitoista kloorivetyhappoa, siirrettiin erotussuppiloon ja vesifaasi heitettiin pois. Orgaaninen faasi jaettiin kahteen

200 ml:n erään 5-%:sta vesipitoista natriumbikarbonaattia, kunnes lopullisen vesifaasin pH oli >8. Orgaaninen faasi pestiin 500 ml:lla vettä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja konsentroitiin vakuumissa öljyksi, joka jähmettyi seistessään huoneenlämpötilassa. 5,5 g:n erä tätä ainetta uudelleenki-

15 jolloin saatiin 3-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)propyyli-trifluoriasetaattia, sp. 40,5 - 41 °C.

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_4$:

Laskettu: 62,64 % C 4,15 % H

Saatu: 62,84 % C 4,18 % H

20 **Esimerkki 19**

3-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-propanoli (välituote)

Sekoitettu liuos, josta oli poistettu kaasut ja joka sisälsi 54,03 g 3-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)propyyli-trifluoriasetaattia 300 ml:ssa asetonina, käsiteltiin useiden minuuttien kuluessa 250 ml:lla 10-%:sta vesipitoista kloorivetyhappoa. Saadun liuoksen annettiin refluksoitua 24 tuntia, jäähdytettiin huoneen-

30 lämpötilaan ja konsentroitiin sitten vakuumissa asetonin poistamiseksi. Kaksifaasinen seos jaettiin kaikkiaan 1 000 ml:aan metyleenikloridia ja 1500 ml:aan 5-%:sta vesipitoista natriumbikarbonaattia, kunnes lopullisen vesifaasin pH oli >8. Orgaaninen faasi pestiin 500 ml:lla vettä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja konsentroitiin vakuumissa öljyksi.

35 Ohutlevyanalyysi osoitti seoksen, joka erotettiin HPLC:llä (silikageeli, eluointi 50-%:lla etyyliasetaatilla heksaa-

nissa), jolloin saatiin 35,77 g (90,2 %) puhdasta 3-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)propanolia öljynä.

Analyysi yhdisteelle $C_{17}H_{16}O_3$:

5 Laskettu: 76,10 % C 6,01 % H

Saatu: 76,17 % C 6,13 % H

Esimerkki 20

3-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-hydroksi-N-metyyli-1-propyyliamiini (kaava I)

10 Sekoitettu liuos, josta oli poistettu kaasut ja joka sisälsi 32,0 g 3-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)propanolia 500 ml:ssa suodattimella kuivattua pyridiiniä, käsiteltiin tipoittein useiden minuuttien kuluessa 0 °C:ssa 41,27 g:lla metaanisulfonyylikloridia.

15 Saadun liuoksen annettiin tasapainottua huoneenlämpötilaan yli yön. Saatu liuos jaettiin kaikkiaan 1 300 ml:aan metyleenikloridia ja 2 750 ml:aan 10-%:sta vesipitoista kloorivetyhappoa. Lopullisen vesifaasin pH oli <1. Orgaaninen faasi pestiin 950 ml:lla vettä ja kuivattiin kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella. Kuivattu (Na_2SO_4) orgaaninen faasi suodatettiin $MgSO_4$:n päältä ja konsentroidtiin vakuumissa viskoosiksi öljyksi. Puhtaan tuotteen kokonaissaanto oli 26,03 g (63 %) 3-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)propanolimetaanisulfonaattia.

25 Sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi 13,06 g N-metyylihydroksyyliamiinihydrokloridia 250 ml:ssa absoluuttista etanolia, lisättiin 17,48 g kalium-t-butoksidia. Saatuun suspensioon lisättiin 9,0 g 3-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)propanolimetaanisulfonaattia.

30 Saadun tuotesuspension annettiin refluksoitua 24 tuntia, minkä jälkeen se jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Suspensio suodatettiin kaliumkloridin poistamiseksi ja emoliuos käsiteltiin sitten 200 ml:lla vettä ja konsentroidtiin etanolin poistamiseksi. Saatu seos jaettiin kaikkiaan 450 ml:aan metyleenikloridia ja 250 ml:aan vettä.

35 Orgaaninen faasi pestiin 250 ml:lla kyllästettyä natrium-

kloridiliuosta, kuivattiin (NaSO_4), suodatettiin ja konsentroidtiin vakuumissa viskoosiksi öljyksi, joka jähmettyi trituroitaessa 10 ml:n kanssa etyyliasetaattia, jossa oli kolme tippaa heksaania, jääkaappissa. Kiinteiden aineiden

5 ohutlevyanalyysi osoitti seoksen, joka erotettiin HPLC:llä (silikageeli). Puhdistettu öljy jähmettyi seistessään, jolloin saatiin 4,03 g (52 %) 3-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-hydroksi-N-metyyli-1-propyyliamiinia, sp. 113 - 114,5 °C.

10 Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$:

Laskettu: 72,71 % C 6,44 % H 4,71 % N

Saatu: 72,67 % C 6,36 % H 4,70 % N

Esimerkki 21

4-(4,10-dihydro-10-oksotieno[3,2-c][1]bentsoksepin-8-yyli)butanolimetaanisulfonaatti (välituote)

15

Jäähdytetty, sekoitettu liuos, joka sisälsi 9,5 g 4-(4,10-dihydro-10-oksotieno[3,2-c][1]bentsoksepin-8-yyli)butanolia 200 ml:ssa suodattamalla kuivattua pyridiiniä, käsiteltiin 3,80 g:lla metaanisulfonyylikloridia ja

20 lisäyssuppilo huuhdeltiin muutamilla millilitroilla metyleenikloridia. Sekoitettun liuoksen annettiin tasapainotua huoneenlämpötilaan yli yön haude paikoillaan. Saatu liuos kaadettiin 750 ml:aan vettä ja sen annettiin seistä 15 minuuttia. Kiinteät aineet otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin vakuumissa 42 °C:ssa. Emoliuoksen konsentroidti tuotti vielä lisää kiinteää ainetta, joka yhdistettiin ensimmäiseen saantoon ja kuivattiin, jolloin saatiin kaikkiaan 9,09 g (75 %) raakatuotetta. 2,0 g:n erä

25 tuotetta uudelleenkiteytettiin heksaani/etyyliasetaatti-seoksesta, jolloin saatiin 1,3 g (49 %) 4-(4,10-dihydro-10-oksotieno[3,2-c][1]bentsoksepin-8-yyli)butanolimetaanisulfonaattia, sp. 97 - 98 °C.

30

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}_2$

Laskettu: 55,72 % C 4,95 % H 17,50 % S

35 Saatu: 56,28 % C 5,03 % H 17,12 % S

Esimerkki 22

4-(4,10-dihydro-10-oksotieno[3,2-c][1]bentsoksepin-8-yyli)-N-hydroksi-N-metyyli-1-butyylimiamiini (kaava I)

Sekoitetuun liuokseen, joka sisälsi 4,77 g N-metyylihydroksyyliamiinihydrokloridia 100 ml:ssa absoluuttista etanolia, lisättiin 6,38 g kalium-t-butoksidia. Saatuu suspensioon lisättiin 6,98 g 4-(4,10-dihydro-10-oksotieno[3,2-c][1]bentsoksepin-8-yyli)butanolimetaanisulfo-naattia ja vielä 150 ml absoluuttista etanolia. Suspension annettiin refluksoitua 24 tuntia, minkä jälkeen se jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Suspensio suodatettiin kaliumkloridin poistamiseksi ja suodatinkakku pestiin absoluuttisella etanolilla. Saatu liuos konsentroitiin vakuumissa vahamaiseksi kiinteäksi aineeksi. Kiinteä aine liuotettiin 300 ml:aan metyleenikloridia ja jaettiin 200 ml:aan vettä. Orgaaninen faasi kuivattiin 200 ml:lla kyllästettyä vesipitoista natriumkloridia, otettiin talteen, kuivattiin (Na_2SO_4) uudelleen, suodatettiin ja konsentroitiin vakuumissa öljyksi. Öljy jähmettyi seistessään ja uudelleenki-
teytettiin isopropanolista, jolloin saatiin 3,09 g (51 %) 4-(4,10-dihydro-10-oksotieno[3,2-c][1]bentsoksepin-8-yyli)-N-hydroksi-N-metyyli-1-butyylimiamiinia, sp. 107 - 108 °C.

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$

Laskettu: 64,33 % C 6,03 % H 4,41 % N
Saatu: 64,31 % C 6,04 % H 4,30 % N

Esimerkki 23

2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-asetaldoksiimi (välituote)

2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-asetyylikloridia (15,00 g) 150 ml:ssa kuivaa diglyymiä sekoitettiin -78 °C:ssa typen alla, kun litiumtri-t-butoksi-aluminiumhydridiä (104,6 ml 0,5 mol/l liuosta diglyymissä) lisättiin hitaasti tipoittain yhden tunnin kuluessa. Reaktioseosta sekoitettiin kymmenen minuuttia -78 °C:ssa, min-

- kä jälkeen reaktio pysäytettiin lisäämällä 3 ml:a jääetik-
kahappoa hitaasti tipoittain. Kun reaktioseos oli lämmen-
nyt huoneenlämpötilaan, 50 ml pyridiiniä ja kaksi ekviva-
lenttia hydroksyyliamiinihydrokloridia (7,27 g) lisättiin
5 ja lietettä sekoitettiin 50 °C:ssa kaksi tuntia. Liuotin
haihdutettiin korkeassa vakuuissa ja jäännös otettiin
kloroformiin ja 1 mol/l HCl:iin. Kerrokset erotettiin ja
vesifaasi uutettiin kloroformilla. Yhdistetyt orgaaniset
faasit kuivattiin (MgSO₄), suodatettiin ja haihdutettiin.
10 Jäännös puhdistettiin flash-kromatografisesti (piidioksi-
di; heksaani/EtOAc 5:2) ja uudelleenkiteytettiin etyyli-
asetaatte/heksaani-seoksesta, jolloin saatiin 2-(6,11-di-
hydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)asetaldoksiimia
kiteinä, sp. 132 - 134 °C.
15 Analyysi yhdisteelle C₁₆H₁₃NO₃
Laskettu: 71,90 % C 4,90 % H 5,24 % N
Saatu: 71,75 % C 4,64 % H 5,20 % N

Esimerkki 24

- N-[2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-
20 yyli)metyyli]-N-hydroksiasetyyliasetamidi (kaava I)
Liuosta, joka sisälsi 2-(6,11-dihydro-11-oksodi-
bents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-hydroksimetyyliamiinia
(5,85 g), trietyyliamiinia (6,96 g) ja 100 ml kuivaa di-
kloorimetaania, sekoitettiin 0 °C:ssa typen alla, kun ase-
25 tyylikloridia (3,96 g) lisättiin tipoittain. Reaktioseosta
sekoitettiin 0 °C:ssa yhden tunnin ajan, minkä jälkeen se
kaadettiin 100 ml:aan 2 mol/l HCl:a. Kerrokset erotettiin
ja vesifaasi uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt or-
gaaniset faasit kuivattiin (Na₂SO₄), suodatettiin ja haih-
30 dutettiin. Jäännös puhdistettiin flash-kromatografisesti
(piidioksidi; heksaani/EtOAc 2:1) ja uudelleenkiteytettiin
eetteri/hekkaani-seoksesta, jolloin saatiin N-[2-(6,11-
dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)metyyli]-N-hyd-
roksiasetyyliasetamidia kiteinä, sp. 107 - 109 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{19}H_{17}NO_5$

Laskettu: 67,25 % C 5,05 % H 4,13 % N

Saatu: 67,12 % C 4,88 % H 4,09 % N

Esimerkki 25

- 5 **N-[2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)metyyli]-N-hydroksiasetamidi (kaava I)**

N-[2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)metyyli]-N-hydroksiasetyyliasetamidia (2,40 g)

- 120 ml:ssa isopropanolia sekoitettiin vallitsevassa ympäristön lämpötilassa, kun 7,0 ekvivalenttia litiumhydroksidimonohydraattia (2,08 g) 50 ml:ssa vettä lisättiin. Reaktioseosta sekoitettiin yhden tunnin ajan ja isopropanoli haihdutettiin. Jäännös jaettiin 2 mol/l HCl:iin ja eetteriin. Kerrokset erotettiin ja vesifaasi uutettiin vielä eetterillä. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin (Na_2SO_4), suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin flash-kromatografisesti (piidioksidi; etyyliasetaatti/heksaani-seoksesta 2:1) ja uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatti/heksaani-seoksesta, jolloin saatiin 1,1 g (52 %) N-[2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)metyyli]-N-hydroksiasetamidia, sp. 129 - 130 °C.

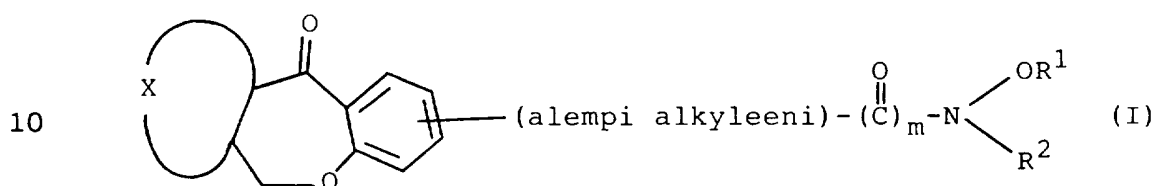
Analyysi yhdisteelle $C_{17}H_{15}NO_4$

Laskettu: 68,68 % C 5,09 % H 4,71 % N

Saatu: 68,56 % C 5,16 % H 4,64 % N

Patenttivaatimukset

1. Analogiamenetelmä terapeuttisesti käyttökelpois-
ten oksodibentsoksepiini- ja oksotienobentsoksepiinialkyy-
liamiini- ja alkaanihappoamidijohdannaisten valmistamiseksi,
5 jolla on kaava I



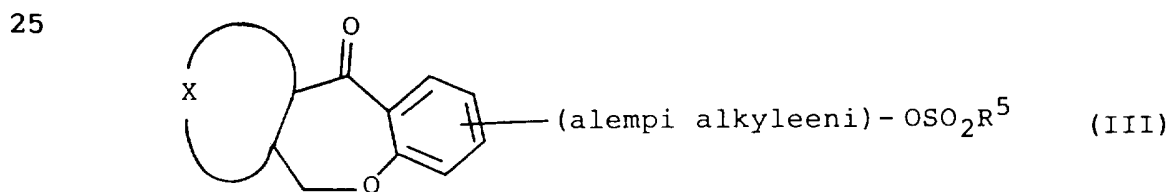
15 jossa X yhdessä niiden hiiliatomien kanssa, joihin se on kiinnittynyt, muodostaa bentseeni- tai tiofeenirenkaan;

R^1 on vety tai $-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-(\text{alempi alkyyli})$;

20 R^2 on vety, alempi alkyyli, alempi sykloalkyyli tai $-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-(\text{alempi alkyyli})$; ja

m on 0 tai 1; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) yhdiste, jolla on kaava III

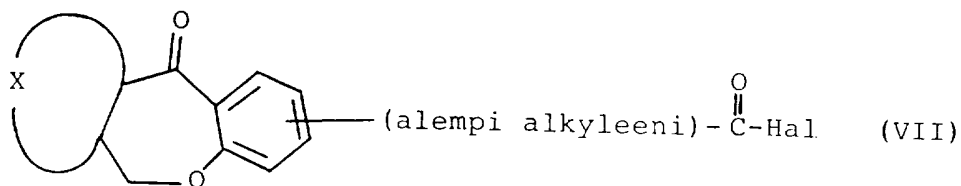


30 jossa X merkitsee samaa kuin edellä ja R^5 on alempi alkyyli, saatetaan reagoimaan N-(alempi alkyyli)hydroksyyliamiinihydrokloridin tai N-(alempi sykloalkyyli)hydroksyyliamiinihydrokloridin kanssa, jolloin saadaan kaavan I

mukainen yhdiste, jossa X merkitsee samaa kuin edellä, m on 0, R¹ on vety ja R² on alempi alkyyli tai alempi sykloalkyyli,

b) yhdiste, jolla on kaava VII

5



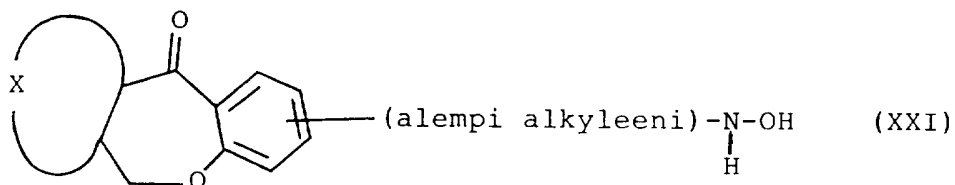
10

jossa X merkitsee samaa kuin edellä ja Hal on halogeeni, saatetaan reagoimaan N-(alempi alkyyli)hydroksyyliamiinin tai N-(alempi sykloalkyyli)hydroksyyliamiinin suolan kanssa, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa X merkitsee samaa kuin edellä, m on 1, R¹ on vety ja R² on alempi alkyyli tai alempi sykloalkyyli, tai

15

c) yhdiste, jolla on kaava XXI

20



25

jossa X merkitsee samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan asyloivan aineen kanssa, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa X merkitsee samaa kuin edellä, m on 0 ja R¹

30

ja R² ovat itsenäisesti $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-}$ (alempi alkyyli) ja joka haluttaessa pelkistetään.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-hydroksi-N-metyylietiyyliamiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

35

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan 3-(6,11-dihydro-11-
oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-hydroksi-N-metyylipro-
panamidi tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

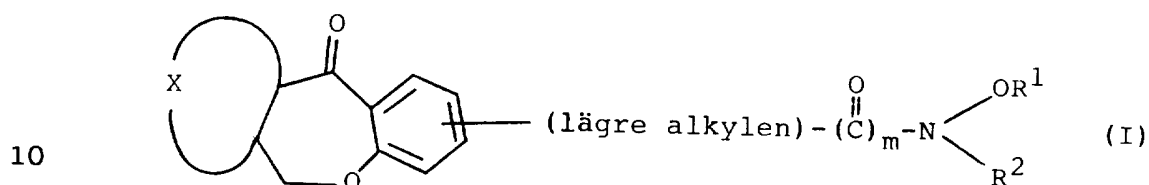
5 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan N-sykloheksyyli-2-
(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-hydr-
oksiasetamidi tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suo-
la.

10 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan 2-(6,11-dihydro-11-
oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-etyyli-N-hydroksipro-
panamidi tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

15 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan 3-(6,11-dihydro-11-
oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-N-sykloheksyyli-N-hydr-
oksipropanamidi tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suo-
la.

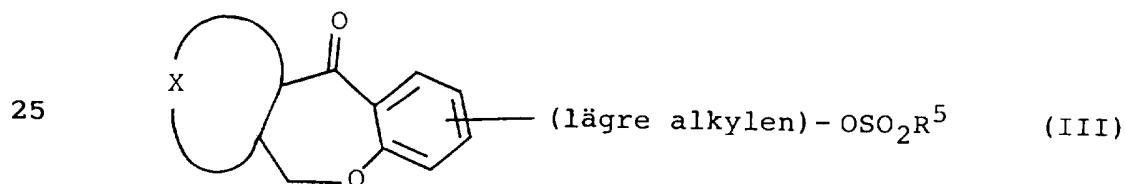
Patentkrav

1. Analogiförfarande för framställning av terapeutiskt användbara oxodibenzoxepin- och oxotienobenzoxepin-alkylamin- och alkansyraamidderivat med formeln I



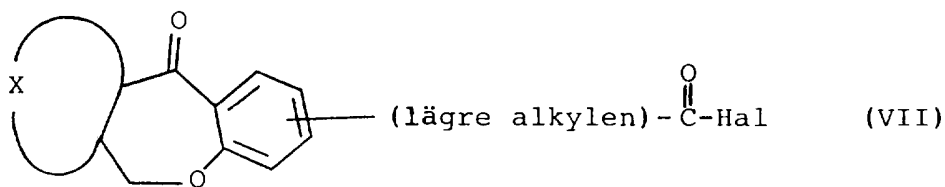
vari X tillsammans med de kolatomerna till vilka det är bundet bildar en bensen- eller tiofenring;

15 R^1 är väte eller $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-(\text{lågare alkyl})$;
 R^2 är väte, lågre alkyl, lågre cykloalkyl eller $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-(\text{lågare alkyl})$; och
 m är 0 eller 1; jämte deras farmaceutiskt godtagbara salter, k ä n n e t e c k n a t därav, att
 20 a) en förening med formeln III



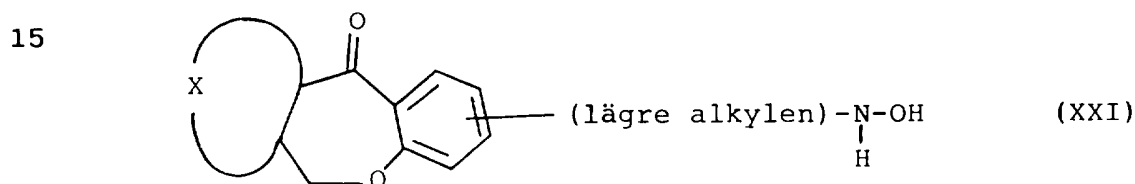
30 vari X betecknar samma som ovan och R^5 är lågre alkyl, om-sätts med N-(lågare alkyl)hydroxylaminhydroklorid eller N-(lågare cykloalkyl)hydroxylaminhydroklorid, varvid erhålls en förening med formeln I, vari X betecknar samma som ovan, m är 0, R^1 är väte och R^2 är lågre alkyl eller lågre cykloalkyl,

35 b) en förening med formeln VII



10 vari X betecknar samma som ovan och Hal är halogen, omsätts med ett salt av N-(lägre alkyl)hydroxylamin eller N-(lägre cykloalkyl)hydroxylamin, varvid erhålls en förening med formeln I, vari X betecknar samma som ovan, m är 1, R¹ är väte och R² är lägre alkyl eller lägre cykloalkyl, eller

c) en förening med formeln XXI



20 vari X betecknar samma som ovan, omsätts med ett acyle-ringsmedel, varvid erhålls en förening med formeln I, vari X betecknar samma som ovan, m är 0 och R¹ och R² är

25 självständigt -C(=O)-(lägre alkyl), vilken förening reduceras, ifall önskvärt.

30 2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man framställer 2-(6,11-dihydro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-yl)-N-hydroxi-N-metyletylamin eller dess farmaceutiskt godtagbart salt.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man framställer 3-(6,11-dihydro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-yl)-N-hydroxi-N-metylpropanamid eller dess farmaceutiskt godtagbart salt.

35 4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man framställer N-cyklohexyl-2-

(6,11-dihydro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-yl)-N-hydroxiacetamid eller dess farmaceutiskt godtagbart salt.

5 5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 2-(6,11-dihydro-
11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-yl)-N-etyl-N-hydroxiopropanamid
eller dess farmaceutiskt godtagbart salt.

10 6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 3-(6,11-dihydro-
11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-yl)-N-cyklohexyl-N-hydroxiopro-
panamid eller dess farmaceutiskt godtagbart salt.