

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 870192 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **870192**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D495/14

(22) Tekemispäivä - Ingningsdag - Filing date **19.01.1987**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **19.01.1987**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **22.07.1987**

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

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

21.01.1986 DE 3601557 22.07.1986 DE 3624646

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Boehringer Ingelheim KG, Postfach 200, 55216 Ingelheim, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Stransky, Werner, 6535 Gau-Algesheim, SAKSA, (DE)

2 •Weber, Karl-Hainz, BRD, SAKSA, (DE)

3 •Walther, Gerhard, BRD, SAKSA, (DE)

4 •Harreus, Albrecht, BRD, SAKSA, (DE)

5 •Stenzel, Jorge Casals, BRD, SAKSA, (DE)

6 •Muacevic, Gojko, BRD, SAKSA, (DE)

7 •Bechtel, Wolf-Dietrich, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

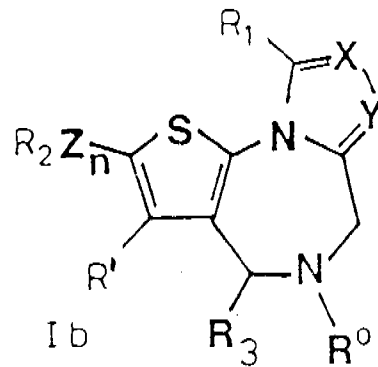
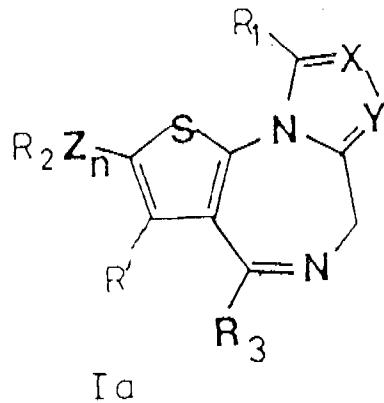
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uudet tieno-1,4-diatsepiinit.

Nya tieno-1,4-diazepiner.

Uudet tieno-1,4-diatsepiinit. - Nya tieno-1,4-diazepiner. 13

Keksinnön kohteena ovat uudet tieno-1,4-diatsepiinit, niiden valmistus tunnetuilla menetelmillä ja niiden käyttö lääkeaineina ja välituotteina. Uudet tieno-1,4-diatsepiinit vastaavat yleiskaavoja

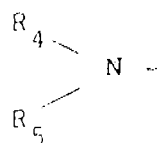


joissa

R_1 on vety, haarautunut tai haarautumaton 1-4-hiiliatominen alkyyyliryhmä, joka mahdollisesti voi olla substituoitu hydroksilla tai halogeenilla, syklopropyyyliryhmä, haarautunut tai haarautumaton 1-4-hiiliatominen alkoksiryhmä, parhaiten metoksi, halogeeni, parhaiten kloori tai bromi;

kun $n > 0$

R_2 on halogeeni, hydroksi,



jossa R_4 ja R_5 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat vety, haarautunut tai haarautumaton 1-10-hiiliatominen alkyyli-, alkenyyli- tai alkynyyli-ryhmä, joka mahdollisesti voi olla substituoitu halogeenilla, hydroksilla tai C-liittyneellä heterosyklillä, jolloin hiiliketjut voivat olla typen, hapen tai rikin katkaisemia, haarautunut tai haarautumaton 1-6-hiiliatominen alkyylisulfonyyli-ryhmä, mahdollisesti substituotuna hydroksilla tai halogeenilla, parhaiten kloorilla, tai substituotuna mahdollisesti kerran tai kaksi kertaa haarautuneella tai haarautumattomalla 1-6-hiiliatomisella alkyyliryhmällä substituoidulla aminoryhmällä, jolloin alkyyliryhmä voi olla substituoitu halogeenilla tai hydroksilla, mahdollisesti substituoitu aryylikarboxyyli-ryhmä, parhaiten fenyylikarboxyyli-, mahdollisesti substituoitu aryyli-sulfonyyli-ryhmä, parhaiten fenyyli-sulfonyyli tai tolyyli-sulfonyyli, 1-4-hiiliatominen alkyylisulfonyyli-ryhmä, tai

R_4 ja R_5 muodostavat yhdessä typpi-atomin kanssa tyydytetyn tai tyydyttämättömän, mahdollisesti kerran tai useamman kerran haarautuneella tai haarautumattomalla 1-4-hiiliatomisella alkyyliryhmällä substituoidun 5-, 6- tai 7-renkaan, joka muina hetero-atomeina voi vielä sisältää typpeä, happea tai rikkiä, jolloin jokainen muu typpi-atomia voi mahdollisesti olla substituoitu haarautuneella tai haarautumattomalla 1-4-hiiliatomisella alkyyliryhmällä, parhaiten metyyllillä;

R_2 on aryyli-sulfonyylioksi-ryhmä, parhaiten tolyyli-sulfonyylioksi tai fenyyli-sulfonyylioksi, mahdollisesti substituotuna kerran tai useamman kerran haarautuneilla tai haarautumattomilla 1-4-hiiliatomisilla alkyylisulfonyyli- ja/tai alkoksiryhmillä;

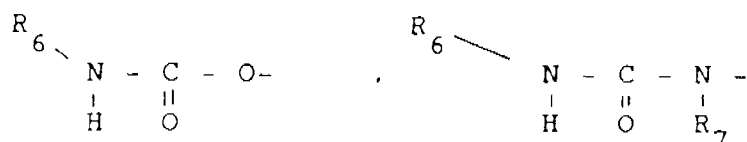
R_2 on haarautunut tai haarautumaton 1-4-hiiliatominen

alkyylisulfonyylioksisiryhmä;

R_2 on aryylikarbonyylioksisiryhmä, parhaiten fenyylikarbonyylioksi, mahdollisesti substituotuna kerran tai useamman kerran haarautuneilla tai haarautumattomilla 1-4-hiiliatomisilla alkyyli- ja/tai alkoksisiryhmillä;

R_2 on haarautunut tai haarautumaton 1-12, parhaiten 1-8-hiiliatominen alkyylikarbonyylioksisiryhmä, jolloin alkyyli-ryhmät voivat olla typen, hapen tai rikin katkaisemia;

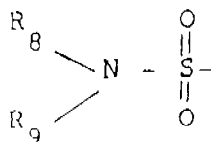
R_2 on



jolloin R_6 on haarautunut tai haarautumaton 1-4-hiiliatominen alkyyli-, alkenyyli- tai alkinyyliryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla, mahdollisesti kerran tai useamman kerran haarautuneilla tai haarautumattomilla 1-4-hiiliatomisilla alkyyli- ja/tai alkoksisiryhmillä substituoitu aryyli-ryhmä,

R_7 on vety tai haarautunut tai haarautumaton 1-4-hiiliatominen alkyyli-ryhmä;

R_2 on



jolloin R_8 ja R_9 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat haarautunut tai haarautumaton, 1-4-hiiliatominen alkyyli-ryhmä,

ti R_8 ja R_9 yhdessä typpi-atomin kanssa ovat mahdollisesti yhden tai useamman kerran haarautuneilla tai haarautumat-

tomilla 1-4-hiiliatomisilla alkyyliryhmillä substituoitu 5-, 6- tai 7-rengas, joka voi sisältää muina heteroatomeina typpeä, happea tai rikkiä, jolloin jokainen muu typpiatomi on substituoitu 1-4-hiiliatomisella alkyyliryhmällä, parhaiten metyyllillä;

R_2 on haarautunut tai haarautumaton 1-4-hiiliatominen alkoksiryhmä, aryylioksiryhmä, parhaiten fenyylioksi tai substituoitu fenyylioksi;

R_2 on imidoryhmä; dioksolaani, substituoitu dioksolaani;

kun n on suurempi kuin 0

R_2 on $-CH=O$; $-COOH$; syano;

R_2 on haarautunut tai haarautumaton 1-4-hiiliatominen alkoksikarbonyyliryhmä edellyttäen, että kun R' on vety,

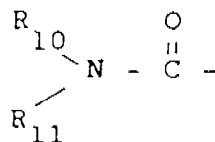
R_3 on o-kloorifenyyli,

X ja Y ovat kumpikin tyyppi,

niin R_2Z_n ei voi olla metoksikarbonyylietyyli;

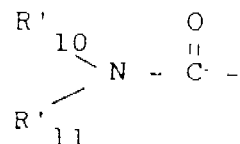
R_2 on aryylioksikarbonyyliryhmä, parhaiten fenyylioksi-karbonyyli;

R_2 on ryhmä, jonka yleiskaava on



jossa R_{10} ja R_{11} , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat vety, fenyyli, substituoitu fenyyli, haarautunut tai haarautumaton 1-10-hiiliatominen alkyyli-, alkenyyli- tai alkinyyli- tai alkinyyli-ryhmä, joka mahdollisesti voi olla substituoitu halogeenilla, hydroksilla, nitrolla,

aminolla, substituoidulla aminolla, tai kun R_{10} = vety tai alkyyli ja $Y = C-R_1$ tai Y on tyyppi ja X on C-alkyyli, R_{11} voi olla substituoitu esterifunktiolla tai yleiskaavan



mukaisella happoamidilla, jossa R'_{10} ja R'_{11} tarkoittavat samaa kuin R_{10} ja R_{11} lukuunottamatta happoamia, dia,

R_{10} tai R_{11} on mahdollisesti kerran tai useamman kerran haarautuneella tai haarautumattomalla 1-4-hiiliatomisella alkyyllillä substituoitu, tyydytetty tai tyydyttämätön, hiiliatomien kautta sitoutunut 5-, 6- tai 7-jäseninen heterosyklinen rengas,

R_{10} ja R_{11} yhdessä tyypiatomin kanssa ovat tyydytetty tai tyydyttämätön, mahdollisesti kerran tai useamman kerran haarautuneilla tai haarautumattomilla 1-4-hiiliatomisilla alkyyliiryhmillä substituoitu 5-, 6- tai 7-rengas, joka voi sisältää muina heteroatomeina tyyppiä, hapetta tai rikkiä, jolloin jokainen muu tyypiatomi voi olla substituoitu haarautuneella tai haarautumattomalla 1-4-hiiliatomisella alkyyliiryhmällä, parhaiten metyyllillä,

edellyttäen, että kun X , Y ovat kumpikin tyyppi, R' on vety, Z on haarautumaton, n -hiiliatominen alkyyliketju ja

a) R_3 = o-kloorifenyyli ja

R_1 = metyyli ja $n = 0, 1, 2, 3$ tai 4

$NR_{10}R_{11}$ ei ole morfolino, tai

$n = 0$ tai 1

$NR_{10}R_{11}$ ei ole maino,
tai

$n = 2$

$NR_{10}R_{11}$ ei ole dietyyliamino, metyyliamino, isopropyyliamino, dimetyyliamino, syklopropyyliamino, piperidino, pyrrolidino, sykloheksyyliamino, N'-metyyliiperatsino, amino, di(hydroksietyyliamino) tai hydroksietyyliamino,
tai

b) $R_3 = o$ -kloorifenyyli
ja

$R_1 =$ kloorimetyyli, bromimetyyli, propyylioksi, vety, metoksi, bromi tai syklopropyyli,
ja

$n = 2$

$NR_{10}R_{11}$ ei ole morfolino,
tai

c) $R_3 = o$ -kloorifenyyli
ja $R_1 =$ syklopropyyli
ja

$n = 2$

$NR_{10}R_{11}$ ei ole dietyyliamino,
tai

$n = 8$

$NR_{10}R_{11}$ ei ole morfolino
tai

d) $R_3 =$ fenyyli,
 $R_1 =$ metyyli,
 $n = 2$

$NR_{10}R_{11}$ ei ole morfolino

e) $R_3 = 2$ -nitrofenyyli, 2-metyylifenyyli, 2-trifluorimetyyli,
 $R_1 =$ metyyli
 $n = 2$

$NR_{10}R_{11}$ ei ole morfolino,

f) $R_3 = 2$ -kloorifenyyli,
 $R_1 =$ metoksi
 $n = 2$

$\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ ei ole dietyyliamino, piperidino,

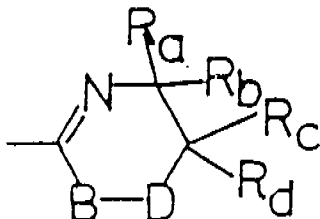
g) $\text{R}_3 = 2\text{-kloorifenyyli}$,

$\text{R}_1 = \text{metoksi}$,

$n = 2$,

$\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ ei ole N'-metyylipiperatsino;

R_2 on ryhmä, jonka yleiskaava on



jossa

B on happi, rikki, NH tai $\text{NC}_1\text{-C}_6\text{-alkyyli}$,

D on ryhmä $(\text{C Re Rf})_n$, jolloin n voi olla 0 - 3,

Ra on vety, mahdollisesti hydroksi- tai aminoryhmällä substituoitu 1-6-hiiliatominen alkyyli, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoksi-karbonyyli, dialkyyliaminokarbonyyli,

Rb, Rc, Rd, Re, Rfovat vety, mahdollisesti hydroksi- tai aminoryhmällä substituoitu 1-6-hiiliatominen alkyyli, tai fenyyli;

R_3 on fenyyli, jolloin fenyylirengas voi olla kerran tai useamman kerran substituoitu, parhaiten 2-asemassa, metyyllillä, parhaiten halogeenilla, erityisen mielellään kloorilla tai bromilla, nitrolla, alkoksilla, parhaiten metoksilla ja/tai trifluorimetyyllillä, pyridyyli;

R° on vety, alkyyli- tai asyyli-ryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia alkyyliketjussa, parhaiten asetyyli;

R' on vety, fenyyli, substituoitu fenyyli tai 1-4-hiiliatominen haarautunut tai haarautumaton alkyyli-ryhmä, parhaiten metyyli;

X, Y ovat toisistaan riippumatta C-R₁ tai N, mutta eivät kuitenkaan samanaikaisesti kumpikin C-R₁, tai Y on ryhmä -C-COOR* = alkyyli tai vety ja X = tyyppi.

Z on haarautunut tai haarautumaton n-hiiliatominen alkyyli- tai alkenyyli-ryhmä, jolloin Z voi mahdollisesti lisäksi olla substituoitu aryyllillä, parhaiten fenyyllillä, substituoitulla fenyyllillä tai kaksi kertaa ryhmällä R₂, jolloin R₂ voi olla samanlainen tai erilainen; ja

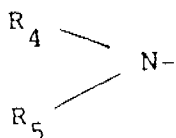
n on jokin luvuista 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 tai 10,

rasemaatteinaan, enantiomeereinä, diastereomeereinä tai niiden seoksina; kulloinkin vapaina emäksinä tai fysiologisesti vaarattomina happoadditiosuoloinaan.

Parhaina pidetään yleiskaavojen Ia ja Ib mukaisia yhdisteitä, joissa

R₁ on metyyli, etyyli, metoksi, etoksi tai halogeeni, parhaiten kloori tai bromi;

R₂ on kloori, bromi, jodi, hydroksi,



jossa R₄ ja R₅, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat vety, haarautunut tai haarautumaton 1-6-, erityisesti 1-4-hiiliatominen alkyyli-ryhmä, jolloin hiiliketju voi olla typen katkaisema, haarautunut tai haarautumaton 1-4-hiiliatominen alkyylikarbonyyli-ryhmä, mahdollisesti substituoituna dimetyyliaminoryhmällä, fenyylikarbonyyli-ryhmä, kun R₅ = vety, mahdollisesti asyyliaminolla, erityisen mielellään asetyyliaminolla, aminolla, alkyyliamino- tai dialkyyliaminolla substituoitu fenyyli-sulfonyyli-ryhmä,

tai

R_4 ja R_5 muodostavat typpiä atomin kanssa piperidiini-, pyrrolidiini-, N'-metyyli-piperatsiini-, mahdollisesti dimetyylisubstituoidun morfoliinin renkaan, pyrroli-, pyratsoli-, imidatsoli- tai triatsolirenkaan;

R^2 on $-\text{CH}=\text{O}$, COOH ;

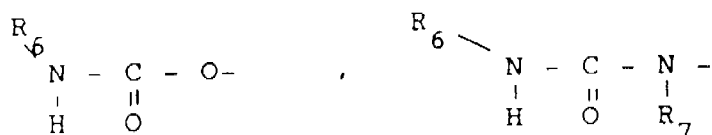
mahdollisesti metyyllillä kerran tai kaksi kertaa substituoitu Δ^2 -imidatsoliini-, oksatsoliini-, -tiatsoliini;

tolyylisulfonyylioksisilyhmä, metyyli-sulfonyylioksisilyhmä;

fenyyliaikarbonyylioksisilyhmä;

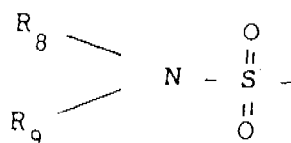
haarautunut tai haarautumaton 1-5-hiiliatominen alkyyli-karbonyylioksisilyhmä, metoksi- tai etoksikarbonyylioksisilyhmä;

R_2 on



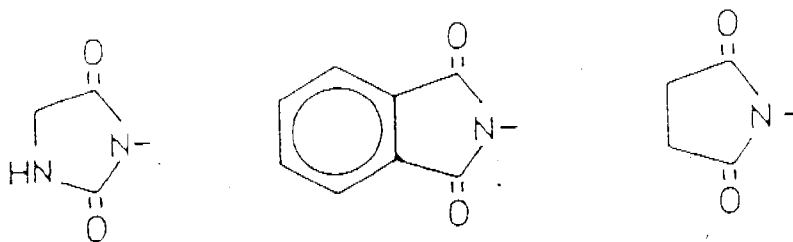
jolloin R_6 on haarautunut tai haarautumaton 1-4-hiiliatominen alkyylioksisilyhmä, R_7 on vety tai haarautunut tai haarautumaton 1-4-hiiliatominen alkyylioksisilyhmä;

R_2 on



jolloin R_8 ja R_9 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat metyyli-, etyyli-, propyyli- tai isopropyylioksisilyhmä, tai R_8 ja R_9 yhdessä typpiä atomin kanssa ovat N'-metyyli-piperatsiini- tai morfoliinin rengas;

R_2 on



R_3 on fenyyli, jolloin fenyyli-ryhmä voi olla substituoitu, parhaiten 2-asemassa vedyllä, halogeenilla, parhaiten kloorilla;

R^O on vety, metyyli, asetyyli;

R' on vety;

X , Y ovat toisistaan riippumatta $C-R_1$ tai N , mutta eivät kuitenkaan molemmat samanaikaisesti $C-R_1$ (R_1 on parhaiten vety),
tai Y on ryhmä $C-COOR^*$, jossa $R^* =$ alkyyli tai vety
ja $X =$ typpi;

Z on sama kuin edellä, parhaiten $-(CH_2)_n-$, mahdollisesti substituoituna fenyyllillä tai kaksi kertaa ryhmällä R_2 , jolloin R_2 voi olla myös erilainen tai
 $-CH_2-CHR_2-CH_2-R_2$ - $CH_2-CHR_2R_2$, $-CH_2CHR_2-CH_2-C_6H_5$;
ja

n on jokin luvuista 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 tai 10,

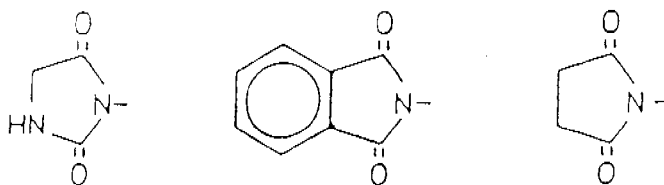
sekä mahdollisesti niiden fysiologisesti vaarattomat happoadditiosuolat.

Erityisen hyvinä pidetään yleiskaavan Ia mukaisia yhdisteitä, joissa $R_1 =$ metyyli tai metoksi, $R_3 =$ o-kloorifenyyli, R' on vety, X , Y ovat kumpikin typpi, tai X on CH ja Y on typpi, Z on $(CH_2)_n$, $n = 2, 3$ tai

7 ja R_2 ja R^O tarkoittavat samaa kuin edellä.

Ellei toisin ole annettu, halogeeni on fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomi. Aryyliryhmillä tarkoitetaan mahdollisesti kerran tai useamman kerran substituoituja aromaattisia ryhmiä, joissa on enintään 10 hiiliatomia rengassysteemissä, kuten esimerkiksi fenyyli, pyridyyli, tienyyli, furyyli tai naftyyli, jolloin parhaana pidetty on fenyylirengas. Alkyyli-, alkenyyli-, alkinyyli- ja alkoksiryhmillä tarkoitetaan, ellei toisin ole mainittu, mahdollisesti substituoituja, haarautuneita tai haarautumattomia, hiiliketjussa 1 - 8 hiiliatomia sisältäviä ryhmiä. Substituentteina voivat tulla kysymykseen yksi tai useampi atomi ryhmästä halogeeni, metyyli, metoksi, hydroksi tai trifluorimetyyli.

Suositteluja imidoryhmiä ovat rakenteeltaan seuraavanlaiset ryhmät



Alemmalla alkyyli ryhmällä tai alemmalla asyyli ryhmällä tarkoitetaan, ellei toisin ole mainittu, haarautuneita tai haarautumattomia ryhmiä, joissa on 1 - 4 hiiliatomia alkyyliketjussa.

Yleiskaavoissa "n" ryhmässä " Z_n " hiiliatomien lukumäärä alkyyli- tai alkenyyliketjussa. Jos Z_n on kaksi kertaa substituoitu ryhmällä R_2 , niin substituentit voivat olla samanlaisia tai erilaisia. Jos Z_n on haarautunut alkyyli- tai alkenyyli ryhmä, niin haarautuminen sijaitsee parhaiten α - tai β -asemassa loppupään funktionaaliseen

ryhmään nähden.

Alkenyyllillä tarkoitetaan alkyyliketjuja, joissa on vähintään yksi kaksoissidos, alkinyyllillä alkyyliketjuja, joissa on vähintään yksi kolmoissidos.

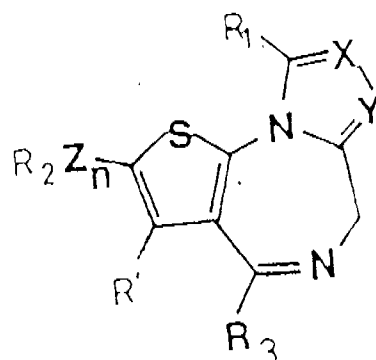
Ellei toisin ole mainittu, parhaina pidettyjä alkyyliryhmiä ovat: metyyli, etyyli, propyyli, iso-propyyli; n-butyli, iso-butyli ja t-butyli, jolloin erityisen tärkeä on metyyli-ryhmä. Parhaana pidetty alkoksiryhmä on metoksi.

Uudet yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä vastaavista yleiskaavan II mukaisista tienodiatsepiinitioneista tai myös muuttamalla jo valmiin hetratsepiinirungon sivuketjujen funktionaalisia ryhmiä.

Uudet yleiskaavan Ib mukaiset yhdisteet saadaan pelkistämällä yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet. Reaktio tapahtuu tunnetuilla pelkistimillä orgaanisissa liuottimissa, siten esimerkiksi sinkillä jääetikan ja inertin orgaanisen liuottimen, kuten esimerkiksi halogenoidun hiilivedyn, kuten esimerkiksi dikloorimetaanin seoksessa, huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen kiehumislämpötilan välisissä lämpötiloissa tai esimerkiksi litiumalumiinihydridillä (mikäli R_2 ei pelkisty).

Yleiskaavan Ib mukaiset yhdisteet, joissa R^O on alkyylitai asyyli-ryhmä, voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä jo mainituista yhdisteistä alkyloimalla tai asyloimalla.

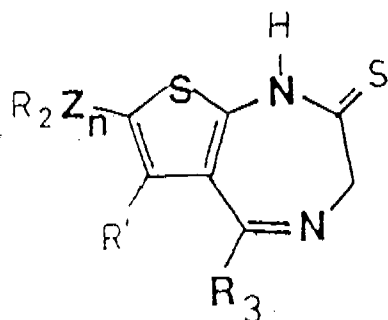
Yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet



jossa R_2 on edellä määritelty esteriryhmittymä $-\text{COOR}^*$, parhaiten $R^* =$ alempi alkyyli, erityisen mielellään metyyli ja etyyli tai $R_2 = \text{OH}$, parhaiten suojattuna etikkahappoesterillä, ovat farmakologisesti tehokkaita ja lisäksi tärkeitä välituotteita valmistettaessa muita yleiskaavan Ia tai Ib mukaisia R_2 -funktionalisoituja hetratsepiineja.

Yleiskaavan Ia mukaisia yhdisteitä, joissa R_2 on $-\text{COOR}^*$, merkitään myös kaavalla I.

Yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa on kondensoitunut triatsolirengas, voidaan valmistaa tavalliseen tapaan vastaavista yleiskaavan II mukaisista tieno-1,4-diatsepiini-tioneista



II

($R_2 = -COOR^*$, (erityisesti $R^* =$ alempi alkyyli) tai tai $R_2 >_n$ on alkyylidikarboksyylihappometyyli- tai etyyliesteri, jossa on alkyyliketjussa 1 - 10 hiiliatomia, tai $R_2 = OCOCH_3$ tai $SO_2 NR_8R_9$).

Tätä varten yleiskaavan II mukainen yhdiste joko

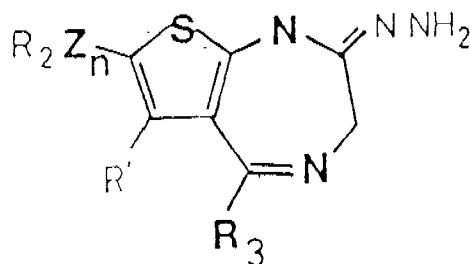
a) saatetaan reagoimaan yleiskaavan III mukaisen happo-hydratsidin kanssa



III

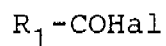
tai

b) muunnetaan hydratsiinilla yleiskaavan IV mukaiseksi yhdisteeksi



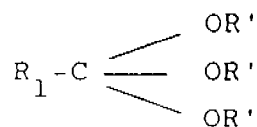
IV

ja sen jälkeen saatetaan reagoimaan yleiskaavan V mukaisen happohalogenidin



V

parhaiten happokloridin kanssa tai yleiskaavan VI mukaisen ortoesterin kanssa



VI

jossa R' on alempi alkyyliryhmä, parhaiten metyyli tai etyyli:

Tionin II reaktio happohydratsidin III kanssa tapahtuu menetelmän a) mukaisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi dioksaanissa, dimetyyliformamidissa, tetrahydrofuraanissa tai sopivassa hiilivedyissä, kuten esimerkiksi bentseenissä tai tolueenissa, huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen kiehumispisteen välisissä lämpötiloissa. Lopputuotteiden eristäminen tapahtuu tunnetuilla menetelmillä, kuten esimerkiksi kiteyttämällä.

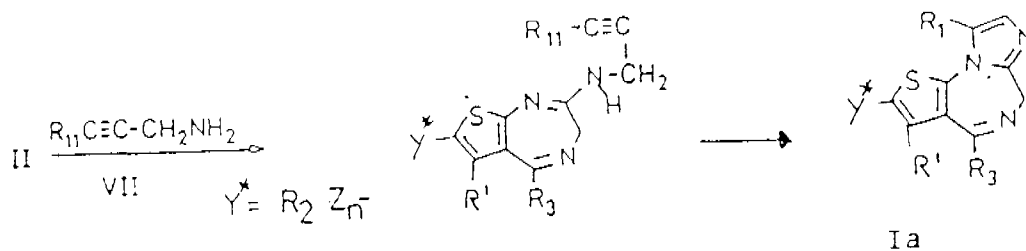
Tionin II reaktio hydratsiinin kanssa tapahtuu menetelmän b) mukaisesti inerteissä orgaanisissa liuottimissa, kuten esimerkiksi tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, halogeniduissa hiilivedyissä, kuten esimerkiksi metyleenikloridissa, sopivissa hiilivedyissä, huoneen lämpötilojen ja reaktioseoksen kiehumispisteen välisissä lämpötiloissa.

Tällöin muodostuneet hydratsiini-1,4-diatsepiinit voidaan eristää tavanomaisilla menetelmillä tai jatkokäsitellä myös suoraan.

Seuraava reaktio happohalogenidin V tai ortoesterin VI kanssa tapahtuu inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi halogenoiduissa hiilivedyissä, sykli- sissä tai alifaattisissa eettereissä, mutta se voidaan suorittaa kuitenkin myös suoraan aineena. Lopputuotteen Ia eristäminen tapahtuu tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi kiteyttämällä.

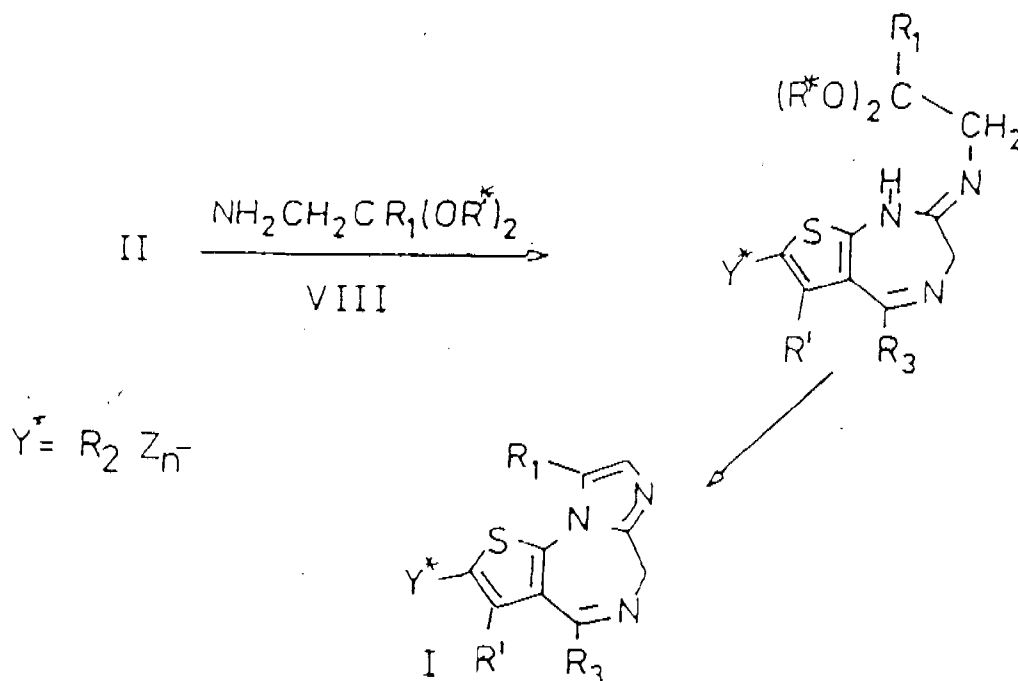
Yleiskaavan Ia mukaisen hetratsepiinin, jossa X on CH-ryhmä ja Y on typpi, rakentaminen tapahtuu sinänsä

tunnetulla tavalla yleiskaavan II mukaisesta tionista saattamalla tämä reagoimaan yleiskaavan VII mukaisen aminoalkiinin kanssa, jossa R_{11} on vety tai alkyyli-ryhmä, parhaiten vety, jolloin käyttämällä hetratsepiinirenkään sulkemisessa hydroklorideja päästään hydrolyysiherkkiin R_2 -ryhmiin.



Tällä menetelmällä voidaan valmistaa yleiskaavan Ia mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 on alkyyli-, parhaiten metyyli-ryhmä.

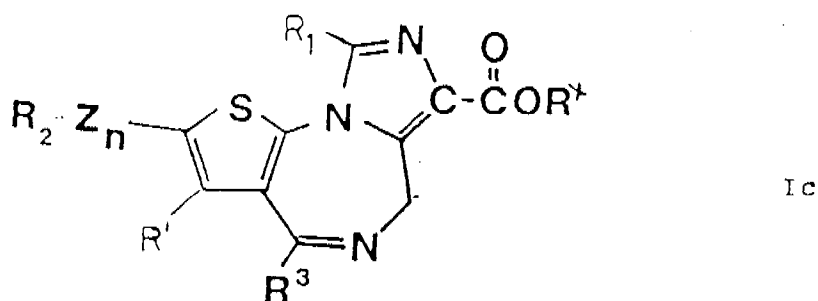
Toisessa menetelmässä saatetaan yleiskaavan II mukainen tioni reagoimaan yleiskaavan VIII mukaisen α -aminoaldehydi-alkyyliasetaalin tai α -aminoketoni-alkyyliketaalin kanssa seuraavan synteesikaavion mukaisesti



jossa R_1 on vety tai 1-4-hiiliatominen alkyyyliryhmä tai syklopropyyyliryhmä ja R^* on alempi alkyyyliryhmä.

Sveitsiläisessä patenttijulkasiussa 580 099 on kuvattu analogiamenetelmiä yleiskaavan VIII mukaisen asetaalin tai ketaalin syntetisoimiseksi sekä analogimenetelmä renkaan sulkemiseksi.

Yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa X on tyyppi ja Y on CH, voidaan saada dekarboksyloimalla yleiskaavan Ic mukaiset yhdisteet



R^X = alempi alkyyli

Yleiskaavan Ic mukaiset yhdisteet saadaan esiemerkiksi yleiskaavan II mukaisista diatsepiinitioneista saattamalla nämä reagoimaan isosyanietikkahappestereiden kanssa. Esimerkiksi hollantilaisessa patenttijulkaisussa 78 03 585 on kuvattu analogiamenetelmiä sopivien yleiskaavan Ic mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi.

Yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa on /1,5-a/-liittynyt imidatsolirengas, voidaan valmistaa esimerkiksi myös patenttijulkaisussa DE-OS 25 40 522 kuvattujen menetelmien kanssa analogisilla menetelmillä.

Yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa R_1 on kloori tai bromi, valmistetaan yhdisteistä, joissa R_1 on vety,

saattamalla reagoimaan kloorin tai bromin kanssa pyridiinissä.

Vastaavat alkoksiyhdisteet saadaan esimerkiksi jo mainitusta kloori- tai bromiyhdisteestä saattamalla reagoimaan vastaavan alkoholaatin kanssa.

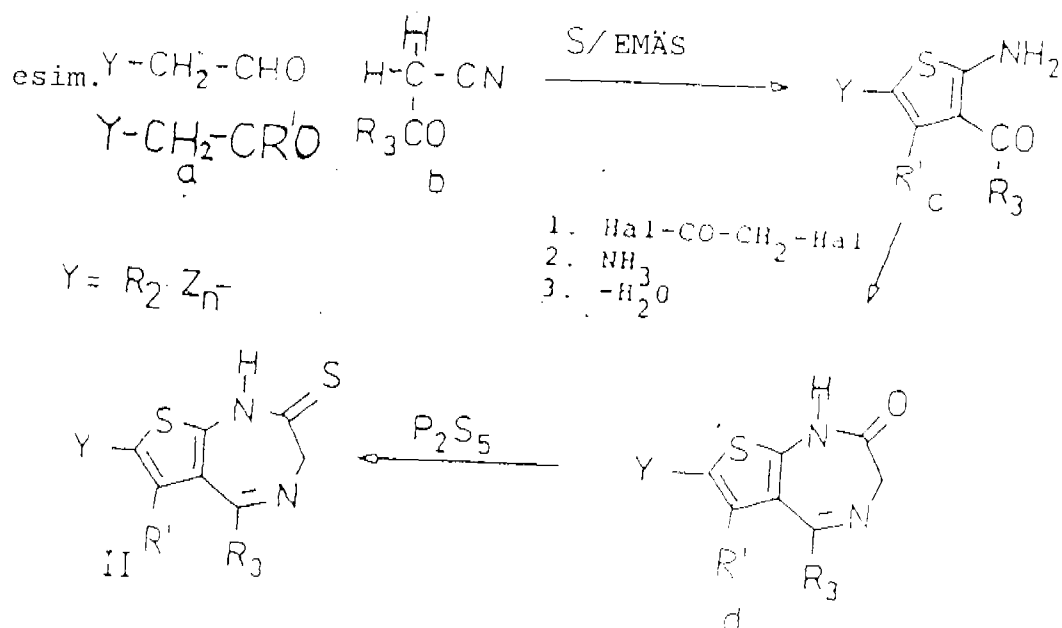
Parhaiten liitetään halogeenia ja alkoksia tarkoittavat ryhmä R_1 kuvatulla menetelmällä vasta yleiskaavan Ia mukaisen täysin funktionalisoidun hetratsepiinin muodostamisen jälkeen.

Edellä kuvatut yleiskaavan I tai Ia mukaisten yhdisteiden valmistaminen tapahtuu yleiskaavan II mukaisesta tionista, jossa käytetyt reaktio-olosuhteet eivät vaikuta funktio-naaliseen ryhmään R_2 tai joissa R_2 voidaan myös suojata vastaavilla suojaryhmillä. Tämä koskee erityisesti tapausta, jossa R_2 on esterifunktio, alkyylikarbonyylioksi-ryhmä, dioksolanyyli, substituoitu dioksolanyyli ja myös, kun $R_2 = R_8R_9NSO_2^-$.

Yleiskaavan II mukaiset diatsepiinit voidaan siten valmistaa seuraavasti.

Menetelmällä, joka on analoginen Gewald'in et al., Chem. Ber. 98, 3571 (1965), ibid 99, 94 (1966), kuvaaman menetelmän kanssa, saadaan lähtemällä vastaavasti funktionalisoiduista yleiskaavan a mukaisista aldehydeistä tai ketoneista funktionalisoidut tienit c saattamalla reagoimaan vastaavan asetofenonin b kanssa. Tunnetuilla menetelmillä nämä muunnetaan bromiasetyloimalla ja sen jälkeen saattamalla reagoimaan ammoniakin kanssa renkaaltaan suljetuiksi 1,4-diatsepiinoneiksi, jotka sen jälkeen muunnetaan yleiskaavan II mukaiseksi tioniksi käyttämällä fosforipentasulfidia tai Lawesson'in reagenssia ^R.

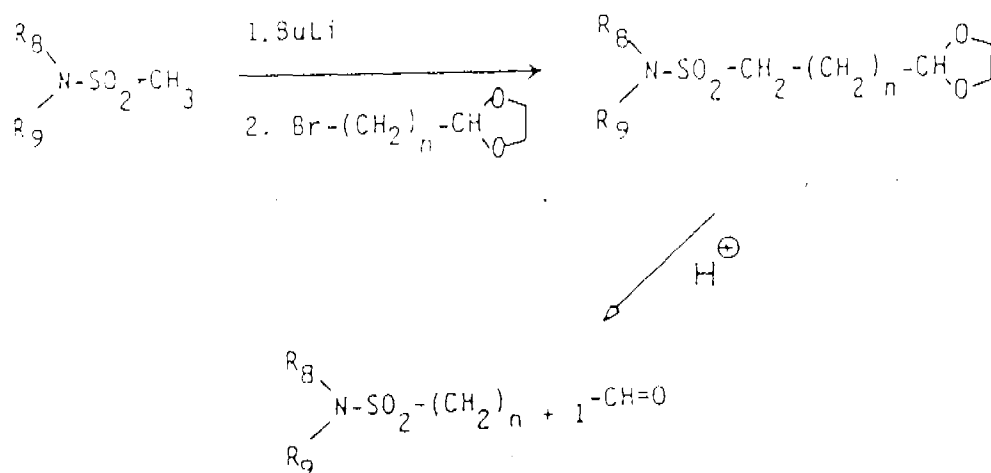
Synteesikaavio I



R_2 on parhaiten karboksyylihappesteri, kuten esimerkiksi karboksyylihappestemetyyli- tai etyyliesteri, alkyylikarbonyylioksiiryhmä tai aminosulfonyyliiryhmä.

Valmistuksessa tarvittavat ω -funktionalisoidut aldehydit a voidaan saada esimerkiksi suorittamalla pelkistävä otsonilohkaisu syklisille enolieettereille (L. Claisen, Ber. dtsch. chem. Ges. 404, 3907 ja V. Schmid ja P. Grafen, Liebigs Ann. Chem. 656, 97 (1962) sopiville rasvahappojohdoksille, kuten esimerkiksi etikkahappo-oleyyliesterille tai sopiville tyydyttämättömille heterosykleille. Otsonisointi suoritetaan parhaiten metyleenikloridissa tai etikkahappoesterissä $-78 - +20^\circ C$:ssa, parhaiten välillä $-40^\circ C$ ja $-20^\circ C$.

Toinen valmistusmenetelmä on annettu seuraavassa reaktio-kaaviossa



Aldehydin a reaktio johtaa aminotiofeenijohdoksiin c sinänsä tunnetulla tavalla, kuten on annettu synteesikääviossa 1, kts. K- Gewald et.al., Chem. Ber. 98, 3571 (1965) ja Chem. Ber. 99, 94 (1966).

Yhdisteen c jatkoreaktiossa halogeeniasetyylihalogenidin kanssa muodostuvat 2-halogeeniasetyyliaminotiofeenijohdokset voidaan joko eristää tai myös muuntaa raakatuotteina 2-aminoasetyyliaminotiofeenijohdoksen kautta diatsepinoniksi d, joka sen jälkeen saatetaan reagoimaan yleiskaavan II mukaiseksi tioniksi fosforipentasulfidin tai Lawesson'in reagenssin R kanssa.

Jos Z_n on haarautunut alkyyli- tai alkenyyli-ryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu aryyllillä, parhaiten fenyyllillä, tai Z_n on kaksi kertaa substituoitu ryhmällä R_2 , voidaan haarautuminen saada aikaan tunnetuilla menetelmillä ω -funktionalisoidun aldehydin vaiheessa tai valmiiksi muodostetun hetratsepiinin teon jälkeen.

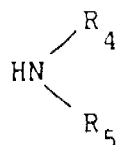
Siinä tapauksessa, että Z_n on funktionalisoitu kaksi kertaa, voivat funktionaaliset ryhmät olla sidottuja

samaan hiiliatomiin tai eri hiiliatomeihin.

Yleiskaavan Ia mukaiset karboksyylihapoesterit ($R_2 = \text{COOR}^*$ $R^* =$ alempi alkyyli) ovat arvokkaita lähtöyhdisteitä I, joita voidaan käyttää muiden funktionaalisten ryhmien liittämiseen.

Estereistä lähtemällä voidaan saada vastaavat yleiskaavan Ia mukaiset karboksyylihapot saippuoimalla, esimerkiksi alkoholi-vesipitoisessa kaliumhydroksidissa, esimerkiksi kaliumhydroksidilla etanolissa, lämpötiloissa, jotka ovat huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen kiehumispisteen välillä.

Yleiskaavan Ia mukaiset karboksyylihapoamidit voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi vastaavista karboksyylihapoista tai niiden karboksyylihapoekvivalenteista, saattamalla nämä reagoimaan yleiskaavan



mukaisen primäärisen tai sekundäärisen amiinin tai ammonia-kin kanssa. Parhaana pidetään muuntamista karboksyylihapokloridiksi tai happoanhydridiksi tai hapon reaktiota karbonyylidi-imidatsolin, sulfonyylidi-imidatsolin, sykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa.

Vapaiden happojen reaktio amiinin kanssa tapahtuu karbodiimidin, esimerkiksi sykloheksyylikarbodi-imidin, karbonyylidi-imidatsolin tai sulfonyylidi-imidatsolin läsnäollessa inertissä liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa tai halogenoidussa hiilivedyissä lämpötiloissa, jotka ovat 0°C ja reaktio-

seoksen kiehumispisteen välillä.

Amiinin reaktiossa happohalogenidin tai happoanhydridin kanssa saatetaan amiini reagoimaan inertissä liuottimessa, esimerkiksi dimetyyliformamidissa, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa tai sopivassa hiilivedyssä, kuten toluteenissa lämpötiloissa, jotka ovat huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen kiehumispisteen välillä, happohalogenidin tai happoanhydridin kanssa, jolloin mahdollisesti lisätään happoa sitovaa ainetta, kuten natriumkarbonaattia, natriumbikarbonaattia tai tertiääristä orgaanista emästä, esimerkiksi pyridiiniä tai trietyyliamiinia.

Jos amiini on neste, reaktio voi myös tapahtua amiinin ylimäärässä ilman lisättyä liuotinta.

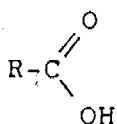
Happohalogenidi tai happoanhydridi saadaan vapaasta haposta tavalliseen tapaan, esimerkiksi saattamalla happo reagoimaan tionyylihalogenidin kanssa tai saattamalla hapon alkalisuola reagoimaan asetyylikloridin tai kloorimuurahaishappokloridin kanssa.

Amiinin kanssa suoritettun reaktion asemesta voidaan reaktio suorittaa myös aminohappojohdoksen kanssa.

Yleiskaavan Ia mukainen esteri, erityisesti metyyli- tai etyyliesteri, voidaan muuntaa vastaavaksi alkoholiksi pelkistämällä selektiivisesti esterifunktio. Reaktio suoritetaan lisäämällä inverssi-menetelmällä pelkistintä, kuten esimerkiksi litiumalanaattia tai natriumboorihydridiä (inverssi aktivointi) yleensä tavanomaisissa reaktioolosuhteissa, kuten esimerkiksi inerteissä orgaanisissa liuottimissa, esimerkiksi eettereissä, tetrahydrofuraanissa lämpötiloissa välillä huoneen lämpötila ja reaktioseoksen kiehumispiste.

Yleiskaavan Ia mukaiset karbamaatit tai ureat, joissa $R_2 = R_6\text{NHCOO-}$ tai $R_6\text{NHCONR}_7-$, saadaan vastaavien alkoholi- tai amiinien reaktiosta halutun isosyanaatin kanssa orgaanisissa liuottimissa, kuten esimerkiksi tetrahydrofuraanissa, metyleenikloridissa, lämpötiloissa, jotka ovat huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen kiehumispisteen välillä, parhaiten korotetuissa lämpötiloissa, lisäämällä emästä, parhaiten 1,4-diatsabisyklo(2,2,2)oktaania (DABCO).

Yhdisteet, joissa R_2 on alkyyli- tai aryylikarbonyylioksi, valmistetaan vastaavista yleiskaavan Ia mukaisista alkoholeista saattamalla reagoimaan happoekvivalentin kanssa, joka on johdettu yleiskaavan



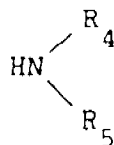
mukaisesta karboksyylihaposta, jossa kaavassa R on aryyli-ryhmä tai parhaiten haarautunut tai haarautumaton 1-8-hiiliatominen alkyyli-ryhmä, jolloin hiiliketju voi olla typen, hapen tai rikin katkaisema. Tällöin voidaan käyttää samoja reaktio-olosuhteita kuin happoamidin valmistamisessa.

Yleiskaavan Ia mukaisista karboksyylihapoista, joissa $R_2 = \text{COOH}$, voidaan valmistaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä karboksyyliatsidit, jotka sen jälkeen voidaan muuntaa isosyanaateiksi inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi dioksaanissa, Curtius-toisiintumisreaktion avulla. Nämä isosyanaatit voidaan muuntaa yleisesti tunnetuilla menetelmillä primäärisiksi amiineiksi ja edellä kuvatulla tavalla uretaaneiksi ja ureoiksi.

Lähtemällä yleiskaavan Ia mukaisista yhdisteistä, joissa

$R_2 = OH$, saadaan saattamalla nämä reagoimaan alkyyli- tai aryylisulfonihappohalogenidien kanssa yleiskaavan Ia mukaisia yhdisteitä, joissa R_2 on alkyyli- tai aryyli-sulfonyylioksi-ryhmä. Reaktio tapahtuu inerteissä orgaanisissa liuottimissa, kuten esimerkiksi metyleenikloridissa, käyttämällä sulfonihappohalogenideja ja lisäämällä happoa sitovia aineita, kuten esimerkiksi trietyyliamiinia.

Näin saadut mesylaattit ovat hyviä poistuvia ryhmiä, ja ne voidaan vaihtaa nukleofiilisesti. Yleiskaavan Ia mukaiset vastaavasti funktionalisoidut yhdisteet, esimerkiksi $R_2 = CH_3SO_3^-$, voidaan saattaa reagoimaan kaavan



mukaisten primäärysten tai sekundäärysten amiinien kanssa tai imidoryhmän, esimerkiksi ftalimidin kanssa. Saadaan yleiskaavan Ia mukaisia yhdisteitä, joissa R_2 on ryhmä NR_4R_5 tai imidoryhmä.

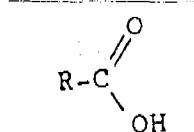
Reaktio tapahtuu inerteissä orgaanisissa liuottimissa, kuten esimerkiksi tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen kiehumislämpötilan välisissä lämpötiloissa, parhaiten korotetuissa lämpötiloissa.

Lähtemällä edellä mainituista mesylaateista saadaan yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa R_2 on aryylioksyli- tai alkyylioksi-ryhmä, saattamalla reagoimaan vastaavien alkoholaattien kanssa, joko käyttämällä liuottimena alkoholiylimäärää tai inerteissä liuottimissa, kuten esimerkiksi dioksaanissa, huoneen lämpötilan ja liuotinseoksen kiehumispisteen välisissä lämpötiloissa,

parhaiten välillä 60 - 80°C.

Yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa $R_2 = \text{NH}_2$, saadaan analogisesti tunnetuilla menetelmillä lohkaismalla vastaava ftalimidi.

Näin saadut primääriset tai sekundääriset amiinit voidaan saattaa reagoimaan tunnetuilla menetelmillä karboksyylihappoekvivalenttien kanssa, jotka on johdettu yleiskaavan



mukaisista karboksyylihapoista, jossa kaavassa R tarkoittaa samaa kuin R_{10} , yleiskaavan Ia mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R_4 tai R_5 tarkoittaa alkyyli- tai aryylikarbonyyli-ryhmää. Hapettamalla alkoholi saadaan yhden ketjun jäsenen verran lyhennetyt aldehydit.

Yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa R_2 on heterosykli, kuten esimerkiksi oksatsolyyli, tiatsoliini tai imidatsoliini, saadaan esimerkiksi vastaavista yleiskaavan Ia mukaisista karboksyylihapoista saattamalla reagoimaan bisfunktionalisoidun amiinin, kuten esimerkiksi aminoalkoholin, aminomerkaptaanin tai diamiinin kanssa, trifenyylifosfiinin, hiilitetrakloridin tai tertiäärisen oraanisen emäksen läsnäollessa asetonitriilissä. Tämän kanssa analogisesti voidaan valmistaa myös vastaavat 6- ja 7-jäseniset heterosykliit. Reaktio tapahtuu lämpötilavälillä 0°C ja reaktioseoksen kiehumispiste, parhaiten 0°C ja huoneen lämpötilan välillä. Yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa R_2 on oksatsoliiniryhmä, saadaan vastavasti hydroksifunktionalisoiduista karboksyylihappoamiedeista sulkemalla rengas tionyylikloridin avulla inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi metylee-

nikloridissa.

Nämä voidaan haluttaessa muuntaa vastaavaksi tiatsoliiniksi rikittömällä, esimerkiksi fosforipentasulfidilla tai Lawensson'in reagenssilla R .

Yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa R_2 on syanoryhmä, saadaan vastaavista primäärisistä karboksyylihapoamideista suorittamalla reaktio fosforioksikloridin kanssa inertissä orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi dikloorietaanissa, refluksointiolosuhteissa.

Yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa R_2 on haarautuneilla tai haarautumattomilla alkyyliryhmillä mahdollisesti substituoitu imidatsoliini, voidaan saada yhdisteistä Ia, joissa $R_2 = CN$, imidoetyyliesterihydrokloridin kautta suorittamalla reaktio diamiiniin kanssa (Pinner'in reaktio). Imidoetyyliesterihydrokloridin muodostaminen tapahtuu käsitellessä nitriili etanolipitoisen suolahapon ylimäärällä. Muodostunut kiteinen raakatuote saatetaan reagoimaan etanolissa diamiinin kanssa (esimerkiksi etyleenidiamiini) ensin jäädyttäen jäissä, sen jälkeen refluksointiolosuhteissa. Näin saadaan kaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa R_2 on imidatsolidiini-2-ryhmä. Kun kyseessä on N-H, tämä aminofunktio voidaan alkyloida tunnetuilla menetelmillä.

Yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa R_2 on halogeeniatomi, esimerkiksi jodi, saadaan ylesikaavan Ia mukaisista yhdisteistä, jossa R_2 on tolueenisulfonihappoesteri, saattamalla tämä reagoimaan vastaavan halogenointiaineen, esimerkiksi natriumjodidin kanssa, vedettömissä liuottimissa, kuten esimerkiksi asetonissa.

Jos keksinnön mukaisissa yhdisteissä on asymmetrisesti substituoitu hiiliatomi, nämä voidaan erottaa tunnetuilla

menetelmillä optisesti aktiivisiksi antipodeikseen.

Analogisesti tunnettujen menetelmien kanssa tai edellä kuvatuilla menetelmillä voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavat yhdisteet:

2-/4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
triatsolo/4,3-a//1,4/-etaani-1-sulfonihappo-N-metyyli-
piperatsidi

Etikkahappo{ 3-/4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno-
/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli)-
propyyliesteri }

2-/7-(N'-metyylipiperatsinyylikarbonyylioksi)heptyyli/-
4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepiini

2-/3-(N'-metyylipiperatsinyylikarbonyylioksi)propyyli/-
4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepiini

2-/3-(N-morfolinyylikarbonyylioksi)propyyli/-4-(2-kloori-
fenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo-
/4,3-a//1,4/diatsepiini

2-/7-(N-morfolinyylikarbonyylioksi)heptyyli/-4-(2-kloori-
fenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-
a//1,4/diatsepiini

2-(2-hydroksietyyli)-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-
6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepiini

2-(4-hydroksibutyyli)-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-
6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepiini

2-(5-hydroksipentyyli)-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-
6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepiini

2-(10-hydroksidekyyli)-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-
6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepiini

Etikkahappo-{ 7-/4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno-
/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/hep-
tyyliesteri}

2-(3-a setoksipropyyli)-4-(2-kloorifenyyli)-9-bromi-
6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepiini

2-/2-(metyylikarbonyylioksi)etyyli/-4-(2-kloorifenyyli)-
9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/-
diatsepiini

2-/4-(isopropyylikarbonyylioksi)butyyli/-4-(2-kloori-
fenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo-
/4,3-a//1,4/diatsepiini

2-/5-(metyylikarbonyylioksi)pentyyli/-4-(2-kloorifenyyli)-
9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/-
diatsepiini

Metaanisulfonihappo-{ 3-/4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-
6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-
2-yyli/propyyliesteri}

2-/2-(metyylisulfonyylioksi)etyyli/-4-(2-kloorifenyyli)-
9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/-
diatsepiini

2-/4-metyylisulfonyylioksi)butyyli/-4-(2-kloorifenyyli)-
9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/-
diatsepiini

2-/5-(metyylisulfonyylioksi)pentyyli/-4-(2-kloorifenyyli)-
9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/-
diatsepiini

2-/10-(metyylisulfonyylioksi)dekyyli/-4-(2-kloorifenyyli)-
9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/-
diatsepiini

2-/3-(N-morfolinyyli)propyyli/-4-(2-kloorifenyyli)-
9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,,4/triatsolo/4,3-a//1,4/-
diatsepiini

2-/2-(N-morfolinyyli)etyyli/-4-(2-kloorifenyyli)-9-
metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/-
diatsepiini

2-/4-(N-morfolinyyli)butyyli/-4-(2-kloorifenyyli)-
9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4-triatsolo/4,3-a//1,4/-
diatsepiini

2-/5-(N-morfolinyyli)pentyyli/-4-(2-kloorifenyyli)-
9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diat-
sepiini

2-/10-(2,6-dimetyylimorfolin-4-yyli)dekyyli/-4-(2-
kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo-
/4,3-a//1,4/diatsepiini

2-/3-(N-morfolinyyli)propyyli/-4-(4-kloorifenyyli)-
9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/-
diatsepiini

2-/3-(N-morfolinyyli)propyyli/-4-(2,6-dikloorifenyyli)-
9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/-
diatsepiini

2-/3-(N-morfolinyyli)propyyli/-4-(pyridin-2-yyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-A//1,4/-diatsepiini

2-(7-astyyliminoheptyyli)-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepiini

2-(7-N-ftalimidoheptyyli)-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepiini

2-(3-jodipropyyli)-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepiini

2-(7-aminoheptyyli)-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepiini

2-(6-formyylieksyyli)-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepiini

2-/2-(imidatsol-1-yyli)etyyli/-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/-diatsepiini

2-/3-(imidatsol-1-yyli)propyyli/-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/-diatsepiini

2-/4-(imidatsol-1-yyli)-butyyli/-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/-diatsepiini

2-/5-(imidatsol-1-yyli)pentyyli/-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/-diatsepiini

2-/7-(imidatsol-1-yyli)heptyyli/-4-(2-kloorifenyyli)-

9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/-
diatsepiini

2-/2-(/1,2,4/triatsol-1-yyli)etyyli/-4-(2-kloorifenyyli)-
9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diat-
sepiini

2-/3-(/1,2,4/triatsol-1-yyli)propyyli/-4-(2-kloorifenyyli)-
9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/-
diatsepiini

2-/4-(/1,2,4/triatsol-1-yyli)butyyli/-4-(2-kloorifenyyli)-
9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/-
diatsepiini

2-/5-(/1,2,4/triatsol-1-yyli)pentyyli/-4-(2-kloorifenyyli)-
9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/-
diatsepiini

2-/2-(4,4-dimetyylioksatsolin-2-yyli)etyyli/-4-(2-kloori-
fenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-
a//1,4/diatsepiini

2-/3-(N-morfolinyyli)propyyli/-4-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-
9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/-
diatsepiini

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on PAF-antagonistinen vaikutus. PAF (Plättchen Aktivierender Faktor) on tunnetusti asetyyli-glyseryyli-eetteri-fosforyyli-koliini (AGEPC)-fosfolipidi, jonka tiedetään olevan tehokas lipidivälittäjäaine ja jota vapautuu esitulehduksellista eläin- ja ihmissoluista. Tällaisia soluja ovat pääasiallisesti spasofiiliset ja neutrofiiliset granulosyytit, makrofaagit (verestä ja kudoksesta) sekä trombositit, jotka osallistuvat tulehdusreaktioihin.

PAF:llä on farmakologisessa kokeessa keuhkoputkia supistava, verenpainetta alentava, trombosyyttien kasautumista laukaiseva sekä esitulehduksellinen vaikutus.

PAF:ään nämä kokeellisesti osoitettavissa olevat vaikutukset viittaavat suoraan tai epäsuoraan tämän välittäjäaineen mahdolliseen osuuteen anafylaksiassa, keuhkoahdistustaudin patofysiologiassa ja yleensä tulehduksissa.

PAF-antagonisteja tarvitaan toisaalta selvittämään tämän välittäjäaineen muita patofysiologisia funktioita eläimillä ja ihmisillä ja toisaalta hoitamaan patologisia tiloja ja sairauksia, joihin PAF osallistuu. PAF-antagonistin indikaatioita ovat esimerkiksi henki-keuhkoputkiston tulehdusprosessit (akuutti ja krooninen bronkiitti, astma bronchiale) tai munuaisten tulehdusprosessit (glomerulonefriitti), anafylaktiset tilat, allergiat ja tulehdukset limakalvojen ja ihon alueella (esimerkiksi psoriasis) sekä verenmyrkytyksen, endotoksiinien tai palovammojen aiheuttamat shokkitilat. Muita tärkeitä henkikaartioita PAF-antagonisteille ovat vammat ja tulehdukset mahan ja suoliston limakalvon alueella, kuten esimerkiksi gastriitti, yleiseseti Ulcus pepticum, kuitenkin erityisesti Ulcus ventriculi ja Ulcus duodeni.

Keksinnön mukaiset yhdisteet sopivat edelleen seuraavien indikaatioiden hoitamiseen: obstruktiiviset keuhkosairaudet, kuten esimerkiksi bronkiaalinen hyperaktiivisuus, tulehdukselliset keuhkosairaudet, kuten esimerkiksi krooninen bronkiitti; sydän-verenkiertosairaudet, kuten esimerkiksi polytrauma, anafylaksia, arterioskleroosi, tulehdukselliset suolistosairaudet, EPH-raskausmyrkytys (edima-protein uria Hypertension), kehon ulkopuolisen verenkierron sairaudet, iskeemiset sairaudet, tulehdus- ja immunologiset sairaudet, immuunimodulaatio väraan

kudoksen siirrostuksessa, immunomodulaatio leukemiassa, metastaasien leviäminen, esimerkiksi bronkiaalisessa uudiskasvussa, keskushermostojärjestelmän sairaudet, kuten esimerkiksi migreeni, agaroosifobia (panic disorder), keksinnön mukaisilla yhdisteillä on edelleen myös syto- ja elinsuojaava vaikutus, esimerkiksi hermosuojaava vaikutus, esimerkiksi maksakirroosissa, DIC-taudissa (disiminierte intravasale Gerinnung),

PAF:lla on vuorovaikutus kudoshormoonien kanssa (autocoid hormones), lymfokiinien ja muiden välittäjäaineiden kanssa.

Eräitten yksittäisten bentsodiatsepiinien PAF-antagonistinen vaikutus on tunnettu, vrt. E. Kornecki et al, Science 226, 1454 - 1456 (1984). Jäljempänä kuvatulla menetelmällä mitattiin alpratsolaamille IK_{50} -arvoksi (konsentraatio, jossa aggregoituminen on estynyt 50-prosenttisesti) $14 \mu M$ ja triatsolaamin IK_{50} -arvoksi $9 \mu M$. Näitä yhdisteitä, joiden on osoitettu olevan trankvillantteja tai hypnootikoita ja joita on kaupallisesti saatavissa, ei kuitenkaan monissa tapauksissa voida käyttää terapiassa PAF-antagonisteina hyvästä PAF-antagonistisesta vaikutuksestaan huolimatta, koska niillä on selvä sedatoiva vaikutus.

Monilla keksinnön mukaisilla yhdisteillä ei sen sijaan sedatoivaa vaikutusta ole samalla, kun niiden PAF-antagonistinen vaikutus on oleellisesti parempi kuin tunnetuilla bentsodiatsepiineilla.

Seuraavassa on annettu farmakologiset tutkimusmenetelmät:

Farmakologiset tutkimusmenetelmät

Eräiden kaavan I mukaisten yhdisteiden PAF-antagonistinen tehokkuus tutkittiin käyttämällä verihiutaleiden kasautumisen estovaikutusta in vitro ja PAF:n aiheuttamaa keuhkoputkien supistumisen vastavaikutusta narkotisoituilla marsuilla, verenpaineen alenemista narkotisoituilla rotilla ja ihopaukamia rotilla. Tämän lisäksi tutkittiin näiden yhdisteiden mahdolliset sivuvaikutukset keskushermosto-järjestelmään.

1. In vitro-tutkimukset: Verihiutaleiden kasautumista estävä vaikutus

Aineiden PAF-antagonistisen vaikutuksen tutkimista varten käyettiin PAF-indusoitua ihmistrombosyyttien kasautumista in vitro. Trombosyyttirunsasta plasmaa (TRP) saadaan ottamalla verta täyttymättömästä laskimosta muoviruiskun avulla, jossa on 3,8-prosenttinen natriumsitraattiliuos. Natriumsitraattiliuoksen ja veren välinen suhde on 1:9. Varovan sekoittamisen jälkeen sitraattiveri sentrifugoidaan 150 x g (1200 kierr./min.) 20 minuuttia. Trombosyyttien kasautuminen mitataan Bron'n ja Cross'in kehittämällä menetelmällä (G. V. R. Born ja M. J. Cross, J. Physiol. 168, 178 (1963)), jolloin TRP:en lisätään kasautumisen laukaisevaa PAF samalla koko ajan sekoittaen.

Tutkittavaa ainetta lisätään 10 µl kulloinkin 2 - 3 minuuttia ennen aggregoitumisen laukaisemista. Liuottimina käytetään joko tislattua vettä, etanolia ja/tai dimetyyli-sulfoksidia. Kontrollieriin lisätään vastaavat tilavuudet näitä liuottimia. Alkuabsorption (2-3 minuuttia) rekisteröinnin jälkeen indusoidaan kasautuminen PAF:lla (5×10^{-8} M).

Aineiden vaikutusten arvioimiseen käytetään ensimmäisen kasautumisaallon maksimia. PAF:lla indusoitu maksimaalinen

absorptionopeus (= maksimaalinen kasautuminen x 100 %) mitataan kulloinkin samanaikaisesti rinnakkaiserässä (= kontrolloierä kaksikanavaisen kasautumismittarin toisessa kanavassa) kuhunkin testierään verrattuna (toinen kanava) ja tätä käytetään 100-prosenttisena arvona.

Testattavan aineen vaikutuksen alaisena saatu kasautumis-arvo on 100 %.

Hokaisesta tutkittavasta aineesta tutkitaan PAF:n indusoiman trombosyyttien kasautumisen estovaikutus konsentraatiossa 10^{-3} - 10^{-8} M näytemäärän ollessa kulloinkin $n = 4$. Tämän jälkeen määritetään konsentraatio-vaikutuskäyrä kolmen konsentraation avulla ja lasketaan IK_{50} -arvo (konsentraatiossa, jossa kasautuminen on estynyt 50-prosenttisesti). Yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden IK -arvot ovat yleensä pienempiä kuin 9 μ M.

2. In vivo tutkimukset

2.1. PAF:n aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen vasta-vaikutus narkotisoituilla marsuilla

Spontaanisti hengittävät, 300 - 450 g painavat urosmarsut esikäsitellään oraalisesti tukittavalla aineella tai kontrolliaineella yksi tunti ennen PAF:n i.v.-infuusiota (30 ng/(kg x min.)). Sen jälkeen koe-eläimet anestetisoidaan intraperitoneaalisesti antamalla 2 mg/kg uretaania, minkä jälkeen kanyloidaan Vena jugularis, Arteria carotis ja henkitorvi. PAF-infuusio indusoi kontrollieläimillä voimakkaan, kestävän keuhkoputkien supistumisen, joka mitataan sisäänhengityksen tilavuuden, kimmovastuksen ja resistanssin avulla ja myös verenpaineen alenemana. Kuolema tapahtuu noin 7 - 10 minuutin jälkeen. Nämä hengitykseen ja verenpaineeseen kohdistuvat vaikutukset sekä kuoleminen voidaan estää kuvatuilla PAF-antagonis-

teilla.

2.2. PAF:n aiheuttaman verenpaineen laskun vastavaikutus narkotisoituilla rotilla

Verenpaineeltaan normaalit, 200 - 250 g painavat Wistar-urosrotat anestetisoidaan intraperitoneaalisesti antamalla 2 mg/kg uretaania. Arteria carotis ja Vena jugularis kanyloidaan. Intravenööri PAF-infuusio (30 ng/(kg x min.)) indusoi kontrollieläimillä, voimakkaan, kestävän verenpaineen laskun. Tämä voidaan estää annoksesta riippuvalla tavalla injisoimalla intravenöösisti (kumulatiivinen antaminen) kuvattuja yhdisteitä. Myös yhdisteiden oraali tai intravenööri antaminen ennen PAF:n infuusiota voi estää annoksesta riippuvalla tavalla edellä mainitun PAF-infuusion verenpainetta alentavan vaikutuksen.

2.3. PAF:lla indusoidun ihopaukamien muodostumisen vastavaikutus rotilla (P.P-, Koelzer'n ja K.H. Wehr'in modifikaatio, *Arzneim.-Forsch.* 8, 181 (1958).

PAF:n ihonalainen indusointi indusoi ihopaukamien muodostumisen, mikä on ilmaus PAF:n aiheuttamasta verisuonten permeabiliteetin kasvusta.

Wistar-urosrotilta, joiden painon 250 ± 20 g, leikataan vatsanpeite (lyhyt). Tämän jälkeen injisoidaan 1 ml/kg 1-prosenttista tryptaanisini-liuosta eläinten häntälaskimen kautta. Keskiviivan suhteen (linea alba) symmetrisesti injisoidaan kolmeen kohtaan noin 1,5 cm välein ihonalaisesti fysiologista keittosuolaliuosta tai PAF-liuosta (12,5 - 15,0 ng/kohta 0,1 ml:ssa). Keittosuolaliuoksen injisointikohdassa ei tapahdu mitään reaktiota, mutta sen sijaan PAF aiheuttaa ihoreaktion (paukamia), jonka voimakkuudeltaan erilainen - PAF-annoksesta riippuen - siniseksi värjäytyminen tekee näkyväksi. Antamalla saman-

aikaisesti ihonalaisesti kuvattuja yhdisteitä tai osikäsitlemällä intravenöösisti voidaan estää nämä PAF:n indusoidut ihoreaktiot.

3. Keskushermostojärjestelmään kohdistuvat vaikutukset

Yleisesti on tunnettua, että rakenteeltaan tämän tyyppisillä aineilla on keskushermostollisia vaikutuksia, joita ei kuitenkaan haluta olevan yhdisteellä, jolla on PAF-antagonistinen vaikutus. Sen vuoksi kuvatuista yhdisteistä tutkittiin niiden hypnogeeninen ja kouristustenvastainen vaikutus sekä niiden vaikutus liikkumiseen. Mahdollinen hypnoottinen vaikutus tutkittiin 400 - 450 g painavilla marsuilla. Näiden aineiden annokset, jotka ulottuivat 200 mg/kg p.o. asti, eivät kyenneet aiheuttamaan näillä eläimillä hypnoottista tai sedatiivista vaikutusta.

Kouristustenvastaisen vaikutuksen tutkimiseen voidaan käyttää pentetratsoli-vastavaikutusta hiirillä (paino 20 - 25 g) (M. I. Gluckmann, Current Therapeutic Research, 7:721, 1965). Näiden yhdisteiden annokset, jotka ulottuivat 100 mg/kg p.o. asti, (1 tunti ennen pentetratsolia) eivät osoittaneet tässä testissä mitään vaikutusta pentetratsolin (125 mg/kg i.p., LD 100) aiheuttamaan kuolleisuuteen.

Vaikutus hiirten (paino 20 - 25 g) yöliikkuvuuteen (lokomotion) voidaan tutkia valohäkissä. Tällöin mitataan valonsäteen katkeamisten lukumäärä. Edellä mainittujen yhdisteiden annokset, jotka ulottuivat 300 mg/kg p.o. asti, eivät osoittaneet mitään aktiivisuutta.

Taulukossa A on annettu in vitro tutkimusten tulokset verihiutaleisiin kohdistuvasta estovaikutuksesta.

Tauluko A:

Aine $IK_{50} \times 10^{-6} \text{ Mol}$

Alpratsolaami

14

Triatsolaami

9

Esimerkki n:o

1	0,3
2	<0,2
4	<0,2
8	<0,3
9	0,2
10	1,7
11	<0,2
12	0,3
13	0,3
14i	0,4
14l	0,6
20	0,3
23	0,9
25	0,9
27	0,2
45	0,3
49	1,0
50	0,6
54	1,1
56	0,3
58	<0,2
60	0,9
64	<0,2
71	0,9
75	1,9
98	2,3
104	2,2

Uusia yleiskaavun Ia ja Ib mukaisia yhdisteitä voidaan antaa lämminverisille eläimille paikallisesti, oraalisesti, parenteraalisesti, transdermaalisesti tai inhaloimalla. Nämä yhdisteet ovat tällöin aktiivisina ainesosina tavantomaaisissa antomuodoissa, esimerkiksi seoksissa, jotka oleellisesti muodostuvat inertistä farmaseuttisesta kantajasta ja tehoaineen tehokkaasta annoksesta, kuten esimerkiksi tableteissa, lääkerakeissa, kapsleissa, oblaateissa, jauheissa, liuoksissa, suspensioissa, inhalaatiaerosoleissa, voiteissa, emulsioissa, siirapeissa, lääkepuikoissa jne. Keksinnön mukaisten yhdisteiden tehokas annos on oraalisessa antamistavassa välillä 1 ja 50, parhaiten välillä 3 ja 30 mg/annos, intravenöösissä tai intramuskulaarisessa antamistavassa välillä 0,01 ja 50, parhaiten välillä 0,1 ja 10 mg/annos. Inhalointiin käytetään liuoksia, jotka sisältävät tehoainetta 0,01 - 1,0, parhaiten 0,1 - 0,5 %.

Seuraavat esimerkit selventävät keksintöä lähemmin:

Esimerkki 1:

2-/4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
triatso/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-sulfoni-
happo-N'-metyylipiperatsidi

1.1. 3-(1,3-dioksolan-2-yyli)-propani-1-sulfonihappo-
N'-metyylipiperatsidi

87,5 ml 1,6-molaarista BuLi-liuosta heksaanissa (0,14 moolia) lisätään 0-5°C:ssa tipottain liuokseen, jossa on 23 g (0,13 moolia) metaanisulfonihappo-N'-metyylipiperatsidia 200 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania. Muodostunutta suspensiota sekoitetaan huoneen lämpötilassa vielä 90 minuuttia ja sen jälkeen lisätään tipottain

23,4 g 2-(2-bromimetyyli)-1,3-dioksolaania (0,13 moolia) 200 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania, jolloin muodostuu kirkas liuos. Sekoitetaan 5 tuntia, minkä jälkeen liuotin poistetaan, jäännös otetaan vesi/metyleenikloridiin ja vesifaasi ravistellaan useita kertoja metyleenikloridin kanssa. Metyleenikloridiliuos kuivataan ja liuotin poistetaan. Öljymäinen jäännös suodatetaan piihappogeeli-pylvään läpi käyttämällä eluointiainena metyleenikloridi/metanolia (9:1). Liuotin poistetaan jälleen, jolloin jäljelle jää 20,7 g haluttua yhdistettä vaaleana öljynä. (Saanto 57 % teoreettisesta).

1.2. 3-formyyli-propaani-1-sulfonihappo-N'-metyylipiperatsidi

20,7 g (0,074 moolia) 3-(1,3-dioksolan-2-yyli)-propaani-1-sulfonihappo-N'-metyylipiperatsidia ja 800 ml 2N rikkihappoa sekoitetaan 30 minuuttia 80°C:ssa, jäähdytetään ja säädetään pH-arvoon 6,5 - 7 lisäämällä väkevää ammoniakkia. Tämän jälkeen liuos kyllästetään keittosuolalla ja uutetaan perusteellisesti metyleenikloridilla. Liuottimen kuivaamisen ja poistamisen jälkeen saadaan 13,2 g aldehydiä vaaleana öljynä. (Saanto 76 % teoreettisesta)

1.3 2-amino-3-(2-klooribentsoyyli)-5-/2-(N'-metyyli-piperatsinyylisulfonyyli)etyyli/-tiofeeni

10,1 g (0,056 moolia) o-kloorisyanoasetofenonia ja 18 g (0,056 moolia) rikkiä laitetaan 10 ml:aan dimetyyliformamidia ja tähän lisätään tipottain 7,8 ml (0,056 moolia) trietyyliamiinia. Tämän jälkeen lisätään tipottain 13,2 g 3-formyyli-n-propaani-1-sulfonihappo-N'-metyylipiperatsidia 50 ml:ssa dimetyyliformamidia ja muodostunutta liuosta sekoitetaan 30 minuuttia 70°C:ssa. 12 tunnin kuluttua reaktioseos lisätään 100 ml:aan jäävettä ja uutetaan etikkahappoesterillä. Liuottimen pesun, kuivaa-

misen ja poistamisen jälkeen jäljelle jää 18 g öljymäistä jäännöstä, joka puhdistetaan pihappogeelipylväässä käyttämällä eluointiainena metyleenikloridi/metanolia (9:1). Saadaan 15,0 g tiofeeniyhdistettä vaaleana öljynä. (Saanto 63 % teoreettisesta)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,30-7,55 (4H, m, aryyli-H); 7,14 (2H, s, leveä, NH_2); 6,18 (1H, s, tiofeeni-H); 3,18-3,43 (4H, m, piperatsiini $(\text{CH}_2)_2\text{-N}$); 3,07 (4H, s, $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,33-2,61 (4H, m, piperatsiini $(\text{CH}_2)_2\text{-N-SO}_2$); 2,33 (3H, s, N-CH_3).

1.4 2-bromiasetyyliamino-3-(2-klooribentsoyyli)-5-/2-(N'-metyyli-piperatsinyylisulfonyyli)etyyli/-tiofeeni

14 g esimerkin 1.3 yhdistettä ja 4,6 ml trietyyliamiinia laitetaan 200 ml:aan vedetöntä metyleenikloridia ja lisätään tipottain 2,85 ml bromiasetyyli-bromidia huoneen lämpötilassa. 4 tunnin kuluttua reaktioseokseen lisätään vettä, säädetään hieman alkaliseksi ja uutetaan metyleenikloridilla. Pesun ja kuivaamisen jälkeen liuotin poistetaan 30°C vesihauteen lämpötilassa. Saatu jäännös (17,9 g) on heti käytettävä jatkoreaktiossa.

1.5 2-aminoasetyyliamino-3-(2-klooribentsoyyli)-5-/2-(N'-metyyli-piperatsinyylisulfonyyli)etyyli/-tiofeeni

17,9 g (0,032 moolia) esimerkin 1.4. yhdistettä liuotetaan 200 ml:aan etikkahappoesteriä ja liuokseen johdetaan ammoniakkaa 4 tunnin ajan. Reaktioseosta sekoitetaan 12 tuntia huoneen lämpötilassa, pestään useita kertoja vedellä, orgaaninen faasi kuivataan ja liuotin poistetaan. Saadaan 6,1 g öljymäistä jäännöstä. (Saanto 39 % teoreettisesta).

1.6. 2-/4-(2-kloorifenyyli)-tieno/3,2-f//1,4/diatsepin-7-on-2-yyli/-etani-1-sulfonihappo-N'-metyylipiperatsidi

6,1 g (0,013 moolia) esimerkin 1.5. yhdsitettä ja 20 g piihappogeeliä sekä 150 ml tolueenia kuumennetaan 3 tuntia refluksoiden vedenerottimen alla. Piihappogeeli erotetaan suodattamalla ja uutetaan kuumalla metanolilla. Jatkokäsittelyn jälkeen saadaan 5,3 g puhdistamatonta tuotetta, joka kromatografoidaan piihappogeelillä (eluoaintiaine: metyleenikloridi/metanoli 9:1). Saadaan 2,6 g diatsepinonia (saanto 44 % teoreettisesta) S_D . 135-138°C (asetonitriili).

1.7. 2-/4-(2-kloorifenyyli)-tieno/23,2-f//1,4/diatsepin-7-tion-2-yyli/-etaani-1-sulfoinihappo-N'-metyylipiperatsidi

2,6 g (0,0056 moolia) diatsepinonia, 1,25 g fosforipenta-sulfidia (0,0028 ml) ja 1 g natriumvetykarbonaattia sekoitetaan 2 tuntia 80°C:ssa 30 ml:ssa diglyymiä. Reaktio-seos lisätään 100 ml:aan vettä ja saostunut kiinteä aines erotetaan imulla. Saatua diatsepiiniitioni käytetään jatkoreaktiossa sitä enempää puhdistamatta (saanto: 2,7 g, 100 % teoreettisesta).

1.8. 2-/4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-sulfonihappo-N'-metyylipiperatsidi

2,7 g (0,0056 moolia) esimerkin 1.7. yhdistettä ja 0,3 ml (0,0062 moolia) hydratsiinihydraattia sekoitetaan huoneen lämpötilassa 1 tunti 30 ml:ssa tetrahydrofuraania. Liuottimen poistamisen jälkeen jäännöstä sekoitetaan 10 ml:n kanssa ortoetikkahappotrietyyliesteriä 1 tunti 70-80°C:ssa. Tämän jälkeen ylimääräinen ortoesteri poistetaan, jäännös otetaan 2N suolahappoon ja uutetaan eetterillä ja metyleenikloridilla. Vesifaasi säädetään alkali-seksi ja muodostunut tienotriatsolodiatsepiini uutetaan

metyleenikloridilla. Haihduttamisen ja kuivaamisen jälkeen saadaan 1,2 g puhdistamatonta tuotetta, joka kromatografoidaan alumiinioksidilla, neutraali, aktiivisuusaste III, käyttämällä eluointiaineena metyleneikloridi/metanoli 95:5-seosta. Tienotriatsolidiatsepiinia saadaan 1,0 g (saanto 35 %), sp. 148-150°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,30-7,61 (4H, m, aryyli-H); 6,48 (1H, s, tiofeeni-H); 4,95 (2H, s, 7-rengas CH_2); 3,00-3,47 (8H, m, piperatsiini- $(\text{CH}_2)_2\text{-N-SO}_2$, $\text{SO}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 2,72 (3H, s, triatsoli- CH_3); 2,30-2,61 (4H, m, piperatsiini- $(\text{CH}_2)_2\text{-N}$); 2,32 (3H, s, piperatsiini- CH_3).

Esimerkki 2:

Etikkahappo-{3-/4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/propyyliesteri}

2.1. 2-amino-3-(2-klooribentsoyyli)-5-(3-asetoksipropyyli)-tiofeeni

Lähtemällä 5-hydroksipentanaalista muodostetaan 2-amino-3-(2-klooribentsoyyli)-5-(3-hydroksi-propyyli)-tiofeeni analogisesti esimerkin 1 kanssa. 1 g (0,0034 moolia) tätä yhdistettä liuotetaan lievästi lämmittäen 40ml:aan etikkahappoestieriä, johdetaan kloorivetyä 20 minuuttia ja sen jälkeen sekoitetaan vielä 2 tuntia huoneen lämpötilassa, liuotin poistetaan, jäännös otetaan metyleenikloridiin ja pestään vedellä. Liuottimen kuivaamisen ja poistamisen jälkeen kromatografoidaan öljymäinen jäännös piihappogeelillä käyttämällä eluointiaineena metyleenikloridi/metanoli 9:1-seosta. Edellä mainittua yhdistettä saadaan 0,75 g (saanto 65 % teoreettisesta).

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm 7,24-7,54 (4H, m, aryyli-H); 7,09 (2H, s, leveä, NH₂); 6,13 (1H, s, tiofeeni-H); 4,07 (2H, t, J=6 Hz, OCH₂); 2,61 (2H, t, J=6Hz, tiofeeni-CH₂); 2,02 (3H, s, CH₃C=O); 1,85 (2H, m, OCH₂-CH₂-):

2.2. Etikkahappo-(3-/4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-propyyliesteri)

Lähtemällä esimerkin 2.1. yhdisteestä saadaan esimerkin 1 kanssa analogisesti 2-bromiasetyyliaminoyhdistettä 92 % saannolla, 2-amino-asetyyliyhdistettä 86 % saannolla, renkaaltaan suljettua diatsepinonia 76 % saannolla, vastaavaa diatsepiinitonia 70 % saannolla ja otsikkoyhdistettä 76 % saannolla, sp. 153-155°C.

Esimerkki 3:

2-(3-hydroksipropyyli)-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4-diatsepiini

a) Synteetit esimerkin 2 yhdisteestä:

a,0 g (0,0072 moolia) esimerkin 2 yhdistettä ja ekvivalentti kaliumhydroksidia sekoitetaan 12 tuntia huoneen lämpötilassa 40 ml:ssa ewtanolia; liuotin poistetaan tyhjössä ja jäännös otetaan metyleenikloridiin. Liuottimen pesun, kuivaamisen ja poistamisen jälkeen saadaan 2 g otsikkoyhdistettä, sp. 155-160°C (saanto 74 % teoreettisesta)

b) Synteesi 2-/4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-karboksyylihappometyyliesteristä

2,5 g (0,0062 moolia) vastaavaa metyyliesteriä liuotetaan

25 ml:aan vedetöntä tetrahydrofuraania ja lisätään huoneen lämpötilassa pieninä erinä yhteensä 0,13 g (0,0034 moolia) litiumalanaattijauhetta. 12 tunnin sekoittamisen jälkeen lisätään samalla jäähytttäen 0,2 ml vettä, tämän jälkeen 0,2 ml 6N natriumhydroksidia ja lopuksi 0,4 ml vettä ja sekoitetaan hyvin. Kiinteä aines erotetaan suodattamalla ja liuottimen poistamisen jälkeen suodos kromatografoidaan piihappogeelillä käyttämällä eluointiaineena metyleenikloridi/metanolia (4:1). Pienet määrät lähtöyhdistettä voidaan erottaa HPLC-pylväskromatograafisesti käyttämällä eluointiaineena metyleenikloridi/metanolia (4:1). Saadaan 1,6 g yhdistettä 3 (saanto 69 % toereettisesta).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,30-7,52 (4H, m, aryyli-H); 6,42 (1H, s, tiofeeni H); 4,91 (2H, s, 7-rengas- CH_2); 3,69 (2H, t, $J = 6$ Hz, OCH_2); 2,88 (2H, t, $J = 6$ Hz, tiofeeni- CH_2); 2,69 (3H, s, triatsoli- CH_3); 1,91 (2H, m, OCH_2CH_2 -); 1,78 (2H, s, leveä, OH).

Lähtöyhdiste, so. 2-/4-(2-kloorifenyyli)-9- metyyli-tH-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-etaani-1-karboksyylihappometyyliesteri, saadaan seuraavasti:

2-amino-3-o-klooribentsoyyli-5-(2-dikarboetoksietyyli)-tiofeeni

Seokseen, jossa on 53,9 g (0,3 moolia) o-kloorisyanoasetofenonia, 9,6 g rikkiä, 30,4 g (0,3 moolia) trietyyliamiinia ja 120 ml dimetyyliformamidia, lisätään sekoittamalla ja huoneen lämpötilasta alkaen 64,8 g (0,3 moolia) dikarboetoksibutyraldehydiä (D.T.Warner, J.Am. Chem. Soc. 707, 3470 (1948): Kp. $97^\circ\text{C}/0,1$ mBar), jolloin lämpötila nousee $45-50^\circ\text{C}$:een. Sekoitetaan 2 - 3 tuntia $60-70^\circ\text{C}$:ssa, jäähytetään huoneen lämpötilaan ja lisätään 400 ml vettä. Muodostunut tiofeenijohdos ravistellaan kolme kertaa

200 ml:n kanssa metyyli-tert.-butyyliketonia. Vesipesun ja orgaanisen faasin kuivaamisen jälkeen haihdutetaan ja kiteinen jäännös kiteytetään uudelleen isopropanoli/vesi 7:3-seoksesta.

Saanto: 90 g (74 % teoreettisesta), sp. 96-98°C.

2-amino-o-klooribentsoyili-5-(2-karbometoksietyyli)-tiofeeni

63 g (0,15 moolia) edellä olevaa yndistettä ja 120 ml etanolia ja 32,5 g kaliumhydroksidia 50 ml:ssa vettä keitetään refluksoiden 2 tuntia. Haihdutetaan tyhjössä, laimennetaan 50 ml:lla vettä ja tehdään happameksi suolahapolla. Öljymäisenä saostuva happo ravistellaan useita kertoja etikkahappoesterin kanssa. Uutteet kuivataan ja haihdutetaan, jäännöstä keitetään 300 ml:n kanssa tolueenia ja 30 ml:n kanssa dimetyyliformamidia 2 tuntia refluksoiden. Haihdutetaan noin 50 ml:ksi, jolloin saadaan monokarboksyylihapon kiteitä.

Saanto: 20,5 g. Puhdistettu happo sulaa 171-173°C:ssa.

Puhdistamaton happo ja 400 ml absoluuttista metanolia ja 0,4 ml väkevää rikkihappoa sekoitetaan 18 tuntia huoneen lämpötilassa. Metanolin poishaihduttamisen jälkeen kaadetaan jäiden päälle, ravistellaan metyleenikloridin kanssa ja isopropyylieetterin uudelleenhaihduttamisen jälkeen saadaan 15 g esterää, sp. 89-90°C.

2-bromiasetyyliamino-3-o-klooribentsoyili-5-(2-karboksi-metoksietyyli)tiofeeni

27,8 g (0,09 moolia) edellä olevaa esterää suspendoidaan 700 ml:aan tolueenia ja lisätään 10 g natriumbikarbonaattia 57 ml:ssa vettä. Sekoittamalla lisätään vähitellen 7,9 ml bromiasetyylibromidia 40-50°C:ssa ja sekoitetaan

vielä 30 minuuttia. Pestään vedellä, kuivataan tolueeni-faasi, haihdutetaan tyhjössä ja kiteytetään isopropyyli-eetterillä.

Saanto: 35-37 g, sp. 104-106°C

2-aminoasetyyliamino-3-o-klooribentsoyyli-5-(2-karbometoksi-etyyli)tiofeeni

35,8 g (0,08 moolia) edellä olevaa bromiasetyyliyhdistettä liuotetaan 700 ml:aan etikkahappoesteriä ja johdetaan 2 - 3 tuntia huoneen lämpötilassa kuivaa ammoniakkia samalla sekoittaen. Annetaan seistä yön yli, pestään jäävedellä, kuivataan, haihdutetaan ja saadaan 22 - 25 g öljymäistä aminoyhdistettä.

7-(2-karbometoksietyyli)-5-o-kloorifenyyli-tieno-1,4-diatsepinoni

21,3 g (0,056 moolia) edellä olevaa yhdistettä liuotetaan 500 ml:aan tolueenia ja keitetään 2 tuntia 75 g:n kanssa pihappogeeliä refluksoiden vedenerottimen alla. SiO₂ erotetaan imulla ja diatsepiini uutetaan kuumalla metanolilla. Metanolin haihduttamisen jälkeen saadaan 12 - 15 g diatsepiinia, sp. 160-162°C.

7-(2-karboksimetoksietyyli)-5-o-kloorifenyyli-tieno-1,4-diatsepin-2-tioni

10 g (0,03 moolia) edellä olevaa diatsepinonia 100 ml:ssa diglyymiä ja 6,8 g fosforipentasulfidia ja 5 g natriumvetykarbonaattia sekoitetaan 3 tuntia 70-80°C:ssa. Suspensio kaadetaan jäiden päälle, sekoitetaan 30 - 45 minuuttia ja kiteet erotetaan imulla. Kuivaamisen jälkeen saadaan 10 g tiona. Sp. 185-186°C.

2-/4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-

triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/etaani-1-karboksyyli-happometyyliesteri

6,1 g (0,016 moolia) edellä olevaa rikkiyhdistettä liuotetaan 100 ml:aan tetrahydrofuraania, lisätään 1 g hydratsiinihydraattia ja sekoitetaan 30 minuuttia 45 - 50°C:ssa. Tämän jälkeen haihdutetaan tyhjössä. Jäljelle jää 5 - 5,2 g öljyä, joka kiteytetään isopropyylieetterillä (Sp. 175-177°C).

Hydratrsinoyhdistettä kuumennetaan 35 ml:ssa orto-etikkahappoesteriä 80°C:ssa, metyleenikloridi-esteri haihdutetaan, jolloin saadaan 3 g triatsolodiatsepiinia, sp. 114-115°C.

Sama yhdiste saadaan tionista käyttämällä etikkahappohydratsidia.

Esimerkki 4:

Etikkahappo-{7-/4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/heptyyliesteri}

Oleyyliasetatti otsonyloisdaan H.J. Bestamann'in et al. menetelmällä, Chem. Ber. 104, 65 (1971), metyleeniklroidissa -40°C:ssa ja muodostunut otsonodidi lohkaistaan reduktiivisesti käyttämällä ekvivalentti määrä trifenyylifosfiinia. Muodostunut trifenyylifosfiinioksidi erotetaan hiertämällä perusteellisesti eetterin kanssa. Reagoimattomat trifenyylifosfiinijäämät voidaan saostaa fosfoniumsuolana eetteripitoisessa liuoksessa käyttämällä metyylijodidia. Nonanaali erotetaan halutusta 9-asetoksinonanaalista tarkoituksenmukaisesti tislamalla hopeapeilikolonnissa. Lähtemällä 9-asetoksinonanaalista saadaan esimerkin 1 mukaisesti kulloinkin kvantitatiiviset

saannot aminotiofeeniyhdistettä, 2-bromiasetyyliaminoyhdistettä ja 2-aminoasetyyliaminoyhdistettä, 76 % saannolla renkaaltaan suljettua diatsepinonia, 65 % saannolla diatsepiinitonia ja 33 % saannolla öljymäistä etikkahappo-{7-/4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-heptyyli-esteriä }

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,26-7,58 (4H, m, aryyli-H); 6,36 (1H, s, tiofeeni-H); 4,92 (2H, s, 7-rengas- CH_2); 4,06 (2H, t, J 6 Hz, OCH_2); 2,76 (2H, t, J = 6 Hz, tiofeeni- CH_2); 2,72 (3H, s, triatsoli- CH_3); 2,05 (3H, s, CH_3 -C=O); 1,15-1,86 (10H, m, OCH_2 -(CH_2) $_5$ -).

Esimerkki 5:

2-metyyllipropionihappo-{3-/4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/propyyliesteri }

0,5 g (=,0013 moolia) 2-(3-hydroksipropyyli)-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepiinia (esimerkki 3), 0,12 g (0,0015 moolia) pyridiiniä ja 0,2 g (0,0013 moolia) isovoihappo-anhydridiä sekoitetaan 4 tuntia 60°C:ssa. Sekoitetaan vielä 12 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen reaktioseokseen lisätään 20 ml vettä ja uutetaan eetterillä. Liuottimen kuivaamisen ja poistamisen jälkeen öljymäinen jäännös kromatografoidaan pihappogeelillä käyttämällä eluointiaineena metyleenikloridi/metanolia (9:1), jolloin haluttua otsikkoyhdistettä saadaan kvantitatiivinen saanto, sp. 124-125°C.

Esimerkki 6:

Metaanisulfonihappo-(3-/4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triastolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/propyyliesteri }

1,7 g (0,015 moolia) metaanisulfonihappokloridia lisätään seokseen, jossa on 3,9 g (0,0105 moolia) 2-(3-hydroksi-propyyli)-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepiinia (esimerkki 3) 60 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia, ja tähän lisätään tipottain 0°C:ssa 1,5 g (0,015 moolia) trietyyli-amiinia. Sekoitetaan 12 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen reaktioseos uutetaan perusteellisesti vedellä, orgaaninen faasi kuivataan, liuotin poistetaan ja jäännös kromatografoidaan piihappogeelillä käyttämällä eluointiaineena metyleenikloridi/metanolia (9:1). Saadaan 3,8 g (saanto 81 % teoreettisesta) osikkoyhdistettä, sp. 130-135°C.

Esimerkki 7:

2-(3-jodipropyyli)-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepiini

0,6 g (0,0011 moolia) p-tolueenisulfonihappo-(3-/4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-propyyliesteriä), joka on valmistettu esimerkin 6 mukaisesti ja liuosta, jossa on 0,2 g (0,0014 moolia) vedetöntä natriumjodidia 15 ml:ssa vedetöntä asetonia, sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuottimen poistamisen jälkeen jäännös otetaan metyleenikloridi/veteen, orgaaninen faasi pestään useita kertoja vedellä, kuivataan, liuotin poistetaan, jolloin saadaan 0,2 g (saanto 36 % teoreettisesta) amorfista osikkoyhdistettä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,30-7,67 (4H, m, aryyli-H); 6,44 (1H, s, tiofeeni-H); 4,94 (2H, s, 7-rengas- CH_2), 3,20 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), $\text{CH}_2\text{-J}$; 2,92 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, tiofeeni- CH_2); 2,71 (3H, s, triatsoli- CH_3); 2,12 (2H, m, JCH_2CH_2).

Esimerkki 8:

2-(7-N-ftaali-imidoheptyyli)-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/-diatsepiini

3,0 g (0,006 moolia) metaanisulfonihappo-{ 7-/4-(1-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-tiratsolo/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/-heptyyliesteriä} ja 1,1 g (0,006 moolia) ftalimidi-kaliumia sekoitetaan vedettömässä dimetyyliformamidissa 5 tuntia $60\text{-}70^\circ\text{C}$:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos kaadetaan 150 ml:aan jäävettä, uutetaan metyleenikloridilla ja suodatetaan kuivaamisen ja haihduttamisen jälkeen pienen leveän piihappogeelipylvään läpi käyttämällä eluointiaineena metyleenikloridi/metanolia (9:1). Ftalimidi-yhdiste saostuu öljynä kvantitatiivisella saannolla.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,62-7,94 (4H, m, ftali-aryyli-H); 7,26-7,55 (3H, m aryyli-H); 6,36 (1H, s, tiofeeni-H); 4,93 (2H, s, 7-rengas CH_2); 3,52 (2H, t, $J=6\text{ Hz}$, $\text{N-CH}_2\text{-}$); 2,75 (2H, t, $J=6\text{ Hz}$), tiofeeni- CH_2); 2,69 (3H, s, triatsoli- CH_3); 1,14-1,93 (10H, m, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2)_5\text{-}$).

Esimerkki 9:

2-(7-amino-heptyyli)-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepiini

31,7 g (0,057 moolia) esimerkin 8 ftalimidoyhdistettä liuotetaan 300 ml:aan etanolia ja sekoitetaan 13,8 ml:n kanssa hydratsiinihydraattia (0,29 moolia) 20 tuntia huoneen lämpötilassa. Saostunut kiintoaine erotetaan imulla ja suodos haihdutetaan ja otetaan 2N suolahappoon. Reagoimaton lähtöyhdiste voidaan poistaa uuttamalla metyleenikloridilla. Vesifaasi säädetään alkaliseksi ja uutetaan uudelleen metyleenikloridilla. Liuottimen kuivaamisen ja poistamisen jälkeen saadaan 14,2 g (santo 58 % teoreettisesta) aminoyhdistettä öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,28 - 7,63 (4H, m- aryyli-H); 6,38 (1H, s, tiofeeni-H); 4,95 (2H, s, 7-rengas- CH_2); 2,55 - 3,10 (6H, m, NCH_2 , tiofeeni- CH_2 , NH_2); 2,72 (3H, s, triatsoli CH_3); 1,07 - 1,90 (10H, m, N-CH_2 - $(\text{CH}_2)_5$ -).

Esimerkki 10:

2-(7-asetyyliaminoheptyyli)-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/-diatsepiini

Seokseen, jossa on 1,3 g (0,003 moolia) esimerkin 9 aminoyhdistettä ja 0,4 ml trietyyliamiinia (0,003 moolia) 35 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia, tiputetaan 0,2 ml (0,003 moolia) asetyylikloridia 5 ml:sas vedetöntä metyleenikloridia ja sekoitetaan 12 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuottimen vesipesun, kuivaamisen ja poistamisen jälkeen jäännös kromatografoidaan piihappogee-lillä käyttämällä eluointiaineena metyleenikloridi/metanolia (95:5), jolloin saadan 1,1 g asetyyliaminoyhdistettä (saanto 77 % teoreettisesta) öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,30 - 7,58 (4H, m, aryyli-H); 6,37 (1H, s, tiofeeni-H); 5,67 (2H, s, leveä, NH); 4,94 (2H, s, 7-rengas- CH_2); 3,24 (2H, m, N- CH_2); 2,76 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, tiofeeni CH_2); 2,72 (3H, s, triatsoli- CH_3); 1,98 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C=O}$); 1,21 - 1,83 (10H, m, N- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5^-$).

Esiemrkki 11;

2-(3-(N-morfolinyyli)propyyli)-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/-diatsepiini

2,7 g (0,006 moolia) esimerkin 6 yhdistettä ja 2,6 g (0,030 moolia) morfoliinia kuumennetaan refluksoiden 50 ml:sas dioksaania 6 tuntia, minkä jälkeen liuotin poistetaan ja jäännös otetaan metyleenikloridi/veteen. Orgaaninen faasi ravistellaan perusteellisesti veden kanssa, kuivataan ja liuotin poistetaan. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelillä käyttämällä eluointiaineena metyleenikloridi/metanolia (9:1). Saadaan 1,3 g morfoliiniyhdistettä (saanto 50 % teoreettisesta), sp. 162-164°C.

Liuottamalla aine metanolipitoiseen suolahappoon ja saostamalla eetterillä saadaan otsikkoyhdisteen hydrokloridi, sp. 95°C (hajoa)

Esimerkki 12:

2-(6-formyyliheksyyli)-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/-diatsepiini

1,5 g:aan (0,0075 moolia) pyridiinikloorikromaattia 20 ml:ssa metyleenikloridia lisätään tipottain 2,1 g

(0,005 moolia) 2-(7-hydroksiheptyyli)-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepiinia (valmistettu esimerkiksi esimerkin 4 mukaisesta yhdisteestä saippuoimalla alkalisesti), joka on liuotettu 5 ml:aan metyleenikloridia, sekoitetaan vielä 90 minuuttia huoneen lämpötilassa ja lisätään liuokseen 50 ml eetteriä. Saostunut musta, hartsimainen öljy sekoitetaan useita kertoja perusteellisesti eetterin kanssa, eetteriliuokset yhdistetään, erotetaan imulla piimaan läpi, suodos haihdutetaan ja jäännös kromatografoidaan pihappogeelillä käyttämällä eluointiaineena metyleenikloridi/metanolai (9:1). Saadaan 0,6 g (saanto 29 % teoreettisesta) aldehydiä värittömänä öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 9,77 (1 H, t, $J = <2$ Hz, CHO); 7,25 - 7,59 (4H, m, aryyli-H); 6,38 (1 H, s, tiofeeni-H); 4,94 (2H, s, 7-rengas- CH_2); 2,76 (2H, t, $J = 6$ Hz, tiofeeni- CH_2); 2,71 (3H, s, triatsoli- CH_3); 2,41 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 1,17 - 1,90 (8H, $\text{O}=\text{CCH}_2(\text{CH}_2)_4^-$).

Esimerkki 13:

2-(3-asetoksiopropyyli)-4-(2-kloorifenyyli)-9-bromi-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepiini

4 g (0,010 moolia) 2-(3-asetoksiopropyyli)-4-(2-kloorifenyyli)-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepiinia 60 ml:ssa vedetöntä kloroformia, 1,9 g (0,012 moolia) bromia ja 1,2 g (0,015 moolia) pyridiiniä sekoitetaan 20 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen reaktioseos ravistellaan perusteellisesti veden kanssa, orgaaninen faasi kuivataan, haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan kromatograafisesti pihappogeelillä käyttämällä eluointiaineena metyleenikloridi/metanolai (9:1). Saadaan 2,3 g (saanto 48 % teoreettisesta) 9-bromi-yhdistettä öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,30 - 7,62 (4H, m, aryyli-H); 6,43 (1H, s, tiofeeni-H); 4,90 (2H, s, 7-rengas- CH_2); 4,11 (2H, t, $J=7$ Hz, $-\text{O}-\text{CH}_2$); 2,89 (2H, t, $J=7$ Hz, tiofeeni CH_2); 2,03 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$); 2,00 (2H, m, OCH_2CH_2-).

Esimerkki 14:

2-(3-hydroksipropyli)-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f/imidaso/1,2-a//1,4/diatsepiini

Seokseen, jossa on 15 g (0,038 moolia) 2-(3-asetoksipropyli)-4-(2-kloorifenyyli)-6H-7,8-dihydrotieno/3,2-f//1,4/diatsepin-7-tionia 200 ml:ssa vedetöntä dioksaania, lisätään tipottain huoneen lämpötilassa 6,3 g (0,114 moolia) propargyyliamiinia, sekoitetaan 20 tuntia ja liuotin poistetaan. Jäännös otetaan metyleenikloridi/veteen, orgaaninen faasi pestään hyvin vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Saatu puhdistamaton tuote hierretään isopropyylieetterin kanssa, jolloin se kiteytyy. Saadaan 13,5 g 2-(3-asetoksipropyli)-4-(2-kloorifenyyli)-6H-7-propargyyliamino-tieno/3,2-f//1,4/-diatsepiinia (saanto 86 % teoreettisesta), sp. 122-124°C.

11 g (0,027 moolia) näin saatua välituotetta ja 55 ml väkevää rikkihappoa kuumennetaan 100°C:ssa 10 minuuttia esikuumennetussa öljyhauteessa, kaadetaan jäiden päälle ja säädetään pH-arvoon 10 väkevällä ammoniakilla. Metyleenikloridiuutto tuottaa 1,2 g jäännöstä, jotka otetaan 100 ml:aan metanolia ja jota sekoitetaan 0,2 g:n kanssa kaliumhydroksidia tunnin ajan 60°C:ssa. Metanolin poistamisen jälkeen jäännös otetaan metyleenikloridi/veteen, pestään orgaaninen faasi hyvin vedellä, kuivataan, liuotin poistetaan ja jäännös kromatografoidaan piihappogeelillä käyttämällä eluointiainena metyleenikloridi/metanolia (9:1), jolloin saadaan 0,7 g imidatso-yhdistettä (saanto 7 % teoreettisesta), sp. 131-134°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,22-7,58 (4H, m, aryyli-H); 6,89 (1H, q, $J < 1$ Hz, imidatsoli-H); 6,38 (1 H, s, tiofeeni-H); 4,77 (2H, s, 7-rengas CH_2); 3,68 (2H, t, $J = 7$ Hz, OCH_2); 2,86 (2H, t, $J = 8$ Hz, tiofeeni- CH_2); 2,42 (3H, d, $J = < 1$ Hz, imidatsoli, CH_3); 1,88 (2H, m $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2-$); 2,00 (1H, s, leveä, OH)

Esimerkki 14a

2-(2-metoksikarbonyylietyyli)-7-etoksikarbonyyli-6-(2-kloorifenyyli)-6H-tieno/3,2-f/imidatso/1,5-a//1,4/-diatsepiini

9,0 g (0,025 moolia) 7-(2-metoksikarbonyylietyyli)-5-kloorifenyyli)-1,2-dihydro-3H-tieno/2,3-e//1,4/diatsepin-2-onia (W.D. Bechtel ja K.H.Weber, J. Pharmac. Sci 74, 1265 (1985), sp. 152 - 154°C, suspendoidaan 25 ml:aan dimetyyliformamidia ja lisätään typen alla 3,5 g kalium-tert.-butylaattia. Sekoitetaan 10 - 15 minuuttia, jäädytetään -30°C:een ja lisätään 10 - 15 minuutin kuluessa 4,7 g dietyylikloorifosfaattia.

Tähän liuokseen lisätään seos, joka on valmistettu käyttämällä 3,3 g kalium-tert.-butylaattia ja 3,3 g isosyanietikkahappoetyyliesteriä -40°C:ssa 22 ml:ssa dimetyyliformamidia, ja lämpötila pidetään 2 tuntia -10°C:ssa ja sen jälkeen reaktioseoksen annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan. Jäähdyttäen lisätään 2,5 ml jääetikkaa ja sen jälkeen 350 ml vettä ja reaktioseos uutetaan tämän jälkeen etikkahappoesterillä. Etikkahappoesterifaasin pesun, kuivaamisen ja haihduttamisen jälkeen jäännös kromatografoidaan SiO_2 :lla. Eetterilisäyksen jälkeen saadaan eluaatista 4,0 g kiteitä, sp. 139-140°C.

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ (457,9)

C 57,7	H 4,40	N 9,18	C 7,74	S 7,00
58,0	4,44	9,04	7,55	6,87

Esimerkki 14b

2-/2-(morfolin-4-yyli-karbonyyli)-etyyli/-4-(2-kloori-fenyyli)-6H-tieno-/3,2-f/imidatso/1,5-a//1,4/diatsepiini

3,5 g (0,0076 moolia) diesteriä, joka on valmistettu esimerkin 14a mukaisesti, 75 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 0,75 g natriumhydroksidia 75 ml:ssa metanolia ja 40 ml:ssa vettä kuumennetaan 1 tunti refluksoiden. Tehdään happameksi 2,6 ml:lla jääetikkaa ja liuos haihdutetaan. Lisätään 50 ml vettä. Saostuneet dikarboksyylihappokiteet sulavat 275°C:ssa hajoten.
Saanto: 3,0 g.

Tätä yhdistettä ja 100 ml 1,2,4-triklooribentseeniä kuumennetaan yhdessä typen alla 1 tunti. Suodatetaan ja suodokseen lisätään petrolieetteriä, jolloin 2-(2-karboksietyyli)-yhdiste saostuu. Esimerkin 3 mukaisesti saadaan tästä karboksyylihaposta morfolidi, sp. 158°C.

$C_{22}H_{21}ClN_4O_2S$ (440,9)

C 59,12	H 4,80	N 12,71	S 7,27
60,12	4,91	12,54	7,06

Esimerkki 14c

2-(2-dietyyliaminokarbonyylietyyli)-6-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f/imidatso/1,2-a//1,4/diatsepiini

Lähtemällä 7-(2-metoksikarbonyylietyyli)-5-(2-kloori-fenyyli)-1,2-dihydro-3H-tieno/2,3-e//1,4/diatsepin-2-tionista (W.D. Bechtel ja K.H. Weber, J. Pharm. Sci

74, 1265 (1985), sp. 190°C saadaan esimerkissä 14 kuvatulla synteesitiellä vastaava dietyyliamidi, sp. 201-203°C.

Esimerkki 14d

2-/2-(morfolin-4-yyli-karbonyyli)-etyyli/-6-(2-kloori-fenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f/imidatso/1,5-a//1,4/-diatsepiini

Edellä kuvatusta karboksyylihaposta saadaan otsikkoyhdiste käyttämällä dietyyliamiinin asemesta morfoliinia, sp.: 248-250°C.

Esimerkki 14e

2-/1-(morfolin-4-yyli-karbonyyli)-prop-1-en-2-yyli/-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepiini

a) 48,8 g (0,2 moolia) 2-astyyliamino-3(2-klooribentsoyyli)-tiofeenia, 500 ml asetanhydridiä ja 6 ml 85-prosenttista fosforihappoa kuumennetaan refluksoiden 1 1/2 tuntia. Haihdutetaan tyhjössä, jäännökseen lisätään 200 ml vettä ja neutraloidaan 40-prosenttisella natriumhydroksidilla. Kiteet erotetaan imulla ja pestään vedellä, metanolilla ja eetterillä.

Saanto: 49-51 g, sp.: 228 - 230°C

Typen alla lisätään 50,3 g tätä yhdistettä liuokseen, jossa on 10 g kaliumhydroksidia 300 ml:ssa metanolia, ja sekoitetaan 1 - 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Neutraloidaan 2n suolahapolla ja aminojohdos uutetaan metyleenikloridilla. Jäännös kromatografoidaan, jolloin saadaan 43 g 5-asetyyli-2-amino-3-(2-klooribentsoyyli)tiofeenia, sp.: 190 - 191°C.

b) 5,5 g (0,02 moolia) tätä yhdistettä otetaan 50 ml:aan kloroformia asetyyliryhmän suojaamista varten ja lisätään 2 ml 1,3-propaaniditiolia huoneen lämpötilassa ja sekoitetaan 5 minuuttia huoneen lämpötilassa samalla johtamalla kuivaa HCl-kaasua. Tämän jälkeen uutetaan peräkkäin vedellä, laimealla natriumhydroksidilla ja vielä kerran vedellä, orgaaninen faasi kuivataan, liuotin haihdutetaan ja jäännös SiO₂-kromatografoidaan (metyleenikloridi/etanoli). Eetterillä saadaan jäännöksestä pääjakeena 4,3 g kiteitä, sp. 162 - 163°C.

Aikaisemmin kuvatus tavan kanssa analogisesti (esimerkiksi kuvattu esimerkissä 3) tämä yhdiste saatetaan reagoimaan diatsepinoniksi (sp. 260°C), diatsepiinitioniksi (sp. 218°C) ja triatsolodiatsepiiniksi (sp. 212°C).

c) Suojaryhmän poistamiseksi sekoitetaan 9 g (0,02 moolia) triatsolodiatsepiinia ja 20 g kloramiinia T 200 ml:ssa meanolia 2 tuntia huoneen lämpötilassa. SiO₂-kromatografoinnin (metyleenikloridi/etanoli 98:2) jälkeen saadaan 3,5 -- 4 g 2-asetyyli-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno- /3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepiinia.

3,6 g (0,01 moolia) tätä yhdistettä suspendoidaan 5 ml:aan bentseeniä, lisätään 2,25 g fosforietikkahappo-trietyyliesteriä ja tiputetaan jo tehtyyn liuokseen, jossa on 0,23 g natriumia 5 ml:ssa etanolia. Annetaan sintrautua 20 tuntia 40°C:ssa ja jatkokäsittelään. Saatu ester i saippuoidaan etanolipitoisella kaliumhydroksidilla. Happameksi tekemisen ja jatkokäsittelyn jälkeen saadaan 1,4 - 1,6 g kiteitä, sp. 296 - 298°C.

Tämä karboksyylihappo voidaan muuntaa jo kuvattujen esimerkkien mukaisesti morfolidiksi, sp. 194 - 196°C.

Esimerkki 14f

2-/2-(morfolin-4-yyli-karbonyyli)-pent-4-en-1-yyli/-
4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triat-
solo/4,3-a//1,4/diatsepiini

20 g (0,05 moolia) 2-amino-3-(2-klooribentsoyyli)-5-(2,2-dikarboetoksietyyli)-tiofeenia (W.D. Bechtel ja K.H.Weber, J. Pharmac. Sci. 74, 1265 (1985) suspensoidaan 100 ml:aan tetrahydrofuraania. Tämä suspensio lisätään tipottain suspensioon, jossa on 2,5 g natriumhydridiä tetrahydrofuraanissa (100 ml) ja sekoitetaan 1 tunti 30°C:ssa. Lisätään 4,5 ml allyylibromidia (0,05 moolia) ja sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan, jäännös otetaan metyleenikloridiin ja pestään vedellä. Orgaanisesta faasista saadaan 13 g kiteitä, sp. 151 - 152°C. 13 g (0,03 moolia) tätä dikarboksyylihappoesteriä saippuoidaan seoksella, jossa on 30 ml etanolia, 6 ml vettä ja 3,8 g kaliumhydroksidia. Saadaan 11,3 g dikarboksyylihappoa, joka dekarboksyloidaan kuumentamalla 1 tunti 20 ml:ssa dimetyyliformamdiia (120 - 130°C), jolloin saadaan 6 - 7 g monokarboksyylihappoa, sp. 202 - 203°C.

Tästä saatu metyyliesteri on öljy. Tämä bromiasetyloidaan edellä kuvatulla tavalla, aminoidaan ja syklistoidaan diatsepinoniksi.

Sp. 162 - 165°C.

Diatsepinonista fosforipentasulfidilla saatava diatsepiini-tioni sulaa 179°C:ssa ja tästä saadaan triatsolo-tieno-diatsepiinikarboksyylihappo, sp. 207 - 208°C. Tästä saadaan aikaisemmin kuvatulla menetelmällä imidatsolidin kautta morfolidi sitkeänä öljynä.

Esimerkki 14g

2-/2-bentsyyli-2-(morfolin-4-yyli-karbonyyli)-etyyli/-
4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-
triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepiini

Lähtemällä 2-amino-3-(2-klooribentsoyyli)-5-(2,2-dikarb-
etoksietyyli)-tiofeenista saadaan esimerkin 14f mukaisesti
otsikkoyhdiste saattamalla reagoimaan bentsyylikloridin
kanssa seuraavien vaiheiden kautta.

Diatsepinoni, sp. 158 - 161°C

Diatsepiinitioni, sp- 170 - 172°C

Triatsolotienodiatsepiinikarboksyylihappo, sp. 158 -
162°C

Esimerkki 14h

2-/2-(N,N-dietyyliaminokarbonyyli)-n-propyyli/-4-(2-
kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo-
/4,3-a//1,4/diatsepiini

2-amino-3-(2-klooribentsoyyli)-5-(2,2-dikarboetoksietyyli)-
tiofeenista saadaan metyylijodidin avulla vastaava C-
metyyliyhdiste ja edelleen otsikkoyhdiste seuraavien
vaiheiden kautta edellä kuvatulla tavalla:

Dikarboksyylihappodietyyliesteri, sp. 181-182°C

Monokarboksyylihappo, sp. 161-162°C

Diatsepinonikarboksyylihappometyyliesteri, sp. 179-
180°C

Triatsolotienodiatsepiinikarboksyylihappometyyliesteri
öljynä

Otsikkoyhdiste (dietyyliamidi), sp. 102-103°C

Esimerkki 14i

2-/2-(morfolin-4-yyli-karbonyyli)-n-propyyli/-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo-/4,3-a//1,4/diatsepiini

Esimerkin 14h mukaisesti saadaan otsikkoyhdiste käyttämällä morfoliinia dietyyliamiinin asemesta. Öljy.

Esimerkki 14j

2-(2-(N,N-dietyyliaminokarbonyylietyyli)-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-4,5-dihydro-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepiini

2,5 g (0,006 moolia) dietyyliamidia (valmistettu karboksyylihaposta, W.D. Bechtel ja K.H. Weber, J. Pharm. Sci 74, 1265 (1985) käyttämällä dietyyliamiinia ja disykloheksyylikarbodi-imidiä), 2 g sinkkipölyä, 50 ml jääetikkaa ja 50 ml metyleenikloridia sekoitetaan 15 tuntia huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen suodatetaan piimaan läpi, pestään metyleenikloridilla ja suodos tehdään alkaliseksi ammoniakilla. Metyleenikloridifaasi erotetaan, pestään vedellä, kuivataan, haihdutetaan ja jäännös SiO₂-kromatografoidaan. Pääjakeena saadaan 0,8 g öljyä.

Esimerkki 14k

2-/2-(4,4-dimetyyli-2-oksatsolin-2-yyli)-etyyli/-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo-/4,3-a//1,4/diatsepiini

3 g (7,7 millimooli) 2-/4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo-/4,3-a//1,4/diatsepin-2-yyli/etaani-1-karboksyylihappoa, 0,69 g (7,7 millimoolia) 2-amino-2-metyyli-propan-1-olia, 2,35 g (23 millimoolia)

trietyyliamiinia ja 4,8 g hiilitetrakloridia sekoitetaan huoneen lämpötilassa 15 ml:ssa pyridiini/asetonitriiliä (1:1). Tähän seokseen lisätään tipottain 2 tunnin aikana liuos, jossa on 6,2 g (23,6 millimoolia) trifenyylifosfiinia 15 ml:ssa edellistä pyridiini/asetonitriili-seosta.

15 minuutin kuluttua suspensio haihdutetaan, jäännös uutetaan eetteri/etikkahappoesteri-seoksilla (1:1). Uutteet haihdutetaan ja jäljelle jäänyt jäännös kromatografoidaan piihappogeelillä käyttämällä dikloorimetaani/metanolia (95:5). Puhtaat jakeet haihdutetaan ja kiteyttämällä uudelleen eetteristä saadaan 1,9 g (56 %) otsikko-yhdistettä, sp. 168°C.

$C_{22}H_{22}ClN_5OS$ (439,97)

Lask.;	C 60,05	H 5,04	N 15,92	Cl 8,06	S 7,29
Saatu:	59,53	5,08	15,64	8,11	7,17

Esimerkki 14 1

2-/3-(N-morfolinyyli)-n-propyyli/-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-4,5-dihydro-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepiini

1,2 g (0,0027 moolia) 2-/3-(N-morfolinyyli)-n-propyyli/-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepiinia 20 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania lisätään tipottain huoneen lämpötilassa esivalmistettuun suspensioon, jossa on 0,1 g (0,0027 moolia) litiumalumiinihydridiä 20 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania, ja kuumennetaan 1 tunti refluksoiden. Reaktioseokseen lisätään 0,1 ml vettä, 0,1 ml 15-prosentista natriumhydroksidia ja 0,3 ml vettä, sekoitetaan 30 minuuttia ja saostunut sakka erotetaan imulla. Suodos haihdutetaan, otetaan metyleenikloridiin, pestään, kuivataan

ja liuotin poistetaan. Jäännös kromatografoidaan piihappo-geelillä käyttämällä eluointiainena metyleenikloridi/metanoli 95:5-seosta. Saadaan 0,16 g (saanto 13 %) haluttua yhdistettä, sp. 135-138°C.

Esimerkki 14m

2-/(2-fenyyli-1,3-dioksolan-4-yyli)-metyyli/-4-(2-kloori-fenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo-/4,3-a//1,4/diatsepiini

45,7 g (0,4 moolia) 3,4-dihydro-2H-pyraani-2-metanolia 100 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia otsonolysoidaan -40°C:ssa. Tämän jälkeen lisätään tipottain 104,9 g (0,4 moolia) trifenyylifosfiinia 70 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia ja reaktioseos nostetaan huoneen lämpötilaan hitaasti 3 tunnin aikana. 12 tunnin kuluttua liuotin poistetaan ja jäännös hierretään perusteellisesti eetterin kanssa ja saostunut trifenyylifosfiinioksidi erotetaan imulla. Reagoimaton trifenyylifosfiini saostetaan metyylijodidilla fosfoniumsuolana eetterissä ja erotetaan imulla. Liuotin poistetaan suodoksesta ja jäännös fraktioidaan tyhjöissä. Saadaan 32 g (saanto 55 %) 4-formyylioksi-5-hydroksipentanaalia, $Kp_{0,1} = 82-92^{\circ}\text{C}$.

23 g (0,157 moolia) aldehydiä, 28 g (0,137 moolia) o-kloorisyanoasetofenonia, 5 g (0,157 moolia) rikkiä ja 16 g (0,157 moolia) trietyyliamiinia 100 ml:ssa dimetyyli-formamidia saatetaan tavanomaiseen tapaan reagoimaan tiofeenirenkaan sulkemiseksi ja raakatuotteena saatua 2-amino-3-(2-klooribentsoyyli)-5-(2-formyylioksi-3-hydroksi-n-propyyli)-tiofeenia kuumennetaan 2 tuntia refluksoiden yhdessä 15 g:n kanssa (0,16 moolia) kalium-hydroksidia 500 ml:ssa metanolia. Liuottimen poistamisen jälkeen jäännös otetaan etikkahappoesteriin, pestään vedellä, kuivataan ja liuottimen poistamisen jälkeen

kromatografoidaan piihappogeelillä käyttämällä eluointi-
aineena etikkahappoesteriä. Saadaan 19,9 g (kokonais-
saanto 39 %) 2-amino-3-(2-klooribentsoyyli)-5-(2,3-
dihydroksi-n-propyyli)-tiofeenia, sp. 136-137°C.

5 g (0,016 moolia) dihydroksitiofeeniyhdistettä, 1,7 g
(0,016 moolia) juuri tislattua bentsaldehydiä ja spaatte-
lunkärjellinen p-tolueenisulfonihappoa kuumennetaan
refluksoiden 250 ml:ssa tolueenia vedenerottimen alla.
2,5 tunnin kuluttua tolueenifaasi säädetään alkaliseksi
pyrrolidiinilla, pestään vedellä, kuivataan ja liuotin
poistetaan. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelillä
käyttämällä eluointiaineena metyleenikloridi/metanoli
9:1-seosta, jolloin saadaan 3,8 g (saanto 59 %) 1,3-
dioksolaani-yhdistettä punertavana öljynä (diastereomeeri-
seos).

Näin saatu 2-amino-3-(2-klooribentsoyyli)-5-/(2-fenyyli-
1,3-dioksolan-4-yyli)-metyyli/-tiofeeni saatetaan reagoimaan
otsikkoyhdisteeksi edellisissä esimerkeissä kuvatulla
tavalla.

Esimerkki 14 n

2-(2-etoksikarbonyylietyyli)-3,9-dimetyyli-4-(2-kloori-
fenyyli)-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatso/4,3-a//1,4/-
diatsepiini

Lähtemällä 5-(2-kloorifenyyli)-6-metyyli-7-(2-etoksikar-
bonyyli-etyyli)-1,2-dihydro-3H-tieno/2,3-e//1,4/diatse-
pn-2-onista saadaan otsikkoyhdiste esiemrkissä 3 kuvatulla
menetelmällä.

Lähtöyhdiste valmistetaan seuraavasti:

11,6 g (0,073 moolia) 5-okso-heksaanihappoetyyliesteriä

ja yhtä suuret moolimäärät o-kloori-2-syano-asetofenonia ja rikkiä saatetaan reagoimaan Gewald'in menetelmällä 30 ml:ssa etanolia 5 tunnin aikana 60°C:ssa ja lisäämällä 6,7 ml dietyyliamiinia. Reaktioliuoksen haihdutuksesta saatu jäännös kromatografoidaan piihappogeelipylväässä käyttämällä eluointiainena kloroformia. Näin saatu aminoketoni muunnetaan otsikkoyhdisteeksi esimerkin 3 mukaisesti. Diatsepinonin sp. 173-176°C (tolueeni/eetteri).

$C_{19}H_{19}ClN_2O_3S$ (390,9)

Lask.:	C 58,38	H 4,90	Cl 9,07	N 7,17	S 8,20
Saatu:	58,08	4,83	8,94	7,11	8,14

Esimerkki 14 o

2-/2-(morfolin-4-yyli-karbonyyli)-2-(etoksikarbonyyli)-etyyli/-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepiini

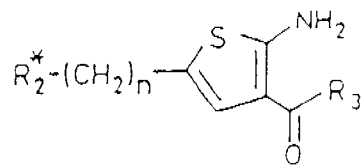
1 g (0,0021 moolia) 2-/2,2-di(etoksikarbonyyli)-etyyli/-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno/3,2-f//1,2,4/-triatsolo/4,3-a//1,4/diatsepiinia ja 5 g morfoliinia sekoitetaan 10 tuntia 120°C:ssa. Laimennetaan 100 ml:lla vettä, ravistellaan useita kertoja metyleenikloridin kanssa, orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Näin saatu jäännös kromatografoidaan piihappogeelipylväässä (metyleenikloridi/metanoli 97:3). Tavanomaisen jatkokäsittelyn jälkeen saadaan otsikkoyhdiste amorfisena jauheena.

Taulukoissa käytetään joskus seuraavia lyhennyksiä:

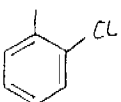
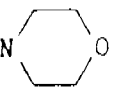
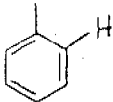
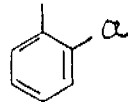
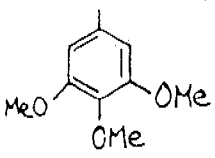
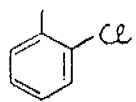
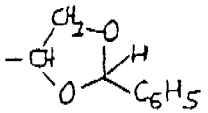
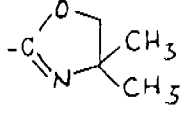
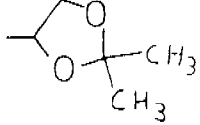
Et	= Etyyli
Me	= Metyyli

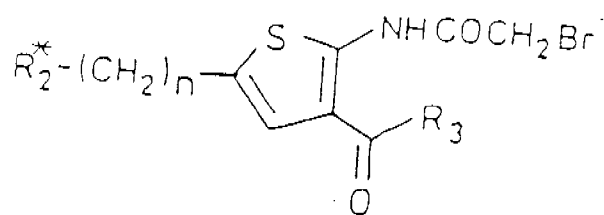
iPr = isopropyyli
t-Bu = tert.-butyyli
Ac = asetyyli

Esimerkeissä kuvattujen menetelmien kanssa analogisesti valmistetaan seuraavat välituotteet:

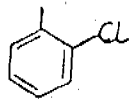
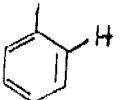
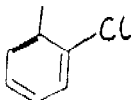
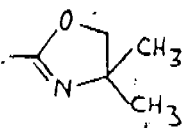
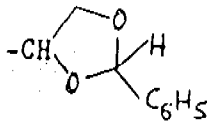
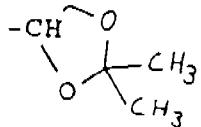


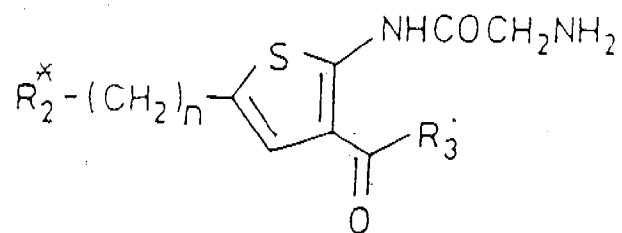
Taulukko 1

N:o	n	R ₃	R ₂ [*]	Sp.
1	2		-SO ₂ -N 	Öljy
2	3		-OH	96-98°C
3	3	"	-O-C(=O)-CH ₃	Öljy
4	3		-OH	146-148°C
5	7	"	-O-C(=O)-CH ₃	Öljy
5a	3		-OH	Öljy
5b	3	"	-OCOCH ₃	Öljy
5c	1		-CHOHCH ₂ OH	136-137°C
5d	1	"		Öljy
5e	0	"		228-230°C
5f	1	"		Öljy



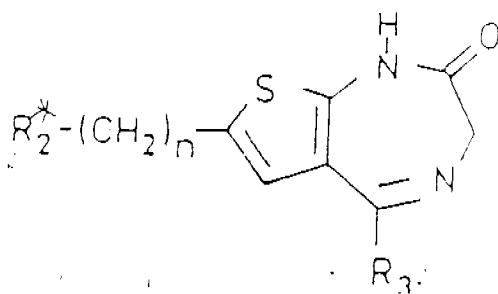
Taulukko 2

N:o	n	R ₃	R ₂ [*]	Sp.
6	2		$-\text{SO}_2-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$	Öljy
7	3		$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	Öljy
8	3		$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	Öljy
9	7	"	$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	Öljy
9a	0	"		Öljy
9b	1	"	$-\text{CH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$	83-85°C
9c	1	"		Öljy
9d	1	"		Öljy



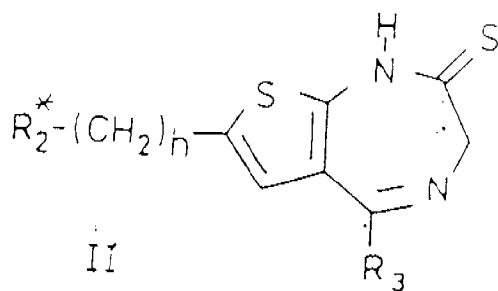
Taulukko 3

N:o	n	R ₃	R ₂ [*]	Sp.
10	2		-SO ₂ -NO	90-92°C
11	3		-O-C(=O)-CH ₃	Öljy
12	3		-O-C(=O)-CH ₃	Öljy
13	7	"	-O-C(=O)-CH ₃	Öljy
13a	0	"		Öljy
13b	1	"	CH(COOC ₂ H ₅) ₂	Öljy



Taulukko 4

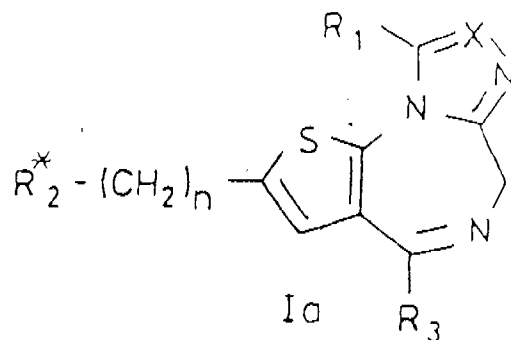
N:o	n	R ₃	R ₂ [*]	Sp.
14	2		$-\text{SO}_2-\text{N}$	>200°C
15	3		$-\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3$ $\parallel$ O	122-124°C
16	3		$-\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3$ $\parallel$ O	153-155°C
17	7	II	$-\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3$ $\parallel$ O	Öljy
17a	0	"		242-244°C
17b	1	"	$\text{CH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$	144-145°C
17c	1	"		> 200°C
17d	1	"	$-\text{CH}-\text{CH}_2$ $\mid \quad \mid$ OH OH	Öljy



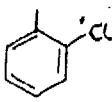
Taulukko 5

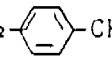
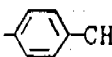
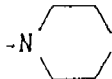
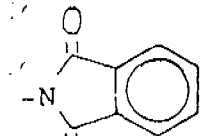
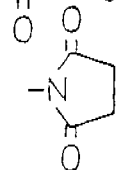
N:o	n	R ₃	R ₂ [*]	Sp.
18	2		-SO ₂ -N ₂ O ₂	215-218°C
19	3			170-172°C
20	3			184-185°C
21	7	"		132-135°C
21a	0	"		223-225°C
21b	1	"	-CH(COOC ₂ H ₅) ₂	158-160°C
21c	1	"		180°C

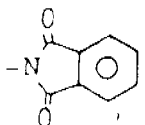
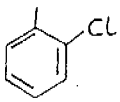
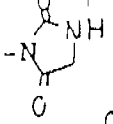
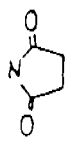
Jo kuvattujen esimerkkien kanssa analogisesti voidaan valmistaa esimerkiksi yleiskaavan I mukaiset yhdisteet:

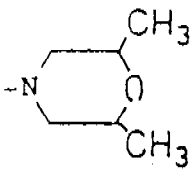
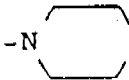
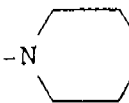
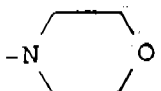
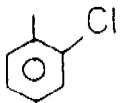


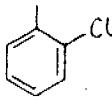
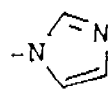
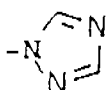
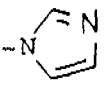
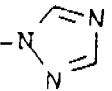
Taulukko 6

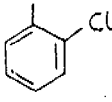
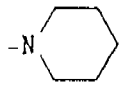
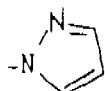
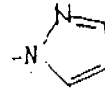
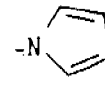
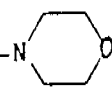
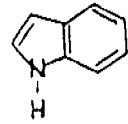
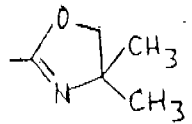
N:o	R ₁	R ₂ *	R ₃	X	n	Sp.
15	CH ₃	OH		N	7	Öljy
16	CH ₃	-Cl	"	N	3	142-144
17	CH ₃	-Cl	"	N	7	84-87
18	CH ₃	J	"	N	7	
19	CH ₃	-NH ₂	"	N	3	Öljy

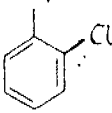
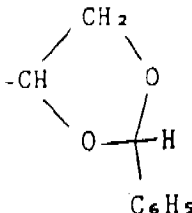
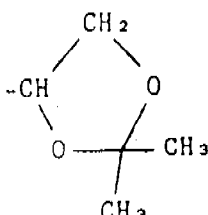
N:O.	R ₁	R ₂ [*]	R ₃	X	n	Sp. °C
20	CH ₃	-SO ₂ -N 	"	N	2	126-128
21	CH ₃	-O-SO ₂ -1-Pr	"	N	3	
22	CH ₃	-O-SO ₂ -  -CH ₃	"	N	3	Öljy
23	CH ₃	-O-SO ₂ -CH ₃	"	N	7	Öljy
24	CH ₃	-O-SO ₂ -  -CH ₃	"	N	7	Öljy
25	CH ₃	-O-CO-t-Bu	"	N	3	163-165
26	CH ₃	-O-CO-1-Pr	"	N	7	Öljy
27	CH ₃	-O-CO-t-Bu-	"	N	7	Öljy
28	CH ₃	-O-CO-NHCH ₃	"	N	7	Öljy
29	CH ₃	-N 	"	N	7	70-74 (HCl)
30	CH ₃	-N 	"	N	1	286-287
31	CH ₃	-N 	"	N	3	Öljy

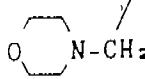
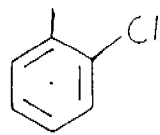
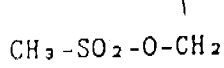
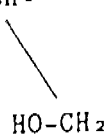
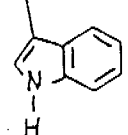
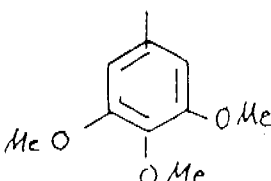
N:o	R ₁	R ₂ [*]	R ₃	X	n	Sp. °C
32	CH ₃			N	3	Öljy
33	CH ₃		"	N	7	Öljy
34	CH ₃		"	N	7	Öljy
35	CH ₃	-NH-CO-CH ₃	"	N	1	Haj.
36	CH ₃	-NH-CO-CH ₃	"	N	3	Öljy
37	CH ₃	-NH-CO-i-Pr	"	N	3	75-85
38	CH ₃	-NH-CO- 	"	N	3	105-115
39	CH ₃	-NH-CO-CH ₂ N(CH ₃) ₂	"	N	3	Öljy
40	CH ₃	-NH-SO ₂ -  -NH CO CH ₃	"	N	3	148-155
41	CH ₃	-NH-CO-i-Pr	"	N	7	Öljy
42	CH ₃	-NH-CO- 	"	N	7	105/haj.
43	CH ₃	-NH-CO-CH ₂ N(CH ₃) ₂	"	N	7	Öljy

N:O	R ₁	R ₂	R ₃	X	n	Sp. °C
44	CH ₃	-NH-SO ₂ -  -NH CO CH ₃		N	7	135/haj.
45	CH ₃	-N 	"	N	3	Öljy
46	CH ₃	-N 	"	N	3	86-90
47	CH ₃	"	"	N	7	Öljy
48	CH ₃	-N  N-CH ₃	"	N	3	Öljy
49	CH ₃	-N  N-CH ₃	"	N	7	Öljy
50	H	-O-CO-CH ₃	"	N	3	97-98
51	CH ₃	-O-CO-CH ₃		N	3	143-145
52	CH ₃	-OH	"	N	3	160-163
53	CH ₃	-O-SO ₂ -CH ₃	"	N	3	76-79
54	CH ₃	-N 	"	N	3	Öljy
55	OCH ₃	-O-CO-CH ₃		N	3	
56	CH ₃	-O-CO-CH ₃	"	CH	3	Öljy

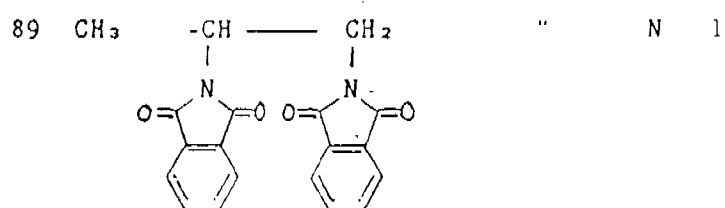
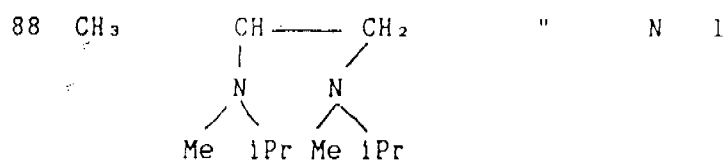
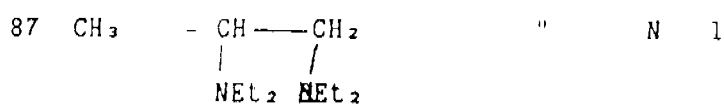
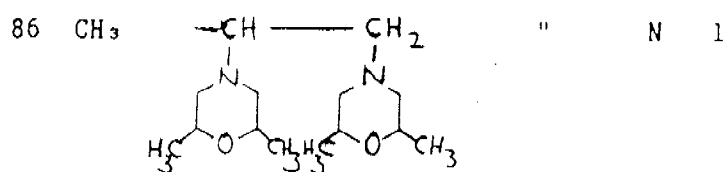
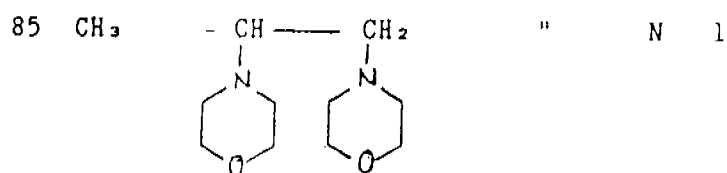
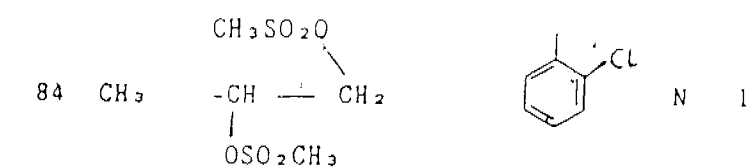
N:O	R ₁	R ₂	R ₃	X	n	Sp. °C
57	CH ₃	-OH		CH	7	
58	CH ₃	-O-CO-CH ₃	"	CH	7	Ölgy
59	CH ₃	-N(CH ₃) ₂	"	N	7	92-95°C (HCl)
60	CH ₃	-NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	"	N	7	55-60°C (HCl)
61	CH ₃		"	N	7	80-83°C (HCl)
62	CH ₃		"	N	7	85-87°C (HCl)
63	CH ₃		"	N	3	56-60°C
64	CH ₃		"	N	3	61-65°C
65	CH ₃	-N(CH ₃) ₂	"	N	3	Ölgy
66	CH ₃	-NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	"	N	3	60-65°C

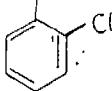
N:O	R ₁	R ₂	R ₃	X	n	Sp. °C
67	CH ₃	-NH-SO ₂ -  -NH ₂		N	3	
68	CH ₃	-NH-SO ₂ -  -NH ₂	II	N	7	
69	CH ₃	-N 	"	N	7	Öljy
70	OCH ₃	-OH	"	N	3	
71	CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	"	N	3	Öljy
72	CH ₃	-N 	"	N	3	Öljy
73	CH ₃	-N 	"	N	7	Öljy
74	CH ₃	-N 	"	N	7	Öljy
75	CH ₃	-NH(CH ₂) ₂ -N 	"	N	3	241
76	CH ₃	-NHCH ₂ - 	"	N	7	70-73
77	CH ₃	-NH(CH ₂) ₂ - 	"	N	7	amorfinen
78	CH ₃		"	N	0	174-176

N:O	R ₁	R ₂ [*]	R ₃	X	n	Sp. °C
79	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ -\text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$		N	1	112-114
80	CH ₃		"	N	1	
81	CH ₃		"	N	1	Ölgy
82	CH ₃	$\begin{array}{cc} -\text{CH} & - & \text{CH}_2 \\ & & \\ \text{OH} & & \text{OH} \end{array}$	"	N	1	Ölgy
83	CH ₃	$\begin{array}{cc} -\text{CH} & - & \text{CH}_2 \\ & & \\ \text{OAc} & & \text{OAc} \end{array}$	"	N	1	

N:O	R ₁	R ₂ [*]	R ₃	X	n	Sp. °C
83a	CH ₃	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}-$ 		N	1	134-138°
83b	CH ₃	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}-$ 	"	N	1	Ölgy
83c	CH ₃	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}-$ 	"	N	1	148-150°
83d	CH ₃	-OC ₆ H ₅	"	N	3	Ölgy
83e	CH ₃	-OCH ₃	"	N	3	Ölgy
83f	CH ₃	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ 	"	N	3	Ölgy
83g	CH ₃	-OAc		N	3	Ölgy

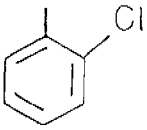
N:O R₁ R₂ R₃ X n Sp.^oC



N:O	R ₁	R ₂ *	R ₃	X	n	Sp. °C
90	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{---CH---CH}_2 \\ \quad \diagup \\ \text{NH}_2\text{NH}_2 \end{array}$		N	1	
91	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{---CH---CH}_2 \\ \quad \\ \text{NHAc} \quad \text{NHAc} \end{array}$	"	N	1	
92	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{---CH---CH}_2 \\ \quad \\ \text{OAc} \quad \text{N} \\ \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad \text{O} \end{array}$	"	N	1	
93	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{---CH---CH}_2 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{N} \\ \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad \text{O} \end{array}$	"	N	1	
94	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{---CH---CH}_2 \\ \quad \\ \text{N} \quad \text{OAc} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array}$	"	N	1	
95	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{---CH---CH}_2 \\ \quad \\ \text{N} \quad \text{OH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array}$	"	N	1	
96	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{---CH---CH}_2 \\ \quad \\ \text{OAc} \quad \text{NEt}_2 \end{array}$	"	N	1	
97	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{---CH---CH}_2 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{NEt}_2 \end{array}$	"	N	1	

Taulukko 8

Kaavan Ib mukaiset yhdisteet

N:o	R ₁	R ₂	Zn	R ₃	R°	R'	X	Y	Sp.
98	CH ₃	-OH	-(CH ₂) ₃ -		H	H	N	N	Öljy
99	CH ₃	-OAc	-(CH ₂) ₃ -	"	H	H	N	N	Öljy
100	CH ₃	-OAc	-(CH ₂) ₃ -	"	-Ac	H	N	N	Öljy

Seuraavassa on annettu esimerkkejä muutamista farmaseut-tisista seoksista, joissa on käytetty aktiivisena aines-osana yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä. Ellei nimenomaan ole toisin mainittu, osat ovat paino-osia.

1. Tabletit

Tabletit sisältävät seuraavia ainesosia:

Kaavan Ia/b mukainen tehoaine	0,020 osaa
Steariinihappo	0,010 osaa
Dekstroosi	<u>1,890 osaa</u>
yhteensä	1,920 osaa

Valmistus:

Aineet sekoitetaan keskenään tunnetulla tavalla ja seos puristetaan tableteiksi, joista kunkin paino on 1,92 g ja tehoainemäärä on 20 mg.

2. Voiteet

Voiteet koostuvat seuraavista ainesosista:

Kaavan Ia/b mukainen tehoaine	50 mg
Neribas-salva (kauppatav. Scherax)	ad 10 g

Valmistus:

Hierretään keskenään tehoaine ja 0,5 g voiteiden perus-ainetta ja loput perusaineesta sekoitetaan perinpohjaisesti 1,0 g:n erinä vähitellen voiteeksi. Saadaan 0,5-prosentti-nen voide. Tehoaineen jakautuminen perusaineeseen kontrol-loidaan optisesti mikroskoopilla.

3. Emulsiovoide

Koostumus:

Kaavan Ia/b mukainen tehoaine		50 mg
Neribas-salva (kauppatav. Scherax)	ad	10 g

Valmistus

Tehoaine ja 0,5 g emulsiovoiteen perusainetta hierretään keskenään ja loput perusaineesta työstitään vähitellen 1,0 g erinä survimen avulla. Saadaan 0,5-prosenttinen emulsiovoide. Tehoaineen jakautuminen perusaineeseen kontrolloidaan optisesti mikroskoopilla.

4. Ampulliliuos

Koostumus:

Kaavan Ia/b mukainen tehoaine		1,0 mg
Natriumkloridi		45,0 mg
Injektiotvesi	ad	5,0 ml

Valmistus:

Tehoaine liuotetaan veteen sopivassa pH-arvossa, mahdollisesti pH-arvossa 5 - 7 ja lisätään isotonisena aineena natriumkloridia. Saatu liuos suodatetaan pyrogeenittomaksi ja suodos täytetään aseptisissa olosuhteissa ampulleihin, jotka sen jälkeen steriloidaan ja sulatetaan kiinni. ampullit sisältävät 1 mg, 5 mg ja 1 mg tehoainetta.

5. Lääkepuikot

Jokainen puikko sisältää

Kaavan Ia/b mukainen tehoaine	1,0 osaa
Kaakaovoi (sp. 36-37°C)	1200,0 osaa
Karnaubavaha	5,0 osaa

Valmistus

Kakaovoi ja karnaubavaha sulatetaan yhdessä. 45°C:ssa lisätään tehoaine ja sekoitetaan, kunnes on muodostunut täydellinen dispersio. Seos kaadetaan vastaavan kokoisiin muotteihin ja puikot pakataan tarkoituksenmukaisella tavalla.

6. Inhalaatioliuokset

Koostumus:

a) Kaavan Ia/b mukainen tehoaine	500 mg
Na-EDTA	50 mg
Bentsalkoniumkloridi	25 mg
Natriumkloridi	880 mg
Tislattu vesi	ad 100 ml

Valmistus:

96-prosenttiseen vesimäärään liuotetaan kirkkaaksi peräkkäin Na-EDTA, bentsalkoniumkloridi, natriumkloridi ja tehoaine ja täytetään jäljelle jääneellä vedellä. Liuos täytetään 20 ml tiputuspulloihin. Yksi annos (20 tippaa, 1 ml) sisältää 5 mg tehoainetta.

b) Kaavan Ia/b mukainen tehoaine	500 mg
Natriumkloridi	820 mg
Tislattu vesi	ad 100 ml

Valmistus:

96 %:iin vesimäärästä liuotetaan peräkkäin tehoaine ja natriumkloridi, täytetään jäljelle jääneellä vesimäärällä ja liuos täytetään yhden annoksen säiliöön (4 ml).

Liuos sisältää 20 mg tehoainetta.

Taulukossa 9 on annettu valittujen yleiskaavan Ia/Ib mukaisten yhdisteiden NMR-spektrit.

Taulukko 9

Esimerkki 15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,23-7,62 (4H, m, aryyli-H); 6,36 (1H, s, tiofeeni-H); 4,92 (2H, s, CH_2 -7-rengas); 3,62 (2H, t, $J = 6$ Hz, OCH_2); 2,77 (2H, t, $J = 6$ Hz, CH_2 -tiofeeni); 2,72 (3H, s, triatsoli- CH_3), 2,07 (1H, s, leveä, OH); 1,17-1,89 (10H, m, $\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_5$ -).

Esimerkki 19

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,22-7,57 (4H, m, aryyli-H); 6,44 (1H, s, tiofeeni-H); 4,95 (2H, s, 7-rengas- CH_2); 2,85 (2H, t, $J = 6$ Hz, tiofeeni- CH_2); 2,80 (2H, t, $J = 6$ Hz, NCH_2); 2,71 (3H, s, triatsoli- CH_3); 2,44 (2H, s, leve, NH_2); 1,84 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{-CH}_2$ -).

Esimerkki 22

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,22-7,87 (8H, m, aryyli-H); 6,40 (1H, s, tiofeeni-H); 4,92 (2H, s, 7-rengas- CH_2); 4,06 (2H, t, $J = 6$ Hz, OCH_2); 2,87 (2H, t, $J = 6$ Hz, tiofeeni- CH_2); 2,67 (3H, s, triatsoli- CH_3); 2,44 (3H, s, aryyli- CH_3); 2,01 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -).

Esimerkki 23

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,23-7,58 (4H, m, aryyli-H); 6,37 (1H, s, tiofeeni-H); 4,93 (2H, s, 7-rengas- CH_2); 4,21 (2H, t, $J = 7$ Hz, OCH_2); 2,99 (3H, s, CH_3SO_2); 2,75 (2H,

t, $J = 7$ Hz, tiofeeni-CH₂); 2,70 (3H, s, triatsoli-CH₃); 1,14-1,98 (10H, m, OCH₂-(CH₂)₅).

Esimerkki 24

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm 7,22-7,84 (8H, m, aryyli-H); 6,36 (1H, s, tiofeeni-H); 4,93 (2H, s, 7-rengas-CH₂); 4,01 (2H, t, $J = 6$ Hz, OCH₂); 2,81 (2H, m, tiofeeni-CH₂); 2,71 (3H, s, triatsoli-CH₃); 2,49 (3H, s, aryyli-CH₃); 1,16-1,89 (10H, m, OCH₂-(CH₂)₅).

Esimerkki 26

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm 7,30-7,59 (4H, m, aryyli-H); 6,37 (1H, s, tiofeeni-H); 4,95 (2H, s, 7-rengas-CH₂); 4,06 (2H, t, $J = 6$ Hz, OCH₂-); 2,77 (2H, t, $J = 6$ Hz, tiofeeni-CH₂); 2,72 (3H, s, triatsoli-CH₃); 2,53 (1H, m, CH-C=O); 1,26-1,89 (10H, m, OCH₂-(CH₂)₅-); 1,28 (6H, d, $J = 5$ Hz, (CH₃)₂-CH-).

Esimerkki 27

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm 7,31-7,58 (4H, m, aryyli-H); 6,37 (1H, s, tiofeeni-H); 4,94 (2H, s, 7-rengas-CH₂); 4,04 (2H, t, $J = 6$ Hz, OCH₂); 2,71 (3H, s, triatsoli-CH₃); 2,77 (2H, t, $J = 7$ Hz, tiofeeni-CH₂); 1,23-1,93 (10H, m, OCH₂(CH₂)₅-); 1,20 (9H, s, C(CH₃)₃).

Esimerkki 28

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm 7,31-7,59 (4H, m, aryyli-H); 6,37 (1H, s, tiofeeni-H); 4,94 (2H, s, 7-rengas-CH₂); 4,69 (1H, s, leeä, NH); 4,04 (2H, t, $J = 7$ Hz, OCH₂); 2,78 (3H, d, $J = 6$ Hz, CH₃N); 2,76 (2H, t, $J = 7$ Hz, tiofeeni-CH₂); 2,71 (3H, s, triatsoli-CH₃); 1,20-1,85 (10H, m, OCH₂-(CH₂)₅-).

Esimerkki 31

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,30-7,61 (4H, m, aryyli-H); 6,44 (1H, s, tiofeeni-H); 4,94 (2H, s, 7-rengas- CH_2); 3,59 (2H, t, $J = 7$ Hz, N- CH_2); 2,81 (2H, t, $J = 7$ Hz, tiofeeni- CH_2); 2,71 (7H, s, sukkiini- CH_2CH_2 -, triatsoli- CH_3); 1,93 (2H, m, N- CH_2CH_2).

Esimerkki 32

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,62-7,95 (4H, m, ftalidi-aryyli-H); 7,28-7,56 (4H, m, aryyli-H); 6,43 (1H, s, tiofeeni-H); 4,87 (2H, s, 7-rengas- CH_2), 3,76 (2H, t, $J = 6$ Hz, N- CH_2); 2,86 (2H, t, $J = 6$ Hz, tiofeeni- CH_2), 2,70 (3H, s, triatsoli- CH_3); 2,06 (2H, m, N- CH_2CH_2 -).

Esimerkki 33

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,28-7,58 (4H, m, aryyli-H); 6,35 (1H, s, leveä, NH); 6,35 (1H, s, tiofeeni-H); 4,93 (2H, s, 7-rengas- CH_2); 3,92 (2H, s, imidatsolidioni- CH_2); 3,46 (2H, t, $J = 7$ Hz, N- CH_2); 2,75 (2H, t, $J = 7$ Hz, tiofeeni- CH_2); 2,71 (3H, s, triatsoli- CH_3); 1,13-1,86 (10H, m, N- CH_2 -(CH_2)₅).

Esimerkki 34

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,30-7,51 (4H, m, aryyli-H); 6,44 (1H, s, tiofeeni-H); 4,98 (2H, s, 7-rengas- CH_2); 3,51 (2H, t, $J = 6$ Hz, N- CH_2); 2,76 (2H, t, $J = 6$ Hz, tiofeeni- CH_2); 2,74 (3H, s, triatsoli- CH_3); 2,71 (4H, s, sukkiini- CH_2); 1,23-1,74 (10H, m, N- CH_2 -(CH_2)₅-).

Esimerkki 35

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,21-7,52 (4H, m, aryyli-H); 7,27

(1H, t, $J = 6$ Hz, NH); 6,54 (1H, s, tiofeeni-H); 4,84 (2H, s, 7-rengas-CH₂); 4,47 (2H, d, $J = 6$ Hz, N-CH₂); 2,66 (3H, s, triatsoli-CH₃); 2,00 (3H, s, CH₃-C=O).

Esimerkki 36

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm 7,33-7,57 (4H, m, aryyli-H); 6,54 (1H, t, $J = 6$ Hz, NH); 6,46 (1H, s, tiofeeni-H); 4,96 (2H, s, 7-rengas-CH₂); 3,32 (2H, q, $J = 6$ Hz, NH-CH₂); 2,83 (2H, t, $J = 6$ Hz, tiofeeni-CH₂); 2,71 (3H, s, triatsoli-CH₃); 1,98 (3H, s, CH₃-CO); 1,88 (2H, m, N-CH₂-CH₂-).

Esimerkki 39

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm 7,03-7,62 (5H, m, aryyli-H ja NH); 6,40 (1H, s, tiofeeni-H); 4,93 (2H, s, 7-rengas-CH₂); 3,33 (2H, q, $J = 6,5$ Hz, CH₂-NH); 2,94 (2H, s, CH₂C=O); 2,82 (2H, m, CH₂-tiofeeni); 2,70 (3H, s, triatsoli-CH₃); 2,27 (6H, s, N-(CH₃)₂); 1,89 (2H, m, N-CH₂-CH₂-).

Esimerkki 41

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm 7,25-7,60 (4H, m, aryyli-H); 6,37 (1H, s, tiofeeni-H); 5,64 (1H, s, leveä, NH); 4,94 (2H, s, 7-rengas-CH₂); 3,23 (2H, m, N-CH₂); 2,76 (2H, t, $J = 6$ Hz, tiofeeni-CH₂); 2,71 (3H, s, triatsoli-CH₃); 2,33 (1H, m, CH-C=O); 1,21-1,87 (10H, m, N-CH₂-(CH₂)₅); 1,16 (6H, d, $J = 8$ Hz, (CH₃)₂-C).

Esimerkki 43

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm 7,45-7,60 (4H, m, aryyli-H); 7,17 (1H, s, leveä, NH); 6,34 (1H, s, tiofeeni-H); 4,93 (2H, s, 7-rengas-CH₂); 3,27 (2H, q, $J = 6,5$ Hz, CH₂NH); 2,94

(2H, s, $\text{CH}_2\text{C=O}$); 2,71 (3H, s, triatsoli- CH_3); 2,71 (2H, m, CH_2 -tiofeeni); 2,28 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 1,21-1,88 (10H, m, $(\text{CH}_2)_5$).

Esimerkki 45

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm 7,24-7,58 (4H, m, aryyli-H); 6,38 (1H, s, tiofeeni-H); 4,93 (2H, s, 7-rengas- CH_2); 2,79 (2H, t, $J = 8$ Hz, N-CH_2); 2,69 (3H, s, triatsoli- CH_3); 1,24-2,49 (14H, m, piperidiini- CH_2 , tiofeeni- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$).

Esimerkki 47

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm 7,19-7,59 (4H, m, aryyli-H); 6,36 (1H, s, tiofeeni-H); 4,93 (2H, s, 7-rengas- CH_2); 3,68 (2H, m, 2,6-morfoliini-CH-); 2,71 (3H, s, triatsoli- CH_3); 1,16, 1,23 (6H, 2d, $J = 6$ Hz, 2,6-morfoliini- CH_3); 1,01-2,91 (18H, m, morfoliini- $\text{NCH}_2/\text{N-}(\text{CH}_2)_7$).

Esimerkki 48

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm 7,24-7,56 (4H, m, aryyli-H); 6,38 (1H, s, tiofeeni-H); 4,92 (2H, s, 7-rengas- CH_2); 2,80 (2H, t, $J = 7$ Hz, N-CH_2); 2,70 (3H, s, triatsoli- CH_3); 2,42 (8H, s, piperatsiini- CH_2); 2,37 (2H, t, $J = 7$ Hz, tiofeeni- CH_2); 2,27 (3H, s, N-CH_3), 1,86 (2H, m, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$).

Esimerkki 49

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm 7,24-7,59 (4H, m, aryyli-H); 6,36 (1H, s, tiofeeni-H); 4,93 (2H, s, 7-rengas- CH_2); 2,74 (2H, t, $J=7$ Hz), N-CH_2); 2,71 (3H, s, triatsoli- CH_3); 2,44 (8H, s, piperatsiini- CH_2); 2,28 (2H, t, $J = 7$ Hz, tiofeeni- CH_2); 2,27 (3H, s, N-CH_3); 1,08-1,88 (10H, m, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2)_5$).

Esimerkki 54

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,20-7,73 (5H, m, aryyli-H); 6,64 (1H, s, tiofeeni-H); 4,87 (2H, s, 7-rengas- CH_2); 3,71 (4H, m, morfoliini- OCH_2); 2,89 (2H, t, $J = 7$ Hz, N-CH_2); 2,69 (3H, s, triatsoli- CH_3); 2,21-2,57 (6H, m, morfoliini- N-CH_2 /tiofeeni- CH_2); 1,90 (2H, m, N-CH_2 - CH_2 -).

Esimerkki 56

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ 7,21 - 7,62 (m, 4H, aryyli-H); 6,92 (qu, $J < 1$ Hz, CH=); 6,41 (s, 1H, tiofeeni-H); 4,81 (s, 2H, CH_2 -7-rengas); 4,12 (t, $J = 7$ Hz, 2H, OCH_2); 2,86 (6, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2 -tiofeeni); 2,45 (d, $J < 1$ Hz, 3H, CH_3 -imdiatsoli); 2,05 (s, 3H, CH_3 - C=O); 2,00 (m, 2H, OCH_2CH_2).

Esimerkki 58

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ 7,21 - 7,60 (m, 4H, aryyli-H); 6,91 (qu, $J < 1$ Hz, 1H, CH=); 6,35 (s, 1 H, tiofeeni-H); 4,79 (s, 2H, CH_2 -7-rengas); 4,06 (t, $J = 7$ Hz, 2H, OCH_2); 2,76 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2 -tiofeeni); 2,46 (d, $J = < 1$ Hz, 3H, CH_3 -imidatsoli); 2,05 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=O}$); 1,15 - 1,91 (m, 10H, OCH_2 -(CH_2) $_5$ -).

Esimerkki 65

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,21 - 7,64 (m, 4H, aryyli-H); 6,43 (s, 1H, tiofeeni-H); 4,97 (s, 2H, CH_2 -7-rengas); 2,84 (t, $J = 8$ Hz, 2H, CH_2 -tiofeeni); 2,30 (t, $J = 8$ Hz, 2H, N-CH_2); 2,72 (s, 3H, CH_3 -triatsoli); 2,22 (s, 6H, $\text{N-(CH}_3)_2$), 1,81 (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2$).

Esimerkki 69

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,22-7,58 (4H, m, aryyli-H); 6,36 (1H, s, tiofeeni-H); 4,93 (2H, s, 7-rengas- CH_2); 2,74 (2H, t, $J = 7$ Hz, N- CH_2); 2,71 (3H, s, triatsoli- CH_3); 2,09-2,51 (6H, m, piperidiini- CH_2 tiofeeni- CH_2); 1,12-1,83 (16H, m, piperidiini $\text{CH}_2/\text{N-CH}_2-(\text{CH}_2)_3$).

Esimerkki 71

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,21 - 7,60 (m, 4H, aryyli-H), 6,39 (s, 1H, tiofeeni H); 4,93 (s, 2H, CH_2 -7-rengas); 2,79 (t, $J = 8$ Hz, 2H, CH_2 -tiofeeni); 2,69 (s, 3H, CH_3 -triatsoli); 2,52 (qu, $J = 7$ Hz, 4H, N- (CH_2CH_2)); 2,54 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2 -tiofeeni); 1,83 (m, 2H, N- CH_2CH_2); 0,98 (t, $J = 8$ Hz, 6H, N- CH_2CH_3).

Esimerkki 72

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,22 - 7,63 (m, 6H, aryyli-H, pyratsoli H 3/5); 6,38 (s, 1H, tiofeeni-H); 6,22 (t, $J = 2$ Hz, 1H, pyratsoli H 4); 4,94 (s, 2H, CH_2 -7-rengas); 4,17 (t, $J = 6$ Hz, 2H, N- CH_2); 2,78 (t, $J = 6$ Hz, 2H, CH_2 -tiofeeni); 2,71 (s, 3H, CH_3 -triatsoli); 2,26 (m, 2H, N CH_2CH_2 -).

Esimerkki 73

$^1\text{H-NMR}$ (DCl_3): δ 7,22 - 7,66 (m, 6H, aryyli-H, pyratsoli H 3/5); 6,39 (s, 1H, tiofeeni-H); 6,25 (t, $J = 2$ Hz, 1H, pyratsoli-H4); 4,97 (s, 2H, CH_2 -7-rengas); 4,15 (t, $J = 7$ Hz, 2H, N- CH_2); 2,78 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2 -tiofeeni); 2,72 (s, 3H, CH_3 triatsoli); 1,08 - 2,05 (m, 10H, N- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5$ -).

Esimerkki 74

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,29 - 7,62 (m, 4H, aryyli-H); 6,67 (t, $J = 2$ Hz, 2H, pyrroli-H 2/5); 6,39 (s, 1H, tiofenyyli-H); 6,16 (t, $J = 2$ Hz, 2H, pyrroli-H/3/4); 4,98 (s, 2H, CH_2 -7-rengas); 3,91 (t, $J = 7$ Hz, 2H, N-CH_2); 2,72 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2 -tiofeeni); 2,72 (s, 3H, CH_3 -triatsoli); 1,07 - 2,06 (m, 10 H, $\text{N-CH}_2(\text{CH}_2)_5$);

Esimerkki 77

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,32 (s, 1H, NH-indoli); 7,00 - 7,76 (m, 9H, aryyli-H, indoli-H); 6,35 (s, 1H, tiofeeni-H); 4,93 (s, 2H, CH_2 -7-rengas); 3,09 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,68 (s, 3H, CH_3 triatsoli); 2,45 - 2,94 (m, 4H, tiofeeni $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N-}$), 1,07 - 1,92 (m, 11H, $\text{N-CH}_2(\text{CH}_2)_5$ -, NH).

Esimerkki 83b

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,03 - 7,62 (9H, m, aryyli-H); 6,46 (^1H , s, (tiofeeni-H); 5,00, 4,87 (2H, AB-systeemi, JAB = 15 Hz, CH_2 -rengas); 4,10 (2H, m, OCH_2); 2,93 (3H, s, CH_3SO_2); 2,70 (3H, s, CH_3 triatsoli); 2,81 (4H, m, CH_2 aryyli, CH_2 tiofeeni); 2,35 (^1H , m, -CH-).

Esimerkki 83d

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,67 - 7,60 (9H, m, aryyli-H); 6,42 (1H, s, tiofeeni-H); 4,91 (2H, s, CH_2 -7-rengas); 3,98 (2H, t, $J = 6$ Hz, OCH_2); 2,98 (2H, t, $J = 6$ Hz, CH_2 -tiofeeni); 2,65 (3H, s, CH_3 -triatsoli); 2,11 (2H, m, $=\text{CH}_2\text{CH}_2$ -).

Esimerkki 83e

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,27 - 7,58 (4H, m, aryyli-H); 6,41 (1H, s, tiofeeni-H); 4,95 (2H, s, CH_2 -7-rengas); 3,39

Esimerkki 83f

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ 8,31 (1 H, s, leveä, NH); 6,95 - 7,70 (9H, m, aryyli-indolyyli-H); 6,32 (1H, s, tiofeeni-H); 4,90 (2H, s, CH_2 -7-rengas); 2,95 (4H, s, NHCH_2CH_2); 2,66 (3H, s, CH_3 -triatsoli); 2,52 - 2,92 (4H, m, NHCH_2 , CH_2 -tiofeeni); 1,82 (2H, m, $\text{NH-CH}_2\text{CH}_2$).

Esimerkki 83g

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ 6,25 (2H, s, 2-aryyli-H); 6,78 (1H, s, tiofeeni-H); 4,85 (2H, s, CH_2 -7-rengas); 4,16 (2H, t, $J = 6$ Hz, OCH_2); 3,86; 3,89 (9H, 2s, OCH_3); 2,95 (2H, t, $J = 6$ Hz, CH_2 -tiofeeni); 2,72 (3H, s, CH_3 -triatsoli); 2,07 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C=O}$); 2,06 (2H, m, OCH_2CH_2 -).

Taulukossa 10 on annettu valittujen välituotteiden NMR-spektrit.

Esimerkki 98

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,15-7,59 (4H, m, aryyli-H); 6,14 (1H, s, tiofeeni-H); 5,60 (s, 1H, CH-N); 4,14 (s, 2H, CH_2 -7-rengas), 3,67 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H, OCH_2); 2,80 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H, CH_2 -tiofeeni), 2,70 (s, 3H, CH_3 triatsoli), 1,58 - 2,24 (m, 4H, OCH_2CH_2 , NH, OH).

Esimerkki 99

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,16 - 7,58 (m, 4H. aryyli-H), 6,14 (s, 1H, tiofeeni-H), 5,61 (s, 1H, CH-N), 4,14 (s, 2H, CH_2 -7-rengas), 4,08 (t, $J=7\text{Hz}$, OCH_2), 2,80 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H, CH_2 -tiofeeni), 2,71 (s, 3H, CH_3 -triatsoli), 2,14 (s, leveä, 1H, NH), 2,03 (s, 3H, CH_3CO), 1,96 (m, 2H, OCH_2CH_2).

Esimerkki 100

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,00 - 7,52 (m, 4H, aryyli-H), 7,07 (s, 1H- tiofeeni-H), 6,56 (2, 1H, CH-N), 4,93/4,70 (AB-systeemi, $J_{\text{AB}}=15\text{Hz}$, 2H, CH_2 -7-rengas), 4,12 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H, OCH_2), 2,87 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H, tiofeeni- CH_2), 2,61 (s, 3H, CH_3 -triatsoli); 2,28 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO N}$), 2,07 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO O}$), 1,98 (m, 2H, OCH_2CH_2).

Taulukko 10Yhdiste n:o 1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,29-7,54 (4H, m, aryyli-H); 7,10 (2H, s, leveä, NH_2); 6,17 (1H, s, tiofeeni-H); 3,75 (4H, m, morfoliini- OCH_2); 3,24 (4H, m, orfoliini-N- CH_2); 3,06 (4H, s, $\text{SO}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$).

Yhdiste n:o 3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,33-7,78 (5H, m, aryyli-H); 6,97 (2H, s, leveä, NH_2); 6,56 (1H, s, tiofeeni-H); 4,09 (2H, t, $J = 6 \text{ Hz}$, OCH_2); 2,66 (2H, t, $J = 7 \text{ Hz}$, tiofeeni- CH_2); 2,04 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C=O}$); 1,89 (2H, m, $-\text{O-CH}_2\text{CH}_2-$).

Yhdiste n:o 5

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,24-7,49 (4H, m, aryyli-H); 7,07 (2H, s, leveä, NH_2); 6,09 (1H, s, tiofeeni-H); 4,05 (2H, t, $J = 7 \text{ Hz}$, OCH_2); 2,49 (2H, t, $J = 7 \text{ Hz}$, tiofeeni- CH_2); 2,05 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C=O}$); 1,08-1,83 (10H, m, $\text{OCH}_2\text{-(CH}_2)_5$).

Yhdiste n:o 5a

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ 6,93 (s, 2H, aryyli-H); 6,64 (s, 1H, tiofeeni-H); 3,91; 3,92 (2 s, 9H, 3 OCH_3);

3,71 (t, $J = 7$ Hz, 2H, OCH_2); 2,72 (t, $J = 7$ Hz, 2H, tiofeeni- CH_2); 1,85 (m, 2H, OCH_2CH_2); NH_2 ja OH voimakkaasti levinneet!

Yhdiste 5b

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ 6,89 (s, 2H, aryyli-H); 6,59 (s, 1H, tiofeeni-H); 4,09 (t, $J = 7$ Hz, 2H, OCH_2); 3,90, 3,89 (2s, 9H, 3- OCH_3); 2,66 (t, $J = 7$ Hz, 2H, tiofeeni- CH_2); 2,03 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$); 1,88 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{-CH}_2$); NH_2 voimakkaasti levinneet!

Yhdiste 5c

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,19 - 7,52 (m, 4H, aryyli-H), 7,07 (s, leveä, 2H, NH_2), 6,18 (s, 1H, tiofeeni-H), 3,16 - 3,96 (m, 3H, $\text{OCH}_2\text{-CH}$), 2,67 (d, $J=6\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-tiofeeni}$), 2,51 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H, CHOH), 2,19 (t, $J=4\text{Hz}$, 1H, CH_2OH).

Yhdiste 5d

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 7,09 - 7,67 (m, 9H, aryyli-H), 6,97 (s, leveä, 2H, NH_2), 6,19 (t, $J<1\text{Hz}$, 1H, tiofeeni-H), 5,93, 5,79 (2s, 1H, O-CH-O), 3,56 - 4,53 (m, 3H, OCH_2CH), 2,88 (dd, $J=6\text{Hz}$, $<1\text{Hz}$, 2H, tiofeeni- CH_2).

Yhdiste n:o 6

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 12,60 (1H, s, leve-, NH); 7,24-7,61 (4H, m, aryyli-H); 6,53 (1H, s, tiofeeni-H); 4,13 (2H, s, CH_2Br); 3,68 (4H, m, morfoliini- OCH_2); 3,23 (4H, m, morfoliini- N-CH_2); 3,17 (4H, s, $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$).

Yhdiste n:o 7

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 12,70 (1H, s, leveä, NH); 7,34 - 7,62 (5H, m, aryyli-H); 6,84 (1H, s, tiofeeni-H); 4,11 (2H, s, CH_2Br); 4,11 (2H, t, $J = 7$ Hz, OCH_2); 2,82 (2H, t, $J = 7$ Hz, tiofeeni- CH_2 -); 2,04 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C=O}$); 1,98 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$).

Yhdiste n:o 8

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 12,66 (1H, s, leveä, NH); 7,33 - 7,61 (4H, m, aryyli-H); 6,46 (1H, s, tiofeeni-H); 4,14 (2H, s, CH_2Br); 4,08 (2H, t, $J = 7$ Hz, OCH_2); 2,78 (2H, t, $J = 7$ Hz, tiofeeni- CH_2); 2,03 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C=O}$); 1,93 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{-CH}_2$ -).

Yhdiste n:o 9

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 12,64 (1H, s, leveä, NH); 7,31 - 7,44 (4H, m, aryyli-H); 6,41 (1H, s, tiofeeni-H); 4,14 (2H, s, CH_2Br); 4,05 (2H, t, $J = 6$ Hz, OCH_2); 2,68 (2H, t, $J = 6$ Hz, tiofeeni- CH_2); 2,04 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C=O}$); 1,02-1,83 (10H, m, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_5$ -).

Yhdiste n:o 9 d

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 12,56 (1H, s, NH); 7,18 - 7,56 (4H, m, aryyli-H); 6,48 (1H, s, tiofeeni-H); 4,11 (2H, s, CH_2Br); 3,45-4,47 (3H, m, $\text{OCH}_2\text{-CHO}$); 2,90 (2H, d, $J = 6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-tiofeeni}$); 1,40; 1,31 (6H, 2 s, 2CH_3).

Yhdiste n:o 11

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm 13,10 (1H, s, leveä, NH-C=O); 7,30-7,86 (5H, m, aryyli-H); 6,80 (1H, s, tiofeeni-H); 4,11 (2H, t, $J = 7$ Hz, OCH_2); 3,64 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C=O}$);

2,81 (2H, t, $J = 7$ Hz, tiofeeni-CH₂); 2,04 (3H, s, CH₃C=O); 2,00 (2H, m, OCH₂CH₂-); 1,73 (2H, s, leveä, NH₂).

Yhdiste n:o 12

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm 12,24 (1H, s, leveä, NH); 7,25-7,56 (4H, m, aryyli-H); 6,41 (1H, s, tiofeeni-H); 4,07 (2H, t, $J = 6$ Hz, OCH₂); 3,67 (2H, s, CH₂C=O); 2,74 (2H, t, $J = 6$ Hz, tiofeeni-CH₂); 2,00 (3H, s, CH₃C=O); 1,92 (2H, m, OCH₂CH₂-); 1,78 (2H, s, leveä, NH₂).

Yhdiste n:o 13

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm 13,60 (1H, s, leveä, NH); 7,16-7,54 (4H, m, aryyli-H); 6,38 (1H, s, tiofeeni-H); 4,04 (2H, t, $J = 6$ Hz, OCH₂); 3,66 (2H, s, CH₂-C=O); 2,65 (2H, t, $J = 6$ Hz, tiofeeni-CH₂); 1,87 (2H, s, leveä, NH₂); 2,04 (3H, s, CH₃C=O); 1,23-1,72 (10H, m, OCH₂-(CH₂)₅-).

Yhdiste n:o 14

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,29 (1H, s, leveä, NH); 7,29-7,56 (4H, m, aryyli-H); 6,31 (1H, s, tiofeeni-H); 4,48 (2H, s, 7-rengas-CH₂); 3,75 (4H, m, morfoliini-OCH₂); 3,23 (4H, m, morfoliini-N-CH₂); 3,14 (4H, s, -SO₂-CH₂-CH₂).

Yhdiste n:o 17

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm 10,03 (1H, s, leveä, NH); 7,17-7,56 (4H, m, aryyli-H); 6,16 (1H, s, tiofeeni-H); 4,47 (2H, s, 7-rengas-CH₂); 4,02 (2H, t, $J = 6$ Hz, OCH₂); 2,62 (2H, t, $J = 6$ Hz, tiofeeni-CH₂); 2,02 (3H, s, CH₃-C=O); 1,03-1,82 (10H, m, OCH₂-(CH₂)₅).

Yhdiste n:o 17 c

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ 9,33 (1H, s, leveä, NH); 7,18 - 7,56 (4H, m, aryyli-H); 6,25 (1H, s, tiofeeni-H); 4,46 (2H, s, CH_2 -7-rengas); 3,45 - 4,37 (3H, m, OCH_2 -CH-O); 2,88 (2H, d, $J = 6$ Hz), CH_2 -tiofeeni); 1,40; 1,32 (6H, 2 s, 2CH_3).

Yhdiste n:o 17 d

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ 1 : 1): δ 7,42 (4H, s, aryyli-H); 6,29 (1H, s, tiofeeni-H); 4,35 (2H, s, CH_2 -7-rengas); 3,53 - 3,87 (1H, m, CH-O); 3,45 (2H, d, $J = 5$ Hz, OCH_2); 2,52 (2H, m, CH_2 -tiofeeni); NH, OH on liuottimen sokea piikki.

Esimerkki 81

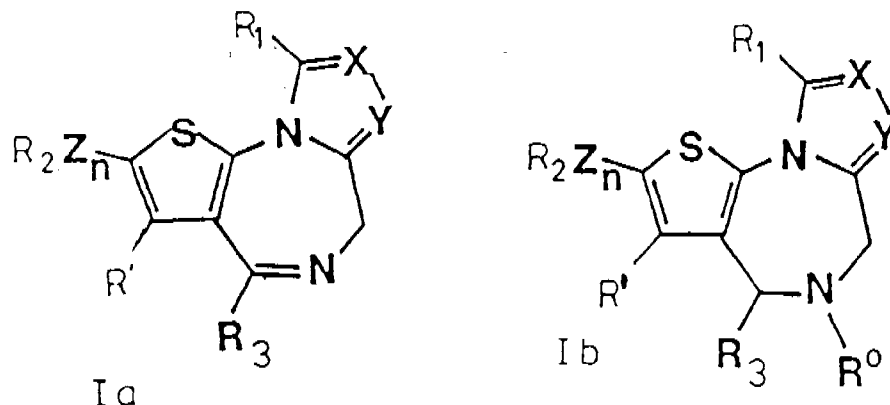
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,26 - 7,67 (4H, m, aryyli-H), 6,47 (1H, s, tiofeeni-H), 4,96 (2H, s, CH_2 -7-rengas); 4,35 (1H, m, Ahx-systeemin s-osa), 4,98, 3,63 (2H, m, Abx-systeemin ab-osa, OCH_2), 3,02 (2H, d, $J = 7$ Hz, CH_2 -tiofeeni), 2,72 (3H, s, CH_3 -triatsoli), 1,43, 1,37 (6H, 2 s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

Esimerkki 82

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,11 - 7,71 (4H, m, aryyli-H), 6,46 (1H, s, tiofeeni-H), 4,88 (2H, s, CH_2 -7-rengas, 4,10 (2H, s, leveä, 2 OH), 3,35 - 4,07 (3H, m, abx-systeemi, OCH_2 -CH-O), 2,92 (2H, d, $J = 5$ Hz, CH_2 -tiofeeni), 2,65 (3H, s, CH_3 -triatsoli).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa farmakologisesti vaikuttavia tieno-1,4-diatsepiineja, joiden yleiskaava on



joissa

R_1 on vety, haarautunut tai haarautumaton 1 - 4 hiiliatominen alkyyliryhmä, joka mahdollisesti voi olla substituoitu hydroksilla tai halogeenilla, syklopropyyli-ryhmä, haarautunut tai haarautumaton 1 - 4 hiiliatominen alkoksiryhmä, parhaiten metoksi, halogeeni, parhaiten kloori tai bromi; kun $n > 0$

R_2 on halogeeni, hydroksi

$$\begin{array}{c} R_4 \\ \diagdown \\ N- \\ \diagup \\ R_5 \end{array}$$

jossa R_4 ja R_5 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat vety, haarautunut tai haarautumaton 1 - 10 hiiliatominen alkyyl-, alkenyyli- tai alkinyyliryhmä, joka mahdollisesti voi olla substituoitu halogeenilla, hydroksilla tai C-liittyneellä 5-, 6- tai 7-jäsenisellä heterosyklillä, jolloin hiiliketjut voivat olla typen, haptien tai rikin katkaisemia, haarautunut tai haarautumaton 1 - 6 hiiliatominen alkyyl-karboonyliryhmä, mahdollisesti substituoituna hydroksilla tai halogeenilla, parhaiten kloorilla, tai substituoituna mahdollisesti kerran tai kaksi kertaa haarautuneella tai haarautumattomalla 1 - 6 hiiliatomisella alkyyliryhmällä substituoitulla aminoryhmällä, jolloin alkyyliryhmä voi olla substituoitu halogeenilla tai hydroksilla, mahdollisesti substituoituna

aryylikarbonyyliryhmä, parhaiten fenyylikarbonyyli, mahdollisesti substituoitu aryylisulfonyyliryhmä, parhaiten fenyylisulfonyyli tai tolyylisulfonyyli, 1 - 4 hiiliatominen alkyyli-sulfonyyliryhmä, tai

R₄ ja R₅ muodostavat yhdessä typpiätoimin kanssa tyydytetyn tai tyydyttymättömän, mahdollisesti kerran tai useamman kerran haarautuneella tai haarautumattomalla 1 - 4 hiiliatomisella alkyyli-ryhmällä substituoitun 5-, 6- tai 7-renkaan, joka muina heteroamineina voi vielä sisältää typpeä, happea tai rikkiä, jolloin jokainen muu typpiätoimi voi mahdollisesti voi substituoitu haarautuneella tai haarautumattomalla 1 - 4 hiiliatomisella alkyyli-ryhmällä, parhaiten metyyllillä;

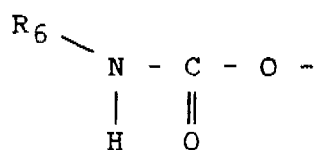
R₂ on aryylisulfonyylioksi-ryhmä, parhaiten tolyylisulfonyylioksi tai fenyylisulfonyylioksi, mahdollisesti substituoituna kerran tai useamman kerran haarautuneilla tai haarautumattomilla 1 - 4 hiiliatomisilla alkyyli- ja/tai alkoksi-ryhmillä;

R₂ on haarautunut tai haarautumaton 1 - 4 hiiliatominen alkyyli-sulfonyylioksi-ryhmä;

R₂ on aryylikarbonyylioksi-ryhmä, parhaiten fenyylikarbonyylioksi, mahdollisesti substituoituna kerran tai useamman kerran haarautuneilla tai haarautumattomilla 1 - 4 hiiliatomisilla alkyyli- ja/tai alkoksi-ryhmillä;

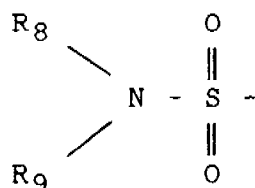
R₂ on haarautunut tai haarautumaton 1 - 12 alkyylikarbonyylioksi-ryhmä, jolloin alkyyli-ryhmät voivat olla typen, hapen tai rikin katkaisemia;

R₂ on



jolloin R₆ on haarautunut tai haarautumaton 1 - 4 hiiliatominen alkyyli-, alkenyyli- tai alkinyyli-ryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla, mahdollisesti kerran tai useamman kerran haarautuneilla tai haarautumattomilla 1 - 4 hiiliatomisilla alkyyli- ja/tai alkoksi-ryhmillä substituoitu aryyli-ryhmä,

R_2 on



jolloin R_8 ja R_9 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, on haarautunut tai haarautumaton, 1 - 4 hiiliatominen alkyyliryhmä, tai

R_8 ja R_9 yhdessä typpiä atomin kanssa ovat mahdollisesti yhden tai useamman kerran haarautuneilla tai haarautumattomilla 1 - 4 hiiliatomisilla alkyyliryhmillä substituoitu 5-, 6- tai 7-rengas, joka voi sisältää muina heteroatomeina typpeä, happea tai rikkiä, jolloin jokainen muu typpiä atomi on substituoitu 1 - 4 hiiliatomisella alkyyliryhmällä, parhaiten metyyllillä;

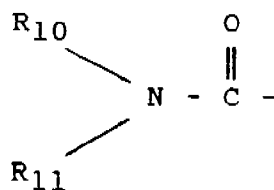
R_2 on haarautunut tai haarautumaton 1 - 4 hiiliatominen alkoksiryhmä, aryylioksiryhmä, parhaiten fenyylioksi tai substituoitu fenyylioksi;

R_2 on imidoryhmä; dioksolaani, substituoitu dioksolaani; kun on suurempi tai yhtä suuri kuin 0;

R_2 on $-CH=O$, syano;

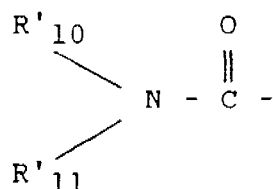
R_2 on aryylioksidikarbonyyliryhmä, parhaiten fenyylioksidikarbonyyli;

R_2 on ryhmä, jonka yleiskaava on



jossa R_{10} ja R_{11} , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat vety, fenyyli, substituoitu fenyyli, haarautunut tai haarautumaton 1 - 10 hiiliatominen alkyyli-, alkenyyli- tai alkinyyli-ryhmä, joka mahdollisesti voi olla substituoitu halogeenilla, hydroksilla, nitrolla, aminolla, substituoitulla

aminolla, tai kun R_{10} = vety tai alkyyli ja $Y = C-R_1$ tai Y on tyyppi ja X on C-alkyyli, R_{11} voi olla substituoitu esterifunktiolla tai yleiskaavan

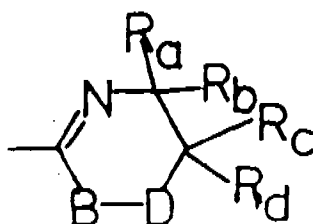


mukaisella happoamidilla, jossa R'_{10} ja R'_{11} tarkoittavat samaa kuin R_{10} ja R_{11} lukuunottamatta happoamia,

R_{10} tai R_{11} on mahdollisesti kerran tai useamman kerran haarautuneella tai haarautumattomalla 1 - 4 hiiliatomisella alkyyllillä substituoitu, tyydytetty tai tyydyttymätön, hiiliatomien kautta sitoutunut 5-, 6- tai 7-jäseninen heterosyklinen rengas,

R_{10} ja R_{11} yhdessä typpiätomin kanssa ovat tyydytetty tai tyydyttymätön, mahdollisesti kerran tai useamman kerran haarautuneilla tai haarautumattomilla 1 - 4 hiiliatomisilla alkyyli-ryhmillä substituoitu 5-, 6- tai 7-rengas, joka voi sisältää muina heteroatomeina typpeä, happea tai rikkiä, jolloin jokainen muu typpiäтоми voi olla substituoitu haarautuneella tai haarautumattomalla 1 - 4 hiiliatomisella alkyyli-ryhmällä, parhaiten metyyllillä,

R_2 on ryhmä, jonka yleiskaava on



jossa

B on happi, rikki, NH tai NC_1-C_6 -alkyyli,

D on ryhmä (C Re Rf)_n, jolloin n voi olla 0 - 3, Ra on vety, mahdollisesti hydroksi- tai aminoryhmällä substituoitu 1 - 6 hiiliatominen alkyyli, C₁-C₄-alkoksikarbonyyli, dialkyyliaminokarbonyyli;

Rb, Rc, Rd, Re, Rf ovat vety, mahdollisesti hydroksi- tai aminoryhmällä substituoitu 1 - 6 hiiliatominen alkyyli, tai fenyyli;

R₃ on fenyyli, jolloin fenyylirengas voi olla kerran tai useamman kerran substituoitu, parhaiten 2-asemassa, metyyllillä, halogeenilla, nitrolla, alkoksilla, ja/tai trifluorimetyyllillä, pyridyyli;

R⁰ on vety, alkyyli- tai asyyli-ryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia;

R' on vety, fenyyli, substituoitu fenyyli tai 1 - 4 hiiliatominen haarautunut tai haarautumaton alkyyli-ryhmä;

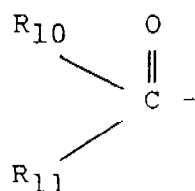
X, Y ovat toisistaan riippumatta C-R₁ tai N, mutta eivät kuitenkaan samanaikaisesti kumpikin C-R₁, tai Y on ryhmä -C-COOR*, jossa R* = alkyyli tai vety ja X = typpi;

Z on haarautunut tai haarautumaton n-hiiliatominen alkyyli- tai alkenyyli-ryhmä, jolloin Z voi mahdollisesti lisäksi olla substituoitu aryyllillä, tai kaksi kertaa ryhmällä R₂, jolloin R₂ voi olla samanlainen tai erilainen; ja

n on jokin luvuista 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ta 10;

rasemaatteinaan, enantiomeereinaan, diastereomeereinaan tai niiden seoksina; kulloin vapaina emäksinä tai fysiologisesti vaarattomina happoadditiosuoloinaan, jolloin substituenttina voi tulla kysymykseen halogeeni, metyyli, metoksi, hydroksi ja trifluorimetyyli ja aryyli on aromaattinen ryhmä, jossa on 1 - 10 hiiliatomia, joka mahdollisesti voi olla substituoitu kerran tai useamman kerran halogeenilla, metyyllillä, metoksilla, hydroksilla ja trifluorimetyyllillä, edellyttäen, että kaavan Ia mukaisessa yhdisteessä X ja Y molemmat ovat typpi, Z on haarautumaton alkyyli-ryhmä, n = 0 tai 1 - 8, R₁ on vety, haarautunut tai haarautumaton C₁-C₄-alkyyli-ryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla tai hydroksilla, syklopropyyli-ryhmä, C₁-C₃-alkoksi-ryhmä tai halogeeniatomi ja

R₂ on ryhmä, jonka kaava on



jossa R_{10} ja R_{11} , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat vety, haarautunut tai haarautumaton C_1 - C_4 -alkyyli- tai hydroksialkyyli-ryhmä tai R_{10} ja R_{11} yhdessä typpi-atomin kanssa muodostavat 5-, 6- tai 7-jäsenisen renkaan, joka mahdollisesti voi sisältää typpeä, happea tai rikkiä lisäheteroatomina, jolloin toinen typpi-atomit voi olla substituoitu C_1 - C_4 -alkyyli-ryhmällä, niin

R_3 ei ole fenyyli tai fenyyli-ryhmä, joka voi olla kerran tai useamman kerran olla substituoitu metyyllillä, halogeenilla, nitrolla tai trifluorimetyyllillä, tai α -pyridyyli, jolloin lisäksi seuraavat yhdisteet on suljettu pois:

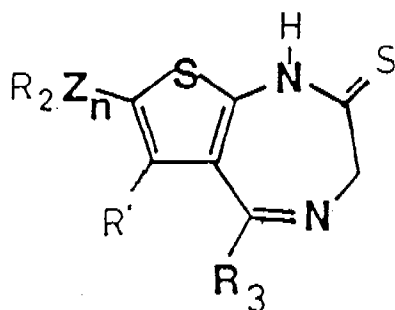
2-(2-kloorietyyli)-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini,

2-(metyyli-sulfonylmetyyli)-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini,

2-syano-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-tieno[3,2-f][1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini,

2-(1-hydroksietyyli)-4-(2-kloorifenyyli)-9-metyyli-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]triatso[4,3-a][1,4]diatsepiini,

t u n n e t t u siitä, että vastaava yleiskaavan II mukainen yhdiste



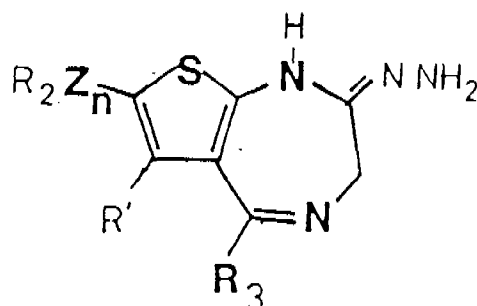
II

A) siinä tapauksessa, että X ja Y tarkoittavat typpeä,

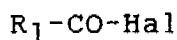
a) saatetaan reagoimaan happohydratsidin kanssa, jonka yleiskaava on



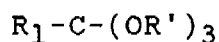
b) tai myös muunnetaan hydratsiinilla yhdisteeksi, jonka yleiskaava on



ja sen jälkeen saatetaan reagoimaan happohalogenidin kanssa, jonka yleiskaava on



tai ortoesterin kanssa, jonka yleiskaava on



jossa R' on alempi alkyyliryhmä, tai

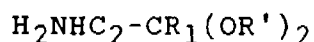
B) siinä tapauksessa, että X on C-H ja Y on typpi

a) saatetaan reagoimaan aminoalkiinin kanssa, jonka yleiskaava on

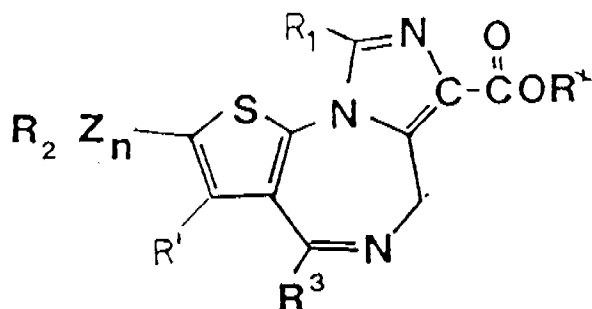


jossa R₁₁ on vety tai alempi alkyyliryhmä tai myös

b) saatetaan reagoimaan α-aminoaldehydi-alkyyliasettaalin tai α-aminoketoni-alkyyliketaalin kanssa, joiden yleiskaava on



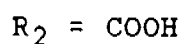
jossa R_1 on alempi alkyyliiryhmä tai syklopropyyliiryhmä;
 C) siinä tapauksessa, että X on typpi ja Y on C-H, dekarboksy-
 loidaan yhdiste, jonka yleiskaava on



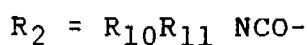
$R^* =$ alempi alkyyli

ja mahdollisesti muunnetaan vaarattomiksi happoadditiosuoloik-
 seen, tai

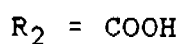
D) kaavan Ia tai Ib mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,
 jossa R_1 on vety, alkyyli, sykloalkyyli,
 Z, X, Y, R' , n ja R_3 on edellä määritelty ja R on alempi
 alkyyliiryhmä, saatetaan reagoimaan seuraavasti
 1) yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa



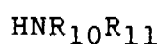
saadaan saippuoimalla kaavan I mukaiset yhdisteet;
 2) yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa



saadaan saattamalla yhdisteet Ia, joissa

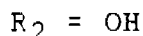


reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on

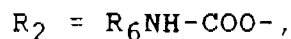


esimerkiksi sulfonyylidi-imidatsolin tai karbonyylidi-imidatsolin läsnäollessa;

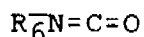
3) yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa



- saadaan pelkistämällä selektiivisesti yhdisteet I, esimerkiksi litiumalanaatilla tai natriumboorihydridillä; tai hydrolysoimalla yleiskaavan Ia mukainen yhdiste, jossa R_2 on alkyylisulfonyylioksiryhmä;
- 4) yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa



saadaan pelkistämällä alkoholi, joka esimerkiksi on valmistettu kohdan 3) mukaisesti, iosyanaatilla, jonka yleiskaava on



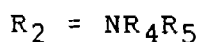
5) yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa R_2 = alkyyli- tai aryylikarbonyylioksi, saadaan pelkistämällä alkoholi, joka esimerkiksi on valmistettu kohdan 3) mukaisesti, karboksyylihapon, jonka kaava on



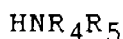
happoekvivalentilla, jossa kaavassa R on aryyli- tai haarautunut tai haarautumaton 1 - 8 hiiliatominen alkyyliryhmä, jolloin hiiliketju voi olla typen, hapen tai rikin katkaisema;

6) yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa R_2 = -alkyylisulfonyylioksi tai aryylisulfonyylioksi, saadaan pelkistämällä alkoholi, joka esimerkiksi on valmistettu kohdan 3) mukaisesti, alkyyli- tai aryylisulfonyylihalogenidilla lisäämällä happoa sitovaa ainetta;

7) yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa

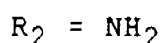


tai imidoryhmä, saadaan pelkistämällä mestylaatti, joka esimerkiksi on valmistettu kohdan 6) mukaisesti, amiinilla, jonka kaava on



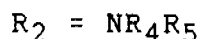
tai imidillä;

8) yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa

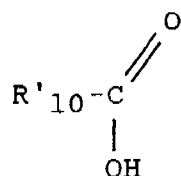


saadaan esimerkiksi lohkaisemalla ftalimidi tai vastaavista isosyanaateista, $\text{R}_2 = \text{N}=\text{C}=\text{O}$, hydrolyysin avulla;

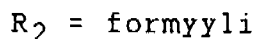
9) yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa



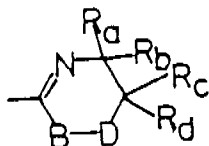
jolloin R_4 tai R_5 on alkyyli- tai aryylikarbonyyli saadaan pelkistämällä primaarinen tai sekundaarinen amiini, joka esimerkiksi on valmistettu kohdan 7) tai 8) mukaisesti, karboksyylihappoekvivalentilla, joka on johdettu karboksyylihapposta, jonka kaava on



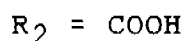
10) yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa



saadaan hapettamalla alkoholi, joka esimerkiksi on valmistettu kohdan 3) mukaisesti, lyhentämällä ketju n ketjuksi n-1;
11) yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa R_2 on ryhmä, jonka yleiskaava on



saadaan pelkistämällä yleiskaavan Ia mukainen yhdiste, jonka kaava on



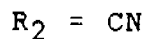
amiinilla, jonka yleiskaava on



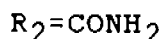
jossa R_a , R_b , R_c , R_d , D ja B tarkoittavat samaa kuin edellä, trifenyylifosfiinin, hiilitetrakloridin ja emäksen läsnäollessa;

11a) yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa R_2 on mahdollisesti substituoitu tiatsoliiniryhmä, saadaan vastaavista oksatsoliineista, jotka esimerkiksi on valmistettu kohdan 11) mukaisesti, rikittämällä, esimerkiksi fosforipentasulfidilla tai Lawesson'in reagenssilla^R,

12) yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa



saadaan pelkistämällä yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa



fosforioksikloridilla;

13) yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa R_2 = haarautuneilla tai haarautumattomilla alkyyli-ryhmillä mahdollisesti

substituoitu 2-imidatsoliini, saadaan pelkistämällä yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa



- a) etanolipitoisella suolahapolla,
- b) saattamalla vastaava imidoetyyliesteri reagoimaan haarautuneilla tai haarautumattomilla alkyyliryhmillä mahdollisesti substituoidun etyleenidiamiinin kanssa,
- c) mahdollisesti suorittamalla tämän jälkeen vapaan N-H-funktion alkylointi tunnetuilla alkylointiaineilla;
- 14) yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa R_2 on aryylioksi- tai alkyylioksiryhmä, saadaan esimerkiksi pelkistämällä mesylaatti, joka esimerkiksi on valmistettu kohdan 6) mukaisesti, vastaavilla alkoholaateilla;
- 15) yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa $R_2 =$ alkyyli- tai aryylioksikarbonyyli, saadaan esimerkiksi saattamalla yhdisteiden I happoekvivalentti, $R_2 \text{ COOH}$, reagoimaan vastaavien alkoholien kanssa;
- 16) yleiskaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa $R_2 =$ halogeeni, saadaan saattamalla tosyylaatti, joka esimerkiksi on valmistettu kohdan 6) mukaisesti reagoimaan halogenointiaineen kanssa; minkä jälkeen saadut yhdisteet Ia, joissa $R_1 =$ vety, haluttaessa saatetaan reagoimaan emäksen läsnäollessa halogenointiaineen kanssa, esimerkiksi kloorin tai bromin kanssa, yleiskaavan Ia mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_1 on halogeeni, kuten esimerkiksi kloori tai bromi; minkä jälkeen halogeeniyhdiste haluttaessa muunnetaan yleiskaavan Ia mukaiseksi yhdisteeksi, jossa $R_1 =$ alkoksi, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, saattamalla reagoimaan vastaavan alkoholaitin kanssa;
- minkä jälkeen yleiskaavan Ia mukainen yhdiste haluttaessa pelkistetään selektiivisesti yleiskaavan Ib mukaiseksi yhdisteeksi, jossa $R^0 =$ vety, ja tämän jälkeen haluttaessa alkyloidaan tai asyloidaan; tai

E) yleiskaavan Ia mukaisten yhdisteiden, jossa R_1 on halogeeni tai alkoksi, valmistamiseksi yleiskaavan Ia mukainen yhdiste, jossa R_1 on vety

a) halogenoidaan halogenointiaineella, kuten esimerkiksi kloorilla tai bromilla

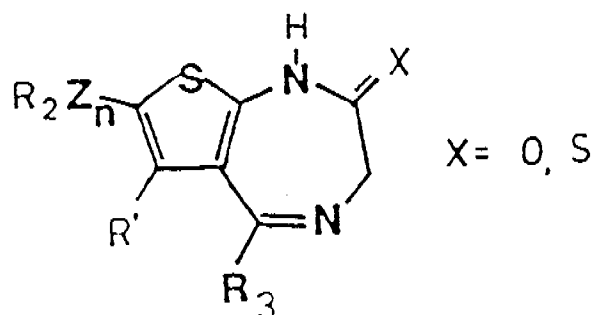
ja sen jälkeen haluttaessa

b) halogeeniyhdiste saatetaan reagoimaan vastaavan alkoholaa-
tin kanssa;

F) yleiskaavan Ia mukainen yhdiste pelkistetään selektiivises-
ti ja saatu yhdiste Ib, jossa R^0 on vety, haluttaessa alkyloi-
daan tai asyloidaan

ja näin saadut kaavan Ia ja Ib yhdisteet mahdollisesti muunne-
taan farmakologisesti vaarattomiksi happoadditiosuoloikseen.

2. Välituote, jonka yleinen kaava on



jossa

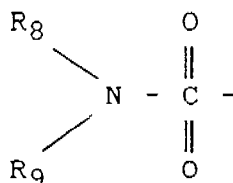
R' on vety, fenyyli, substituoitu fenyyli tai haarautunut tai haarautumaton alkyyliryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia,

R_3 on vetyyli, jolloin fenyylirengas voi olla substituoitu kerran tai useamman kerran, edullisesti 2-asemassa, metyyllil-
lä, edullisesti halogeenilla, erityisen edullisesti kloorilla
tai bromilla, nitrolla, alkoksilla, edullisesti metoksilla
ja/tai trifluorimetyyllillä, pyridyyli;

Z on haarautunut tai haaroittumaton alkyyli- tai alkyleeniryh-
mä, jossa on n -hiiliatomia, jolloin Z mahdollisesti vielä voi
olla substituoitu aryyllillä tai kaksi kertaa ryhmällä R_2 ,
jolloin R_2 ryhmät voivat olla samanlaisia tai erilaisia;

n on 0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 tai 10

R_2 on hydroksi, alkyylikarbonyylioksi, dioksolaani, substituoitu dioksolaani tai



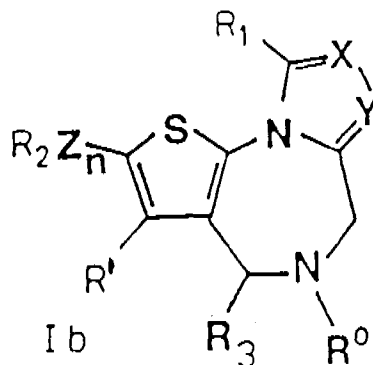
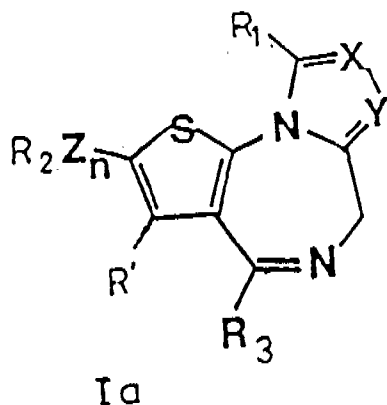
jolloin

R_8 ja R_9 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, on haarautunut tai haarautumaton alkyyliryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia,

tai R_8 ja R_9 yhdessä typpiä atomin kanssa muodostavat mahdollisesti kerran tai useamman kerran haarautuneella tai haarautumattomalla alkyyliryhmällä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, substituoidun 5-, 6- tai 7-renkaan, joka voi sisältää lisäheteroatomina typen, hapen tai rikin, jolloin jokainen lisätyppi atomi voi olla substituoitua alkyyliryhmällä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, edullisesti metyyllillä; tai kun R' ei ole vetyatomi, R_2 voi myös olla alkyylikarbonyyli.

Patentkrav

1. Tieno-1,4-diazepiner med den allmänna formeln



där

R_1 är väte, en förgrenad eller oförgrenad 1-4-kolatoms alkylgrupp, som eventuellt kan vara substituerad med hydroxi eller halogen, en cyklopropylgrupp, en förgrenad eller oförgrenad 1-4-kolatoms alkoxygrupp, företrädesvis metoxi, halogen, företrädesvis klor eller brom;

då $n > 0$

R_2 är halogen, hydroxi, $\begin{matrix} R_4 \\ R_5 \end{matrix} \diagdown \diagup N -$

där R_4 och R_5 , som kan vara likadana eller olika, är väte, en förgrenad eller oförgrenad 1-10-kolatoms alkyl-, alkenyl- eller alkynylgrupp, som eventuellt kan vara substituerad med halogen, hydroxi eller en C-bunden heterocykel, varvid kolkedjorna kan vara avbrutna av kväve, syre eller svavel, en förgrenad eller oförgrenad 1-6-kolatoms alkyl-karbonylgrupp, eventuellt substituerad med hydroxi eller halogen, företrädesvis klor, eller

substituerad eventuellt en gång eller två gånger med en med förgrenad eller oförgrenad 1-6-kolatoms alkylgrupp substituerad aminogrupp, varvid alkylgruppen kan vara substituerad med halogen eller hydroxi, en eventuellt substituerad arylkarbonylgrupp, företrädesvis fenylkarbonyl, en eventuellt substituerad arylsulfonylgrupp, företrädesvis fenylsulfonyl eller tolylsulfonyl, en 1-4-kolatoms alkylsulfonylgrupp, eller

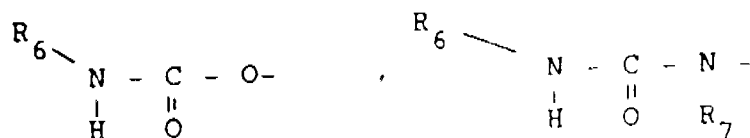
R_4 och R_5 tillsammans med kväveatomen bildar en mättad eller omättad, eventuellt en gång eller flera gånger med en förgrenad eller oförgrenad 1-4-kolatoms alkylgrupp substituerad 5-, 6- eller 7-ring, som ännu som ytterligare heteroatomer kan innehålla kväve, syre eller svavel, varvid varje annan kväveatom eventuellt kan vara substituerad med en förgrenad eller oförgrenad 1-4-kolatoms alkylgrupp, företrädesvis med metyl;

R_2 är en arylsulfonyloxigrupp, företrädesvis tolylsulfonyloxi eller fenylsulfonyloxi, eventuellt substituerad en gång eller flera gånger med förgrenade eller oförgrenade 1-4-kolatoms alkyl- och/eller alkoxigrupper;

R_2 är en förgrenad eller oförgrenad 1-4-kolatoms alkylsulfonyloxigrupp;

R_2 är en arylkarbonyloxigrupp, företrädesvis fenylkarbonyloxi, eventuellt substituerad en gång eller flera gånger med förgrenade eller oförgrenade 1-4-kolatoms alkyl- och/eller alkoxigrupper;

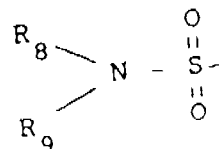
R_2 är en förgrenad eller oförgrenad 1-12-, företrädesvis 1-8-kolatoms alkylkarbonyloxigrupp, varvid alkylgrupperna kan vara avbrutna av kväve, syre eller svavel;



varvid R_6 är en förgrenad eller oförgrenad 1-4-kolatoms alkyl-, alkenyl- eller alkinyldgrupp, som eventuellt substituerats med halogen, en eventuellt en gång eller flera gånger med förgrenade eller oförgrenade 1-4-kolatoms alkyl- och/eller alkoxigrupper substituerad arylgrupp,

R_7 är väte eller en förgrenad eller oförgrenad 1-4-kolatoms alkylgrupp;

R_2 är



varvid R_8 och R_9 , som kan vara likadana eller olika, är en förgrenad eller oförgrenad 1-4-kolatoms alkylgrupp, eller R_8 och R_9 tillsammans med kväveatomen är en eventuellt en gång eller flera gånger med förgrenade eller oförgrenade 1-4-kolatoms alkylgrupper substituerad 5-, 6- eller 7-ring, vilken som ytterligare heteroatomer kan innehålla kväve, syre eller svavel, varvid varje annan kväveatom substituerats med en 1-4-kolatoms alkylgrupp, företrädesvis med metyl;

R_2 är en förgrenad eller oförgrenad 1-4-kolatoms alkoxigrupp, en aryloxigrupp, företrädesvis fenyloxi eller substituerad fenyloxi;

R_2 är en imidogrupp, dioxolan, substituerad dioxolan;
då n är större än 0

R_2 är $-\text{CH}=\text{O}$; $-\text{COOH}$; cyano;

R_2 är en förgrenad eller oförgrenad 1-4-kolatoms alkoxikarbonylgrupp förutsatt, att då R' är väte,

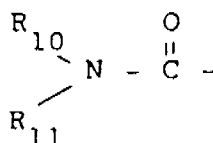
R_3 är o-klorfenyl,

X och Y är vardera kväve,

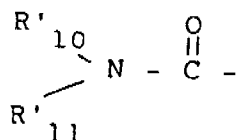
kan R_2Z_n icke vara metoxikarbonyletyl;

R_2 är en aryloxikarbonylgrupp, företrädesvis fenyloxikarbonyl;

R_2 är en grupp med den allmänna formeln



där R_{10} och R_{11} , som kan vara likadana eller olika, är väte, fenyl, substituerad fenyl, en förgrenad eller oförgrenad 1-10-kolatoms alkyl-, alkenyl- eller alkinylgrupp, som eventuellt kan vara substituerad med halogen, hydroxi, nitro, amino, substituerad amino, eller då R_{10} = väte eller alkyl och $Y = \text{C}-R_1$ eller Y är kväve och X är C-alkyl, R_{11} kan vara substituerad med en esterfunktion eller med syraamid med den allmänna formeln



där R'_{10} och R'_{11} avser samma som R_{10} och R_{11} med undantag av syraamid,

R_{10} och R_{11} är en eventuellt en gång eller flera gånger med förgrenad eller oförgrenad 1-4-kolatoms alkyl substituerad, mättad eller omättad, via kolatomer bunden 5-, 6- eller 7-medlems heterocyklisk ring,

R_{10} och R_{11} är tillsammans med kväveatomen en mättad eller omättad, eventuellt en gång eller flera gånger med förgrenade eller oförgrenade 1-4-kolatoms alkylgrupper substituerad 5-, 6- eller 7-ring, vilken som ytterligare heteroatomer kan innehålla kväve, syre eller svavel, varvid varje annan kväveatom kan vara substituerad med en förgrenad eller oförgrenad 1-4-kolatoms alkylgrupp, företrädesvis med metyl, förutsatt, att då X, Y vardera är kväve, är R' väte, Z är en oförgrenad, n-kolatoms alkylkedja

och

a) R_3 = o-klorfenyl och

R_1 = metyl och $n = 0, 1, 2, 3$ eller 4

$NR_{10}R_{11}$ är icke morfolino,
eller

$n = 0$ eller 1

$NR_{10}R_{11}$ är icke amino,
eller

$n = 2$

$NR_{10}R_{11}$ är icke dietylamo, metylamo, isopropylamo, dimetylamo, cyklopropylamo, piperidino, pyrrolidino, cyklohexylamo, N'-metylperazino, amino, di(hydroxietylamo) eller hydroxietylamo,
eller

b) R_3 = o-klorfenyl
och

R_1 = klormetyl, brommetyl, propyloxi, väte, metoxi, brom eller cyklopropyl,

och

$n = 2$

$NR_{10}R_{11}$ är icke morfolino,
eller

c) R_3 = o-klorfenyl
och R_1 = cyklopropyl

och

$n = 2$

$\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ är icke dietylamo,
eller

$n = 8$

$\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ är icke morfolino
eller

d) $\text{R}_3 = \text{fenyl}$

$\text{R}_1 = \text{metyl}$

$n = 2$

$\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ är icke morfolino

e) $\text{R}_3 = 2\text{-nitrofenyl}, 2\text{-metylphenyl}, 2\text{-trifluormetyl},$

$\text{R}_1 = \text{metyl}$

$n = 2$

$\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ är icke morfolino,

f) $\text{R}_3 = 2\text{-klorfenyl},$

$\text{R}_1 = \text{metoxi}$

$n = 2$

$\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ är icke dietylamo, piperidino,

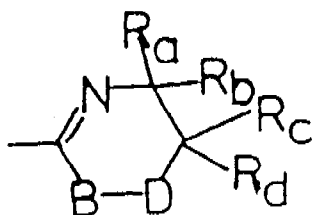
g) $\text{R}_3 = 2\text{-klorfenyl},$

$\text{R}_1 = \text{metoxi},$

$n = 2$

$\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ är icke N'-metylperazino;

R_2 är en grupp med den allmänna formeln



där

B är syre, svavel, NH eller $\text{NC}_1\text{-C}_6\text{-alkyl},$

D är en grupp (C Re Rf) $_n$, varvid n kan vara 0 - 3, R_a är väte,
eventuellt med en hydroxi- eller aminogrupp substituerad 1-6-
kolatoms alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxikarbonyl, dialkylaminokarbonyl,

Rb, Rc, Rd, Re, Rf är väte, eventuellt med en hydroxi- eller aminogrupp substituerad 1-6-kolatoms alkyl, eller fenyl;

R₃ är fenyl, varvid fenylringen kan vara en gång eller flera gånger substituerad, företrädesvis i 2-ställning, med metyl, företrädesvis med halogen, speciellt gärna med klor eller brom, nitro, alkoxi, företrädesvis med metoxi och/eller trifluormetyl, pyridyl;

R⁰ är väte, en alkyl- eller acylgrupp med 1 - 4 kolatomer, företrädesvis acetyl;

R' är väte, fenyl, substituerad fenyl eller en 1-4-kolatoms förgrenad eller oförgrenad alkylgrupp, företrädesvis metyl;

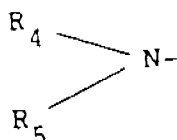
X, Y är oberoende av varandra C-R₁ eller N, men är likväl icke samtidigt envar C-R₁, eller Y är en grupp -C-COOR* = alkyl eller väte och X = kväve.

Z är en förgrenad eller oförgrenad n-kolatoms alkyl- eller alkenylgrupp, varvid Z dessutom eventuellt kan vara substituerad med aryl, företrädesvis med fenyl, substituerad fenyl eller två gånger med gruppen R₂, varvid R₂ kan vara likadan eller olik; och n är något av talen 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 eller 10, som sina racemater, enantiomerer, diastereomerer eller deras blandningar, i vart fall som fria baser eller som sina fysiologiskt ofarliga syraadditionssalter.

2. Föreningar enligt patentkrav 1 med den allmänna formeln Ia eller Ib, k ä n n e t e c k n a d e av, att

R₁ är metyl, etyl, metoxi, etoxi eller halogen, företrädesvis klor eller brom,

R₂ är klor, brom, jod, hydroxi,



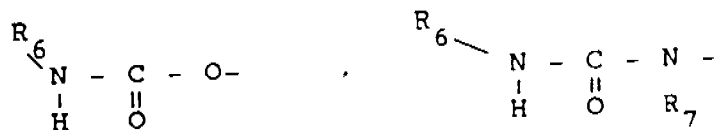
där R_4 och R_5 , som kan vara likadana eller olika, är väte, en förgrenad eller oförgrenad 1-6-, speciellt 1-4-kolatoms alkylgrupp, varvid kolkedjan kan vara avbruten av kväve, en förgrenad eller oförgrenad 1-4-kolatoms alkylkarbonylgrupp, eventuellt substituerad med en dimetylaminogrupp, en fenylkarbonylgrupp, då R_5 = väte, en eventuellt med acylamino, speciellt gärna med acetylamino, amino, alkylamino- eller med dialkylamino substituerad fenylsulfonylgrupp, eller

R_4 och R_5 bildar tillsammans med kväveatomen en piperidin-, pyrrolidin-, N'-metylpiperazin-, eventuellt dimetylsubstituerad morfolinring, en pyrrol-, pyrazol-, imidazol- eller triazolring;

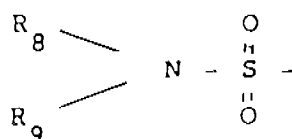
R^2 är $-\text{CH}=\text{O}$, COOH ;

en eventuellt med metyl en gång eller två gånger substituerad ²-imidazolin-, oxazolin-, tiazolin-, tolylsulfonyloxigrupp, en metylsulfonyloxigrupp, en fenylkarbonyloxigrupp:, en förgrenad eller oförgrenad 1-5-kolatoms alkylkarbonyloxigrupp, en metoxi- eller etoxikarbonylgrupp;

R_2 är

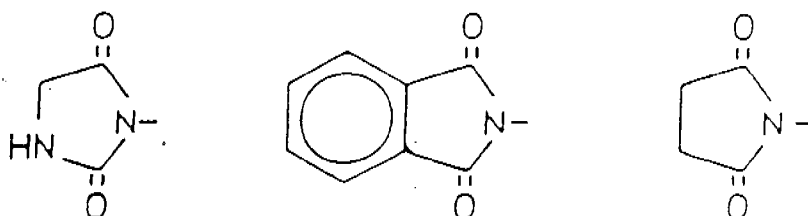


varvid R_6 är en förgrenad eller oförgrenad 1-4-kolatoms alkylgrupp, R_7 är väte eller en förgrenad eller oförgrenad 1-4-kolatoms alkylgrupp;



varvid R_8 och R_9 , som kan vara likadana eller olika, är en metyl-, etyl-, propyl- eller isopropylgrupp, eller R_8 och R_9 tillsammans med kväveatomen är en N'-metylpiperazin- eller morfolinring

R_2 är



R_3 är fenyl, varvid fenylgruppen kan vara substituerad, företrädesvis i 2-ställning med väte, halogen, företrädesvis med klor;

R^0 är väte, metyl, acetyl;

R' är väte;

X, Y är oberoende av varandra $C-R_1$ eller N , men är likväl icke bägge samtidigt $C-R_1$ (R_1 är företrädesvis väte),

eller Y är en grupp $C-COOR^*$, där $R^* =$ alkyl eller väte och

$X =$ kväve,

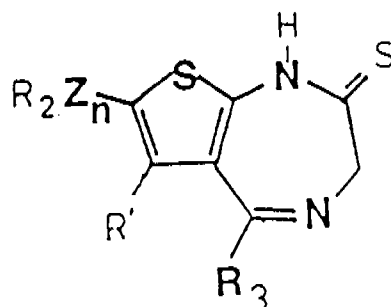
Z är samma som ovan, företrädesvis $-(CH_2)_n$, eventuellt substituerad med fenyl eller två gånger med en grupp R_2 , varvid R_2 även kan vara olik eller

$-CH_2-CHR_2-CH_2-R_2$ - $CH_2-CHR_2R_2$, $-CH_2CHR_2-CH_2-C_6H_5$; och

n är något av talen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 eller 10, samt eventuellt deras fysiologiskt ofarliga syraadditionssalter.

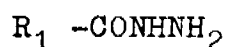
3. Föreningar enligt patentkrav 1 eller 2 med den allmänna formeln Ia, k ä n n e t e c k n a d e av, att R_2 avser samma som ovan och R_1 är metyl eller metoxi, R_3 är o-klorfenyl, R' är väte, X, Y är bägge kväve eller X är C-H och Y är kväve, Z är $-(CH_2)_n-$, och n är ett tal 2, 3 eller 7.

4. Förfarande för framställning av en förening enligt patentkraven 1, 2 eller 3 med den allmänna formeln Ia, där R_1 , R_3 , R' , Z, X, Y och n avser samma som ovan, R_2 är $-COOR^*$, där $RR^* =$ alkyl, eller R_2 är hydroxi, alkylkarbonyloxi, alkoxikarbonyl, aryloxikarbonyl, dioxolan, substituerad dioxolan eller $R_8R_9NSO_2-$, k ä n n e t e c k n a t av, att en motsvarande förening med den allmänna formeln II



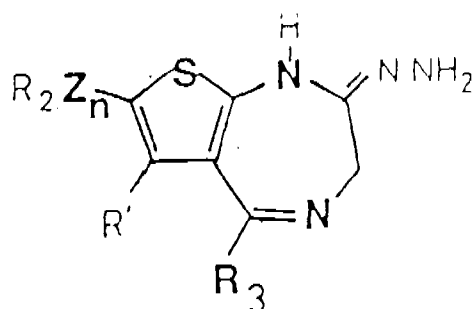
A) i det fall, att X och Y avser kväve,

a) bringas att reagera med syrahydrazid med den allmänna formeln

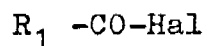


eller även

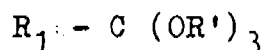
b) omvandlas med hydrazin till en förening med den allmänna formeln



och därefter bringas att reagera med syrahalogenid med den allmänna formeln



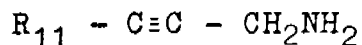
eller med en ortoester med den allmänna formeln



där R' är en lägre alkylgrupp, eller

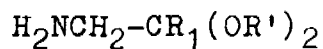
B) i det fall, att X är C-H och Y är kväve

a) bringas att reagera med aminoalkin med den allmänna formeln



där R_{11} är väte eller en lägre alkylgrupp
eller även

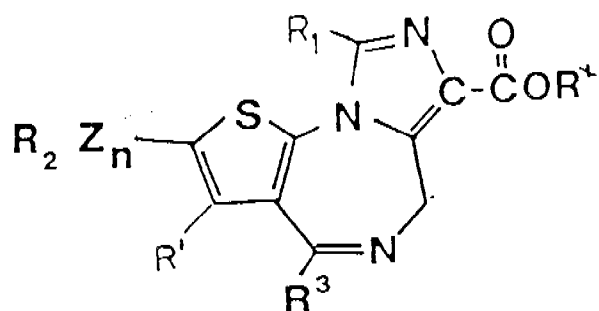
b) bringas att reagera med α -aminoaldehyd-alkylacetal eller
 α -aminoketon-alkylketal med den allmänna formeln



där R_1 är en lägre alkylgrupp eller en cyklopropylgrupp;

C) i det fall, att X är kväve och Y är C-H,

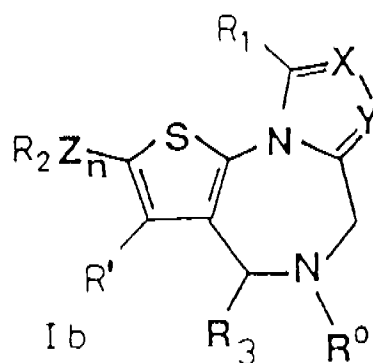
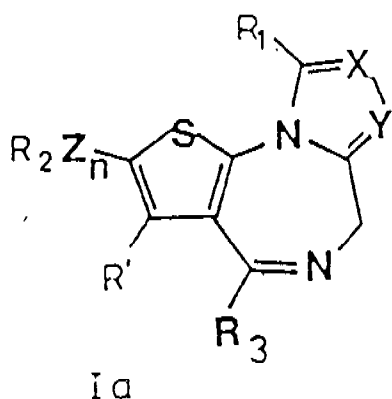
dekarboxyleras en förening med den allmänna formeln



$R^* = \text{lägre alkyl}$

och eventuellt omvandlas till sina ofarliga syraadditionssalter.

5. Förfarande för framställning av en förening med formeln



där

R_1 är väte, en förgrenad eller oförgrenad 1-4-kolatoms alkylgrupp, som eventuellt kan vara substituerad med hydroxi eller halogen, en cyklopropylgrupp, en förgrenad eller oförgrenad 1-4-kolatoms alkoxigrupp, företrädesvis metoxi, halogen, företrädesvis klor eller brom;

då $n > 0$

R_2 är halogen, hydroxi, $\begin{matrix} R_4 \\ R_5 \end{matrix} > N -$

där R_4 och R_5 , vilka kan vara likadana eller olika, är väte, en förgrenad eller oförgrenad 1-10-kolatoms alkyl-, alkenyl- eller alkynylgrupp, som eventuellt kan vara substituerad med halogen, hydroxi eller en C-bunden heterocykel, varvid kol-kedjorna kan vara avbrutna av kväve, syre eller svavel, en förgrenad eller oförgrenad 1-6-kolatoms alkyl-karbonylgrupp, eventuellt substituerad med hydroxi eller halogen, företrädesvis med klor, eller substituerad eventuellt en gång eller två gånger med en med en förgrenad eller oförgrenad 1-6-kolatoms alkylgrupp substituerad aminogrupp, varvid alkylgruppen kan vara substituerad med halogen eller hydroxi, eventuellt en substituerad arylkarbonylgrupp, företrädesvis fenylkarbonyl, eventuellt en substituerad arylsulfonylgrupp, företrädesvis fenylsulfonyl eller tolylsulfonyl, en 1-4-kolatoms alkylsulfonylgrupp, eller

R_4 och R_5 tillsammans med kväveatomen bildar en mättad eller omättad, eventuellt en gång eller flera gånger med en förgrenad eller oförgrenad 1-4-kolatoms alkylgrupp substituerad 5-, 6- eller 7-ring, som ännu som ytterligare heteroatomer kan innehålla kväve, syre eller svavel, varvid varje annan kväveatom eventuellt kan vara substituerad med en förgrenad eller oförgrenad 1-4-kolatoms alkylgrupp, företrädesvis med metyl;

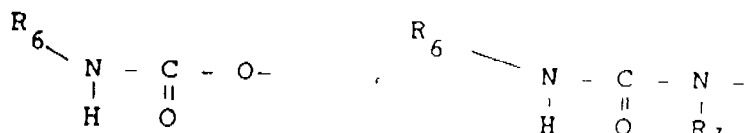
R_2 är en arylsulfonyloxi-grupp, företrädesvis tolylsulfonyloxi eller fenylsulfonyloxi, eventuellt substituerad en gång eller flera gånger med förgrenade eller oförgrenade 1-4-kolatoms alkyl- och/eller alkoxigrupper;

R_2 är en förgrenad eller oförgrenad 1-4-kolatoms alkylsulfonyloxi-grupp;

R_2 är en arylkarbonyloxi-grupp, företrädesvis fenylkarbonyloxi, eventuellt substituerad en gång eller flera gånger med förgrenade

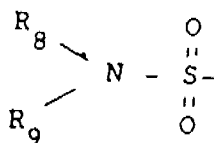
eller oförgrenade 1-4-kolatoms alkyl- och/eller alkoxigrupper; R_2 är en förgrenad eller oförgrenad 1-12-, företrädesvis 1-8-kolatoms alkylkarbonyloxigrupp, varvid alkylgrupperna kan vara avbrutna av kväve, syre eller svavel

R_2 är



varvid R_6 är en förgrenad eller oförgrenad 1-4-kolatoms alkyl-, alkenyl- eller alkinylgrupp, som eventuellt substituerats med halogen, en eventuellt en gång eller flera gånger med förgrenade eller oförgrenade 1-4-kolatoms alkyl- och/eller alkoxigrupper substituerad arylgrupp,

R_7 är väte eller en förgrenad eller oförgrenad 1-4-kolatoms alkylgrupp;



varvid R_8 och R_9 , som kan vara likadana eller olika, är en förgrenad eller oförgrenad 1-4-kolatoms alkylgrupp, eller R_8 och R_9 tillsammans med kväveatomen är en eventuellt en gång eller flera gånger med förgrenade eller oförgrenade 1-4-kolatoms alkylgrupper substituerad 5-, 6- eller 7-ring, vilken som ytterligare heteroatomer kan innehålla kväve, syre eller svavel, varvid varje annan kväveatom substituerats med en 1-4-kolatoms alkylgrupp, företrädesvis med metyl; R_2 är en förgrenad eller oförgrenad 1-4-kolatoms alkoxigrupp, en aryloxigrupp, företrädesvis fenyloxi eller substituerad fenyloxi;

R_2 är en imidogrupp; dioxolan, substituerad dioxolan,
då n är större än 0

R_2 är $-\text{CH}=\text{O}$; $-\text{COOH}$; cyano;

R_2 är en förgrenad eller oförgrenad 1-4-kolatoms alkoxikarbonyl-
grupp förutsatt, att då R' är väte,

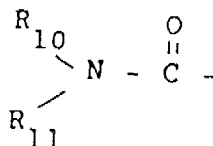
R_3 är o-klorfenyl,

X och Y envar är kväve,

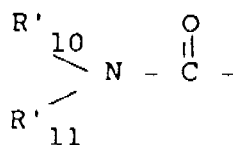
kan R_2Z_n icke vara metoxikarbonyletyl;

R_2 är en aryloxikarbonylgrupp, företrädesvis fenyloxikarbonyl;

R_2 är en grupp med den allmänna formeln



där R_{10} och R_{11} , som kan vara likadana eller olika, är väte,
fenyl, substituerad fenyl, en förgrenad eller oförgrenad 1-10-
kolatoms alkyl-, alkenyl- eller alkinylgrupp, som eventuellt
kan vara substituerad med halogen, hydroxi, nitro, amino,
substituerad amino, eller då R_{10} = väte eller alkyl och $Y = \text{C}-R_1$
eller Y är kväve och X är C-alkyl, kan R_{11} vara substituerad
med en esterfunktion eller med syraamid med den allmänna formeln



där R'_{10} och R'_{11} avser samma som R_{10} och R_{11} med undantag av
syraamid,

R_{10} och R_{11} är en eventuellt en gång eller flera gånger med
förgrenad eller oförgrenad 1-4-kolatoms alkyl substituerad,
mättad eller omättad, via kolatomer bunden 5-, 6- eller 7-med-
lems heterocyklisk ring,

R_{10} och R_{11} är tillsammans med kväveatomen en mättad eller omättad, eventuellt en gång eller flera gånger med förgrenade eller oförgrenade 1-4-kolatoms alkylgrupper substituerad 5-, 6- eller 7-ring, vilken som ytterligare heteroatomer kan innehålla kväve, syre eller svavel, varvid varje annan kväveatom kan vara substituerad med en förgrenad eller oförgrenad 1-4-kolatoms alkylgrupp, företrädesvis med metyl, förutsatt, att då X, Y envar är kväve, är R' väte, Z är en oförgrenad, n-kolatoms alkylkedja

och

a) R_3 = o-klorfenyl och

R_1 = metyl och $n = 0, 1, 2, 3$ eller 4

$NR_{10}R_{11}$ icke är morfolino,

eller

$n = 0$ eller 1

$NR_{10}R_{11}$ är icke amino,

eller

$n = 2$

$NR_{10}R_{11}$ är icke dietylamo, metylamo, isopropylamo, dimetylamo, cyklopropylamo, piperidino, pyrrolidino, cyklohexylamo, N'-metylperazino, amino, di(hydroxietylamo) eller hydroxietylamo,

eller b) R_3 = o-klorfenyl

och

R_1 = klormetyl, brometyl, propyloxi, väte, metoxi, brom eller cyklopropyl,

och

$n = 2$

$NR_{10}R_{11}$ är icke morfolino,

eller

c) R_3 = o-klorfenyl

och R_1 = cyklopropyl

och

$n = 2$

$\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ är icke diethylamino
eller

$n = 8$

$\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ är icke morfolino
eller

d) $\text{R}_3 = \text{fenyl},$

$\text{R}_1 = \text{metyl},$

$n = 2$

$\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ är icke morfolino

e) $\text{R}_3 = 2\text{-nitrofenyl}, 2\text{-metylfenyl}, 2\text{-trifluormetyl}, \text{R}_1 = \text{metyl}$
 $n = 2$

$\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ är icke morfolino,

f) $\text{R}_3 = 2\text{-klorfenyl},$

$\text{R}_1 = \text{metoxi}$

$n = 2$

$\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ är icke diethylamino, piperidino,

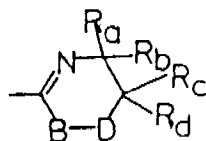
g) $\text{R}_3 = 2\text{-klorfenyl},$

$\text{R}_1 = \text{metoxi},$

$n = 2,$

$\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ är icke N'-metylpiperazino;

R_2 är en grupp med den allmänna formeln



där

B är syre, svavel, NH eller $\text{NC}_1\text{-C}_6\text{-alkyl},$

D är en grupp $(\text{C Re Rf})_n$, varvid n kan vara 0 - 3, R_a är väte, eventuellt med en hydroxi- eller aminogrupp substituerad 1-6-kolatoms alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxikarbonyl, dialkylaminokarbonyl,

Rb, Rc, Rd, Re, Rf är väte, eventuellt med en hydroxi- eller aminogrupp substituerad 1-6-kolatoms alkyl eller fenyl,

R_3 är fenyl, varvid fenylringen kan vara en gång eller flera gånger substituerad, företrädesvis i 2-ställning, med metyl, företrädesvis halogen, speciellt gärna med klor eller brom, nitro, alkoxi, företrädesvis med metoxi och/eller trifluormetyl, pyridyl;

R^O är väte, en alkyl- eller acylgrupp, företrädesvis acetyl,

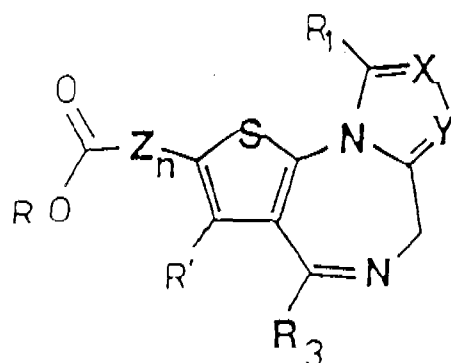
R' är väte, fenyl, substituerad fenyl eller en 1-4-kolatoms förgrenad eller oförgrenad alkylgrupp, företrädesvis metyl;

X, Y är oberoende av varandra C- R_1 eller N, men är likväl icke samtidigt envar C- R_1 , eller Y är en grupp -C-COOR = alkyl eller väte och X = kväve.

Z är en förgrenad eller oförgrenad n-kolatoms alkyl- eller alkenylgrupp, varvid Z eventuellt kan vara substituerad med aryl, företrädesvis med fenyl, substituerad fenyl eller två gånger med en grupp R_2 , varvid R_2 kan vara likadan eller olik; och

n är något av talen 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 eller 10, som racemater, enantiomerer, diastereomerer eller deras blandningar; i vart fall som fria baser eller som sina fysiologiskt ofarliga syraadditionssalter,

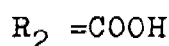
k ä n n e t e c k n a t av, att som utgångsprodukt en förening med den allmänna formeln I



där R_1 = väte, alkyl, cykloalkyl;

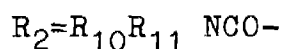
Z, X, Y, R' , n och R_3 avser samma som ovan och R är en lägre alkylgrupp, bringas att reagera enligt följande:

1) föreningar med den allmänna formeln Ia, där

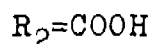


erhålles genom förtvålning av föreningar med formeln I;

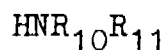
2) föreningar med den allmänna formeln Ia, där



erhålles genom att bringa föreningar med formeln Ia, där

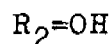


att reagera med amin med formeln



till exempel i närvaro av sulfonyldi- imidazol eller karbonyldi- imidazol;

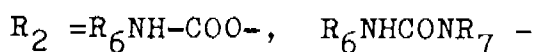
3) föreningar med den allmänna formeln Ia, där



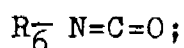
erhålles genom att selektivt reducera föreningar med formeln I, till exempel med litiumalanat eller natriumborhydrid; eller genom att hydrolysera en förening med den allmänna formeln Ia,

där R_2 är en alkylkarbonyloxigrupp;

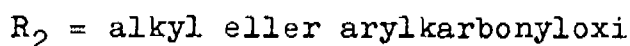
4) föreningar med den allmänna formeln Ia, där



erhålles genom att reducera alkohol, som till exempel framställt enligt punkt 3), eller amin $R_2 = NHR_7$, som till exempel framställt enligt punkt 7), med isocyanat med den allmänna formeln



5) föreningar med den allmänna formeln Ia, där

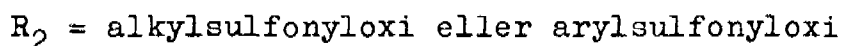


erhålles genom att reducera alkohol, som till exempel framställt enligt punkt 3), med karboxylsyrens, vars formel är



syraekvivalent, i vilken formel R är en arylgrupp eller en förgrenad eller oförgrenad 1-8-kolatoms alkylgrupp, varvid kolkedjan kan vara avbruten av kväve, syre eller svavel;

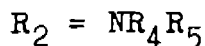
6) föreningar med den allmänna formeln Ia, där



erhålles

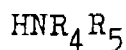
genom att reducera alkohol, som till exempel framställt enligt punkt 3), med alkyl- eller arylsulfonylhalogenid genom att tillsätta ett syrabindande ämne;

7) föreningar med den allmänna formeln Ia, där



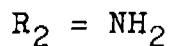
eller en imidogrupp

erhålles genom att reducera mecylat, som till exempel framställt enligt punkt 6) med amin med formeln



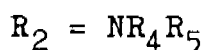
eller med imid;

8) föreningar med den allmänna formeln Ia, där



erhålles till exempel genom att spjälka ftalimid eller av motsvarande isocyanater, $\text{R}_2 = \text{N}=\text{C}=\text{O}$, genom hydrolysis;

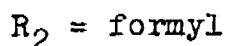
9) föreningar med den allmänna formeln Ia, där



varvid R_4 eller R_5 är alkyl eller arylkarbonyl

erhålles genom att reducera primär eller sekundär amin, som till exempel framställts enligt punkt 7) eller 8), med en karboxylsyraekvivalent, som härletts från karboxylsyra med formeln

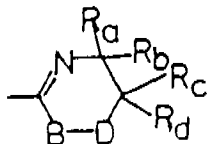
10) föreningar med den allmänna formeln Ia, där



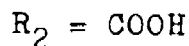
erhålles genom att oxidera alkohol, som till exempel framställts enligt punkt 3), genom att förkorta kedjan n till en kedja $n-1$;

11) föreningar med den allmänna formeln Ia, där

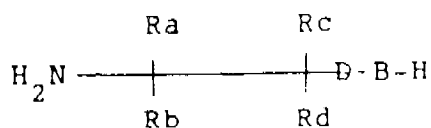
R_2 är en grupp med den allmänna formeln



erhålles genom att reducera en förening med den allmänna formeln Ia, vars formel är



med amin med den allmänna formeln

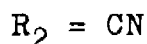


där R_a , R_b , R_c , R_d , D och B avser samma som ovan,

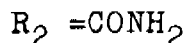
i närvaro av trifenylfosfin, koltetraklorid och en bas;

11a) föreningar med den allmänna formeln Ia, där R_2 är en eventuellt substituerad tiazolingrupp, erhålles av motsvarande oxazoliner, vilka till exempel framställes enligt punkt 11), genom sulfurering, till exempel med fosforpentasulfid eller Lawesson's reagens^R,

12) föreningar med den allmänna formeln Ia, där

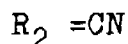


erhålles genom att reducera föreningar med den allmänna formeln Ia, där



med fosforoxiklorid;

13) föreningar med den allmänna formeln Ia, där R_2 = med förgrenade eller oförgrenade alkylgrupper eventuellt substituerad 2-imidazolin, erhålles genom att reducera föreningar med den allmänna formeln Ia, där



a) med etanolhaltig saltsyra,

b) genom att bringa motsvarande imidoetylester att reagera med förgrenade eller oförgrenade alkylgrupper eventuellt tillsammans med substituerad etylendiamin,

c) eventuellt genom att efter detta utföra alkylering av en

fri N-H-funktion med kända alkyleringsämnen;

14) föreningar med den allmänna formeln Ia, där R_2 är en aryl-oxi- eller alkyloxigrupp, erhålles till exempel genom att reducera mecylat, som till exempel framställts enligt punkt 6), med motsvarande alkoholater;

15) föreningar med den allmänna formeln Ia, där R_2 = alkyl- eller aryloxikarbonyl, erhålles till exempel genom att bringa föreningarnas I syraekvivalent, R_2 COOH, att reagera med motsvarande alkoholer;

16) föreningar med den allmänna formeln Ia, där

R_2 = halogen

erhålles genom att bringa tocylat, som till exempel framställts enligt punkt 6, att reagera med ett halogeneringsämne;

varefter de erhållna föreningarna Ia, där

R_1 = väte

vid behov bringas att reagera i närvaro av en bas med ett halogeneringsämne, t.ex. klor eller brom, till en förening med den allmänna formeln Ia, där R_1 är halogen, såsom t.ex. klor eller brom;

varefter en halogenförening vid behov omvandlas till en förening med den allmänna formeln Ia, där R_1 =alkoxi med 1 - 4 kolatomer, genom att bringas att reagera med motsvarande alkoholat; varefter en förening med den allmänna formeln Ia vid behov reduceras selektivt till en förening med den allmänna formeln Ib, där R^0 = väte, och efter detta om så önskas alkyleras eller acyleras;

och de sålunda erhållna föreningarna Ia eller Ib eventuellt omvandlas till sina ofarliga syraadditionssalter.

6. Förfarande för framställning av föreningar enligt patentkrav 4 med den allmänna formeln Ia, där R_1 är halogen eller alkoxi, k ä n n e t e c k n a t av, att en förening med den allmänna formeln Ia, där R_1 är väte

- a) halogeneras med ett halogeneringsämne, såsom till exempel klor eller brom och därefter vid behov
- b) bringas en halogenförening att reagera med motsvarande alkoholat och eventuellt omvandlas till sitt ofarliga syraadditionssalt.

7. Förfarande för framställning av föreningar enligt patentkraven 1, 2 eller 3 med den allmänna formeln Ib, k ä n n e t e c k n a t av, att en förening med den allmänna formeln Ia reduceras selektivt och den erhållna föreningen Ib, där R^O är väte, vid behov omvandlas till sina farmakologiskt ofarliga syraadditionssalter.

8. Farmaceutiska preparat, k ä n n e t e c k n a d e av, att de som effektivämnen innehåller föreningar med den allmänna formeln Ia eller Ib i kombination med sedvanliga hjälp- och/eller bärämnen.

9. Förfarande för framställning av farmaceutiska preparat enligt patentkrav 8, k ä n n e t e c k n a t av, att föreningarna med den allmänna formeln Ia eller Ib prepareras med sedvanliga galeniska hjälp- och/eller bärämnen till sedvanliga farmaceutiska användningsformer.

10. Föreningar enligt patentkraven 1, 2 eller 3 med den allmänna formeln Ia eller Ib, vilka användes för framställning av läkemedel, som har en PAF-antagonistisk effekt.

11. Förfarande för skötsel av patologiska tillstånd och sjukdomar, till vilka hör PAF (Plättchen Aktivierender Faktor), k ä n n e t e c k n a t av, att användes en förening med den allmänna formeln Ia eller Ib.

12. Förfarande för framställning av läkemedel, som innehåller föreningar enligt något av patentkraven 1, 2 eller 3 med den allmänna formeln Ia och Ib och som avsetts för skötsel av sjukdomar, till vilka hör PAF.