

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 822734 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **822734**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **05.08.1982**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **05.08.1982**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **13.02.1983**

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

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

12.08.1981 CH 5201/81

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • F Hoffmann-La Roche & Co, Basel Switzerland, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Borer, Rene, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

2 • Gerecke, Max, Switzerland, SVEITSI, (CH)

3 • Kyburz, Emilio, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

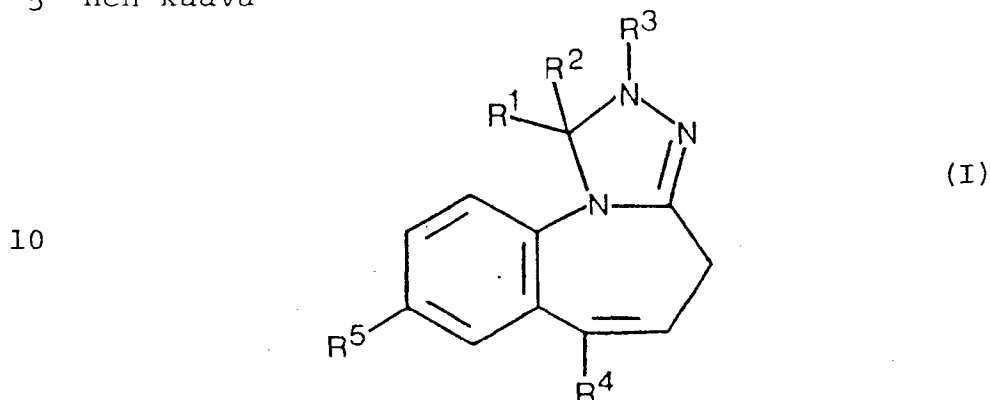
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Bentsatsepiineja.

Benzazepiner.

Bentsatsepiineja

Keksinnön kohteena on bentsatsepiineja. Erityisesti sen kohteena on triatsol**0**bentsatsepiineja, joilla on yleinen kaava



15 jossa joko R^1 on vety, alempi alkyyli, 4-pyridyyli tai ryhmä $-(CH_2)_n-NR^6R^7$ ja R^2 ja R^3 edustavat yhdessä lisäsidosta tai R^1 ja R^2 ovat yhdessä oksoryhmä ja R^3 on vety tai alempi alkyyli, R^4 on fenyyli, o-halogeenifenyyli tai 2-pyridyyli, R^5 on halogeeni tai nitro ja joko R^6 on vety tai alempi alkyyli ja R^7 on vety, alempi alkyyli, alempi alkenyyli tai alempi alkinyyli tai R^6 ja R^7 ovat yhdessä typpi-atomin kanssa 4-(alempi alkyyli)-1-piperatsinyyli tai 4-morfolinyyli ja n on luku 0 tai 1; sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja.

25 Nämä yhdisteet ovat uusia ja niillä on kiinnostavia farmakologisia ominaisuuksia.

Tämän keksinnön kohteena ovat edellä esitetyn yleisen kaavan I bentsatsepiinit sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat sellaisinaan ja farmaseuttisina vaikutusaineina, näiden yhdisteiden valmistus sekä välituotteet näiden yhdisteiden valmistamiseksi, edelleen lääkeaineet, jotka sisältävät yhden tai useamman yleisen kaavan I ^{muokattu} yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja ja, sekä tällaisten lääkeaineiden valmistus, että yleisen kaavan I ^{muokattu} bentsatsepiinien ja niiden farmaseuttisesti

35

hyväksyttävien happoadditiosuolojen käyttö sairauksien torjunnassa tai ehkäisyssä.

Ilmaisu "alempi" yhdistelmissä, kuten "alempi alkyyli", "alempi alkenyyli", "alempi alkinyyli" jne., tarkoittaa, että vastaavat tähteet sisältävät korkeintaan 7, edullisesti korkeintaan 4 hiiliatomia. Ilmaisu "alempi alkyyli" tarkoittaa suoraketjuisia tai haarautuneita tyydytettyjä hiilivetytähteitä, kuten metyyliä, etyyliä, n-propyyliä, isopropyyliä, isobutyliä, n-butyliä, t-butyliä jne.

Ilmaisu "alempi alkenyyli" käsittää sellaisia tähteitä kuin allyyli, butenyyli, isobutenyyli jne. Ilmaisu "alempi alkinyyli" käsittää sellaisia tähteitä kuin propargyyli jne. Ilmaisu "halogeeni" tarkoittaa fluoria, klooria, bromia tai jodia.

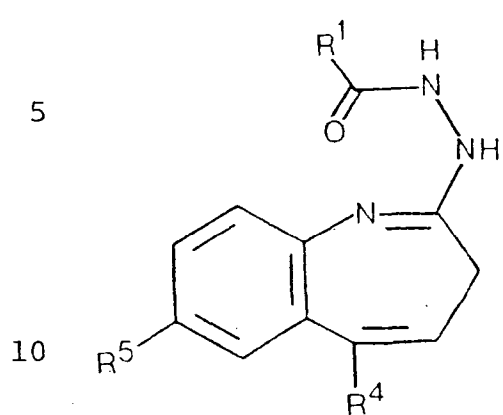
Eräässä edullisessä suoritussuodossa käsittää tämä keksintö yhdisteitä, joilla on edellä esitetty kaava I, jossa joko R^1 on vety, metyyli tai aminometyyli ja R^2 ja R^3 tarkoittavat yhdessä lisäsidosta tai R^1 ja R^2 tarkoittavat yhdessä okso-ryhmää ja R^3 on vety. R^4 on edullisesti o-kloorifenyyli tai o-fluorifenyyli. Edullinen merkitysmahdollisuus R^5 :lle on kloori.

Tämän keksinnön puitteissa aivan erityisen edullisia yhdisteitä ovat:

8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-2,4-dihydro-1H-s-triatsoli-
/4,3-a//1/bentsatsepin-2-oni,
1-(aminometyyli)-8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-4H-s-triatsoli-
/4,3-a//1/bentsatsepiini ja
8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1-metyyli-4H-s-triatsoli-
/4,3-a//1/bentsatsepiini.

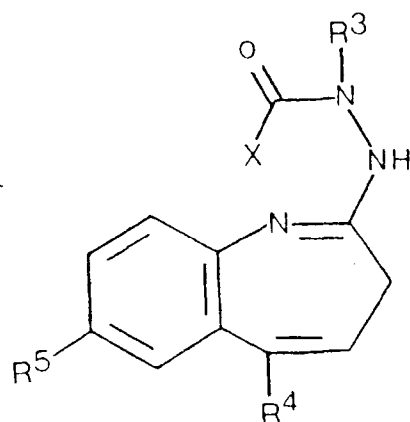
Edellä esitetyn kaavan I uusia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan keksinnön mukaisesti valmistaa siten, että

a) sykklisoidaan yhdiste, jolla on yleinen kaava



(II)

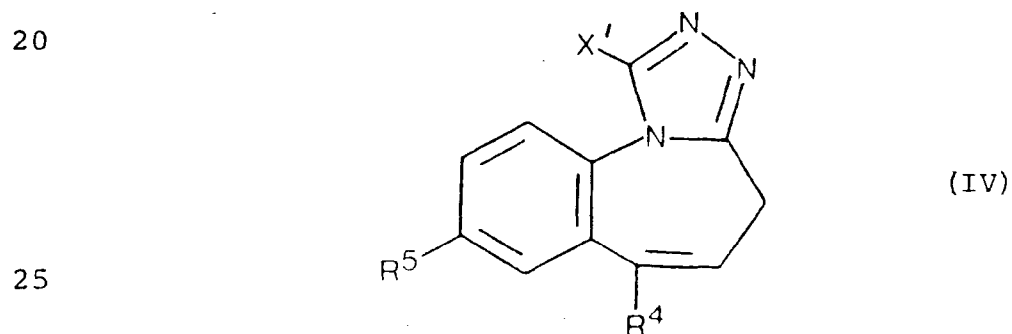
tai



(III)

15 joissa R^1 , R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja
X on poistuva ryhmä, tai

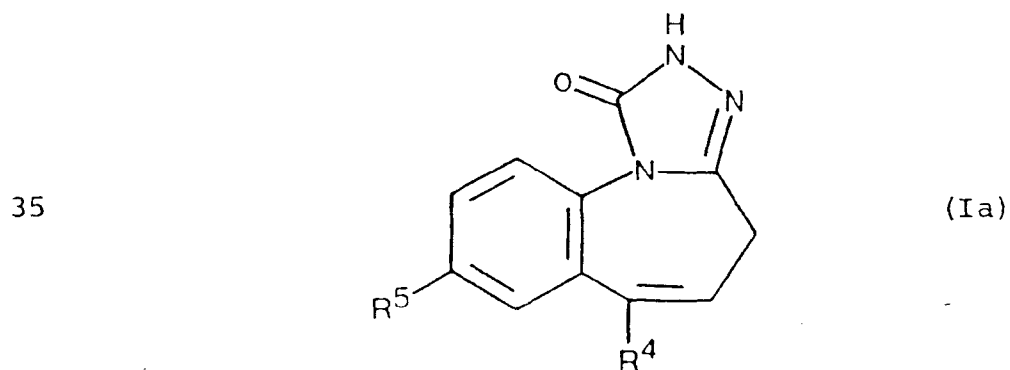
b) hydrolysoidaan yhdiste, jolla on yleinen kaava



(IV)

jossa R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja X' on pois-
tuva ryhmä, tai

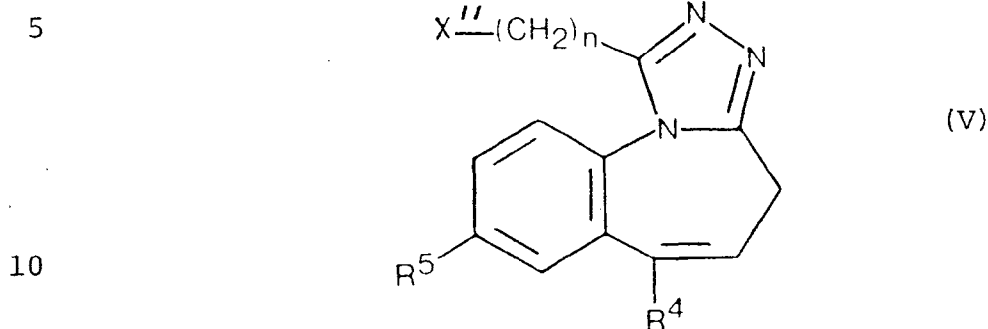
30 c) yhdiste, jolla on yleinen kaava



(Ia)

jossa R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä, alkyloidaan alemman alkyyliänteen antavalla aineella, tai

d) saatetaan yhdiste, jolla on yleinen kaava



jossa R^4 , R^5 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä ja X'' on poistuva ryhmä, reagoimaan amiinin kanssa, jolla on yleinen kaava

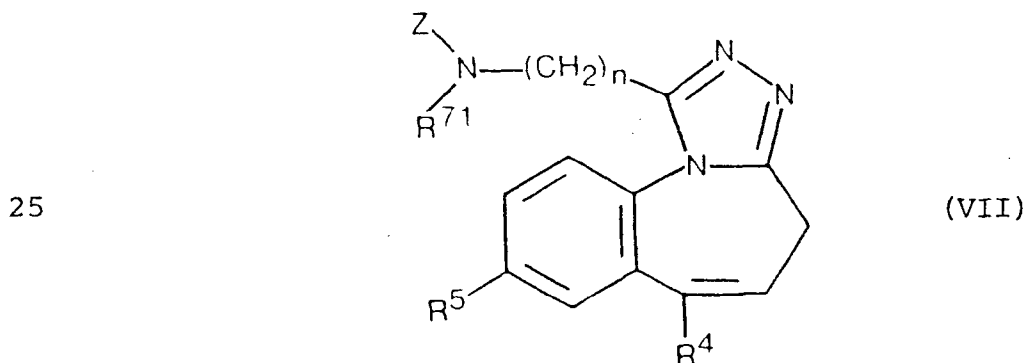
15



jossa R^6 ja R^7 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

20

e) yhdisteestä, jolla on yleinen kaava

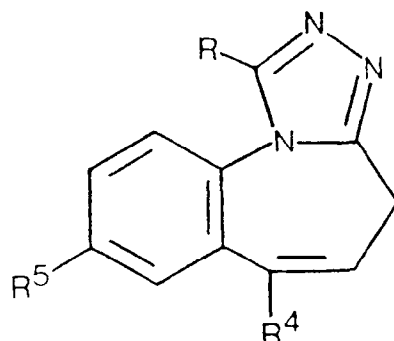


jossa R^4 , R^5 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä ja joko

30

Z on suojaryhmä ja R^7 on vety, alempi alkyyli, alempi alkenyyli tai alempi alkinyyli tai Z ja R ovat yhdessä suojaryhmä, lohkaistaan suojaryhmä, tai

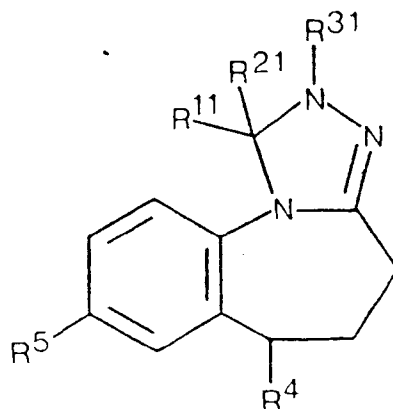
f) pelkistetään yhdiste, jolla on yleinen kaava



(VIII)

jossa R on atsidi, atsidimetyyli, syaani tai ryhmä
 R^6R^7N-CO- ja R^4 , R^5 , R^6 ja R^7 tarkoittavat samaa kuin
 edellä, tai

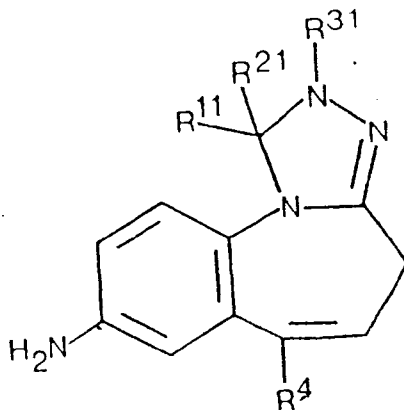
g) dehydrataan yhdiste, jolla on yleinen kaava



(IX)

jossa joko R^{11} on vety tai alempi alkyyli ja R^{21} ja R^{31}
 ovat yhdessä lisäsidos tai R^{11} ja R^{21} ovat yhdessä okso-
 ryhmä ja R^{31} on vety tai alempi alkyyli ja R^4 ja R^5 tar-
 koittavat samaa kuin edellä, tai

h) yhdisteessä, jolla on yleinen kaava



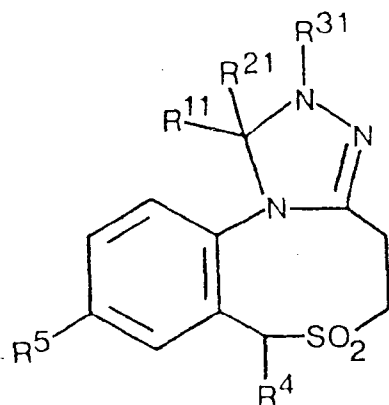
(X)

jossa R^{11} , R^{21} , R^{31} ja R^4 tarkoittavat samaa kuin edellä, aminoryhmä korvataan halogeeniatomilla tai nitroryhmällä, tai

i) saatetaan yhdiste, jolla on yleinen kaava

5

10



(XI)

15

jossa R^{11} , R^{21} , R^{31} , R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä, vahvan emäksen läsnäollessa reagoimaan hiilitetrakloridin ja t-butanolin kanssa, ja

j) haluttaessa muutetaan kaavan I ^{mukaan} saatu yhdiste farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

Menetelmämuunnoksen a) mukaisesti voidaan kaavan I yhdisteitä valmistaa syklisoimalla yhdiste, jolla on kaava II tai III. Tämä renkaansulkemisreaktio tapahtuu melko helposti ja voidaan mahdollisesti saada aikaan antamalla seistä pitempään ja/tai käyttäen lämpöä. Edullisesti työskennellessä inertissä orgaanisessa liuottimessa lämpötiloissa noin huoneen lämpötilasta noin 180°C :seen, edullisesti reaktioseoksen kiehumälämpötilassa. Tätä menetelmämuotoa varten sopivia liuottimia ovat esim. hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni, ksyleeni jne., halogenoidut hiilivedyt, kuten kloroformi, metyleenikloridi, klooribentseeni jne., eetterit, kuten tetrahydrofuraani, dioksaani, dietyleeniglykoli-dimetyylieetteri, dietyleeniglykoli-dietyylieetteri jne., alkoholit, kuten metanoli, etanoli, n-propanoli, isopropanoli, n-butanoli, isobutanoli, sykloheksanoli jne., heksametyyli-

fosforihappotriamidi, dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi,

etikkahappo jne. Kaavojen II tai III ^{mukaisia} yhdisteitä ei välttämättä tarvitse käyttää eristetyssä tilassa ja useissa tapauksissa tämä ei ole edes mahdollista. Yleensä osoittautuu tarkoituksenmukaiseksi suoraan syklisoida kaavojen II tai III ^{mukaiset} yhdisteet, tai antaa niiden syklisoitua, eristämättä reaktioseoksesta, jossa ne on valmistettu.

X:llä merkitty poistuva ryhmä kaavan III ^{mukaisia} yhdisteessä on edullisesti klooriatomi tai l-imidiatsolyylitähde.

Menetelmämuunnoksen b) mukaisesti voidaan kaavan I, jossa R^1 ja R^2 ovat yhdessä oksoryhmä ja R^3 on vety, ^{mukaisia} yhdisteitä valmistaa hydrolysoimalla yleisen kaavan IV ^{mukaisia} yhdiste. X:llä merkitty poistuva ryhmä kaavan IV ^{mukaisia} yhdisteessä on edullisesti bromiatomi tai alkoksi-, asyylioksi- tai alkyylitio-ryhmä. Hydrolyysi tapahtuu sinänsä tunnettujen ja jokaiselle ammat-
 15 timiehelle tavallisten menetelmien mukaisesti; kulloinkin käytetyn poistuvan ryhmän mukaan voidaan työskennellä happamissa tai emäksisissä olosuhteissa. Kaavan IV, jossa X' on bromiatomi tai alkoksi-, alkyylitio- tai merkaptoryhmä, ^{mukaisia} yhdisteitä voidaan hydrolysoida happamissa olosuhteissa, käyttäen esimerkiksi väkevää fosforihappoa, bromivetyhappoa, kloorivetyhappoa jne. Kaavan IV, jossa X' on asyylioksiryhmä, ^{mukaisia} yhdisteitä hydrolysoidaan tarkoituksenmukaisesti emäksisissä olosuhteissa, esimerkiksi käyttäen vesipitoista kalilipeää, vesipitoista natronlipeää, vesipitoista kaliumkarbonaattia
 20 jne. Tietyissä tapauksissa reaktio voidaan saattaa tapahtumaan liuotusvälityksineen läsnäollessa; sopivia liuotusvälityks-aineita ovat esim. tetrahydrofuraani, dioksaani, dimetyyliformamidi, alkoholit jne. Kaavan IV, jossa X' on rikkipitoinen poistuva ryhmä, ^{mukaisia} yhdisteitä voidaan kuitenkin hydrolysoida
 25 myös elohopeasuolojen läsnäollessa vesipitoisessa systeemissä. Hydrolyysi voidaan edullisesti saattaa tapahtumaan lämpötila-alueella noin huoneen lämpötilasta reaktioseoksen kiehumalämpötilaan.

Menetelmämuunnoksen c) mukaisesti voidaan kaavan I, jossa R^1 ja R^2 ovat yhdessä oksoryhmä ja R^3 on alempi alkyyli,

yhdisteitä valmistaa alkyloimalla kaavan Ia yhdiste alemman alkyylitähteen antavalla aineella. Tätä menetelmämuotoa varten voidaan käyttää jokaista sopivaa alkyloimisainetta. Edullisesti käytetään tällöin halogenideja, kuten
 5 esimerkiksi metyylijodidia, etyylijodidia, isopropylibromidia, n-propyylibromidia jne., dialkyylisulfaatteja, kuten esim. dimetyylisulfaattia ja dietyylisulfaattia jne ja työskennellään inertissä orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi eetterissä, kuten tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa ja dietyylieetterissä, tai asetonissa, N,N-dimetyyliformamidissa
 10 jne happoa sitovan aineen, kuten esim. kalium- ja natriumkarbonaatin läsnäollessa, edullisesti huoneen lämpötilassa. Eräässä erityisen edullisessa suoritusmuodossa käytetään alkyloimisaineena diatsoalkaania, kuten diatsometaania tai
 15 diatsoetaania, inertissä orgaanisessa liuottimessa. Sopivia liuottimia ovat esim. eetterit, kuten dietyylieetteri ja t-butyylimetyylieetteri tai niiden seokset alkoholien, kuten metanolin ja etanolin, kanssa, metyleenikloridi, kloroformi jne. Edullisesti työskennellään tällöin lämpötiloissa alle
 20 huoneen lämpötilan, tarkoituksenmukaisesti noin 0°C:ssa.

Menetelmämuunnoksen d) mukaisesti voidaan kaavan I, jossa R^1 on ryhmä $-(CH_2)_n-NR^6R^7$ ja R^2 ja R^3 tarkoittavat yhdessä lisäsidosta, ^{mukaisia} yhdisteitä valmistaa saattamalla kaavan V yhdiste reagoimaan kaavan VI ^{mukaan} amiinin kanssa. Kaavan V yhdisteessä X":lla merkitty poistuva ryhmä käsittää halogeeniatomeja, kuten kloorin, bromin ja jodin, sulfonihappotähteitä, kuten metaanisulfonyylioksin, p-tolueenisulfonyylioksin, p-bromibentseenisulfonyylioksin ja bentseenisulfonyylioksin sekä muita samanarvoisia poistuvia ryhmiä. Tämä reaktio tapahtuu edullisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa happoa sitovan aineen läsnäollessa. Tätä menetelmämuotoa varten sopivia liuottimia ovat esimerkiksi eetterit, kuten dietylieetteri, t-butyylimetyylieetteri, tetrahydrofuraani, etyleeniglykoli-dimetyylieetteri jne., alkoholit, kuten etanoli,
 30 etyleeniglykoli jne., asetoni, dimetyyliformamidi, dimetyyli-

sulfoksidi tai kaavan VI γ amiinin ylimäärä. Happoa sitovina aineina tulevat kysymykseen epäorgaaniset emäkset, kuten kalium- ja natriumkarbonaatti jne tai orgaaniset emäkset, kuten trietyyliamiini, kinuklidiini, pyridiini jne tai
 5 kaavan VI γ amiinin ylimäärä. Reaktiolämpötila voi vaihdella alueella noin 0°C:sta reaktioseoksen kiehumalämpötilaan ja on luonnollisesti riippuvainen X":lla merkityn poistuvan ryhmän reaktiokyvystä.

Menetelmämuunnoksen e) mukaisesti voidaan kaavan I,
 10 jossa R¹ on ryhmä -(CH₂)_n-NR⁶R⁷, R² ja R³ ovat yhdessä lisä-
 - sidos ja R⁶ on vety, ^(mukaistaa) yhdisteitä valmistaa lohkaisemalla kaa-
 - van VII γ yhdisteestä suojaryhmä. Suojaryhmiksi sopivat tämän
 keksinnön tarkoituksia varten ensisijaisesti asyyli-ryhmät,
 edullisesti helposti lohkaistavat alkoksikarbonyyli- tai
 15 aralkoksikarbonyyli-ryhmät, erityisesti t-butoksikarbonyyli-
 ryhmä, bentsyylioksikarbonyyli-ryhmä jne., edelleen myös hel-
 posti lohkaistavat aralkyyli-ryhmät, kuten bentsyyli-ryhmä.

Suojaryhmän poistaminen kaavan VII γ yhdisteestä tapah-
 - tuu sinänsä tunnetuin menetelmin, jolloin luonnollisesti pois-
 20 tettavan suojaryhmän luonne täytyy ottaa huomioon käytettävää
 menetelmää valittaessa. Samoin on luonnollisesti otettava
 huomioon, että voidaan käyttää ainoastaan sellaisia menetel-
 miä, jotka poistavat suojaryhmän selektiivisesti ilman että
 muut molekyylissä läsnäolevat rakenne-elementit joutuvat mu-
 25 kaanvedetyiksi.

Edellä laajemmin esimerkkeinä kysymykseen tulevista suo-
 jaryhmistä mainitut tähteet voidaan lohkaista luonteensa
 mukaan ^{hydraamalla} hydrogenvetyttisesti ja/tai ^{hydrolysoimalla} hydrolyyttisesti. Siten
 voidaan esim. bentsyylioksikarbonyyli-ryhmä ja t-butoksi-
 30 karbonyyli-ryhmä lohkaista selektiivissä happamissa olosuh-
 teissa, esim. käsittelemällä bromivedyn ja jääetikan seoksella
 tai käsittelemällä booritrifluoridilla tai booritribromidilla
 inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten metyleeniklori-
 dissa. t-butoksikarbonyyli-ryhmä voidaan lohkaista myös kä-
 35 sittelemällä kloorivedyllä inertissä orgaanisessa liuottimessa,

5

10

15

25

35

kennellään tarkoituksenmukaisesti valon läsnäollessa. Liuottimina tulevat tällöin ensisijaisesti kysymykseen halogenoidut hiilivedyt, kuten esim. metyleenikloridi, 1,2-dikloorietaani, kloroformi, hiilitetrakloridi jne

5 tai muut inertit orgaaniset liuottimet, kuten esim. asetonitriili, eetterit jne. Edullisesti työskennellään lämpötiloissa noin 0°C :sta valitun liuottimen kiehumalämpötilaan.

Menetelmämuunnoksen h) mukaisesti voidaan kaavan I, jossa joko R^1 on vety tai alempi alkyyli ja R^2 ja R^3 ovat yhdessä lisäsidos tai R^1 ja R^2 ovat yhdessä okso-ryhmä ja R^3 on vety tai alempi alkyyli, ^(mukaisissa) yhdisteitä valmistaa siten, ^(mukaisesti) että kaavan X yhdisteessä aminoryhmä korvataan halogeeniatomilla tai nitroryhmällä. Tarkoituksenmukaisesti menetel- ^{mukaisesti} lään tällöin niin, että kaavan X aminoyhdiste muutetaan vas-
15 taavasti diatsonium-suolaksi ja tämä, mahdollisesti ilman edeltävää eristämistä, saatetaan reagoimaan nitriitin, kuten natriumnitriitin, tai halogenidin, esim. kloridin tai bromidin, kanssa kupari(I)suolan läsnäollessa. Vastaavien jodidien valmistamista varten ei kupari(I)suolan läsnäolo
20 ole tarpeen. Vastaavia fluorideja valmistetaan edullisesti vastaavan diatsonium-tetrafluoriboraatin kautta, esimerkiksi säteilyttämällä UV-valolla. Nämä reaktiot toteutetaan vesipitoisessa liuoksessa lämpötiloissa noin -10°C :sta noin huoneen lämpötilaan.

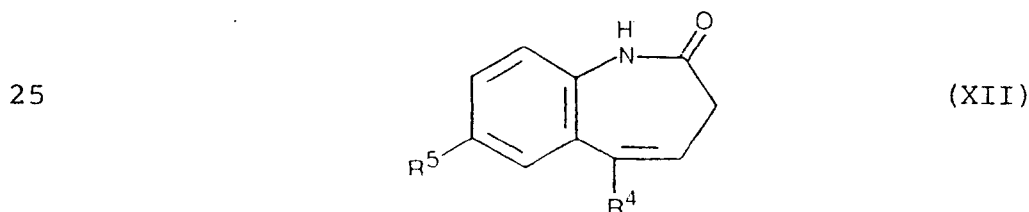
25 Yleisen kaavan X ^(mukaisesti) amino-yhdiste voidaan kuitenkin myös hapettamalla muuttaa vastaavaksi nitro-yhdisteeksi. Hapettimiksi sopivat esimerkiksi perhapot, kuten peretikkahappo, trifluoriperetikkahappo, m-klooriperbentsoehappo ja perbentsoehappo jne. Liuottimina tulevat kysymykseen, kulloinkin
30 käytetyn hapettimen mukaan, karbonihapot, kuten etikkahappo jne, halogenoidut hiilivedyt, kuten metyleenikloridi, kloroformi, 1,2-dikloorietaani jne tai vastaavat. Yleensä työskennellään lämpötiloissa noin 0°C :sta noin huoneen lämpötilaan.

35 Menetelmämuunnoksen i) mukaan voidaan kaavan I, jossa joko R^1 on vety tai metyyli ja R^2 ja R^3 ovat yhdessä li-

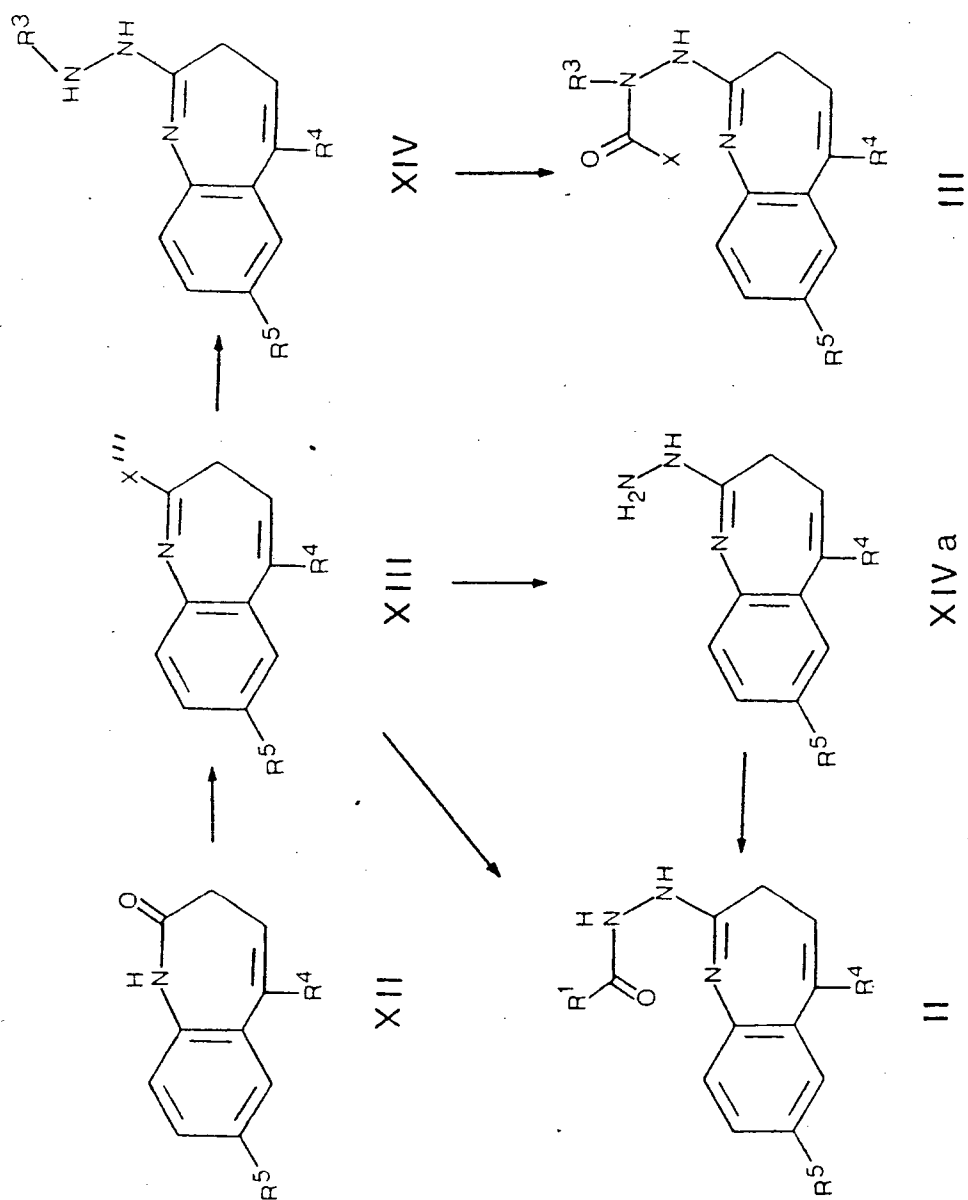
säsidon tai R^1 ja R^2 ovat yhdessä okso-ryhmä ja R^3 on vety tai alempi alkyyli, yhdisteitä valmistaa siten, että yleisen kaavan XI yhdiste vahvan emäksen läsnäollessa saatetaan reagoimaan hiilitetrakloridin ja t-butanolin kanssa. Sopivia vahvoja emäksiä ovat esim. alkalimetallihydroksidit, kuten natrium- ja kaliumhydroksidi sekä alkalimetallialkoholaatit, kuten kalium-t-butanolaatti. Eräissä edullisissa suoritustapadoissa työskennellään pienen määrän vettä läsnäollessa. Reaktiolämpötila on tarkoituksenmukaisesti alueella huoneen lämpötilasta noin 80°C :seen.

Menetelmämuunnoksen j) mukaan voidaan yleisen kaavan I yhdisteitä keksinnön mukaisesti muuttaa farmaseuttisesti hyväksyttäviksi happoadditiosuoloiksi. Tällaisten farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistus tapahtuu yleensä tavallisten menetelmien mukaisesti. Tällöin tulevat kysymykseen sekä suolat epäorgaanisten että myös suolat orgaanisten happojen kanssa, esimerkiksi hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit, metaanisulfonaatit, p-tolueenisulfonaatit, oksalaatit jne.

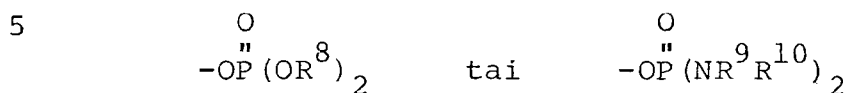
Lähtöaineina käytettyjä yleisten kaavojen II ja III mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa lähtien yhdisteistä, joilla on yleinen kaava



jossa R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja varsinkin seuraavan reaktiokaavion I mukaisesti, jossa R^1 , R^3 , R^4 , R^5 ja X tarkoittavat samaa kuin edellä ja X' on poistuva ryhmä:

Reaktiokaavio I

Kaavassa XII X'":lla merkitty poistuva ryhmä on esimerkiksi helposti lohkaistava fosfinyyli-ryhmä, esim. ryhmä, jolla on kaava



joissa R^8 on alempi alkyyli ja R^9 ja R^{10} kumpikin on alempi alkyyli, allyyli, fenyyli tai substituoitu fenyyli tai
 10 muodostavat yhdessä typpi-atomin kanssa substituoimattoman tai substituoitun heterosyklisen renkaan, jossa on 3-8 jäsentä (kuten morfoliinin), halogeeniatomi, alkyyli-ryhmä, aralkyyli-ryhmä, N-nitrosoalkyyliamiinoryhmä, alkoksiryhmä, merkaptoryhmä jne (kun X'" on merkaptoryhmä, niin on
 15 vastaavassa kaavan XIII\yhdisteessä kysymyksessä vastaavan tiolaktaamin iminotioli-muodosta). Yleisen kaavan XIII\yhdisteitä voidaan valmistaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti kaavan XII\yhdisteistä; vrt. esim. belgialaiset patentit nro 802 233, 833 249 ja 865 653, US-patentti
 20 nro 3 681 341 ja J.Org.Chemistry 29, 231 (1964).

Saattamalla kaavan XIII\yhdiste reagoimaan hydratsiinin kanssa, jolla on kaava $\text{R}^3\text{NH}-\text{NH}_2$, jossa R^3 tarkoittaa samaa kuin edellä, inertissä orgaanisessa liuottimessa, saadaan yhdiste, jolla on yleinen kaava XIV. Sopivia liuottimia
 25 ovat esim. eetterit kuten tetrahydrofuraani, dioksaani, t-butyylimetyylieetteri, etyleeniglykolidimetyylieetteri jne, alkoholit, kuten metanoli, etanoli jne, asetonit, dimetyyli-formamidi jne. Tällöin työskennellään lämpötila-alueella noin 0°C :sta reaktioseoksen kiehumälämpötilaan, mutta kuitenkin edullisesti huoneen lämpötilassa.

Saattamalla kaavan XIV\yhdiste reagoimaan hiilihapon reaktiokykyisen johdannaisen kanssa saadaan kaavan III\yhdiste. Hiilihapon sopivia reaktiokykyisiä johdannaisia ovat esim. fosgeeni, N,N'-karbonyylidi-imidiatsoli jne. Tarkoituksenmukaisesti työskennellään inertissä orgaanisessa liu-
 35

ottimessa, esimerkiksi jossakin eetterissä kuten tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, t-butyylimetyylieetterissä, etyleeniglykoli-dimetyylieetterissä jne, hiilivedyissä, kuten bentseenissä, toluenissa, ksyleenissä jne, dimetyyli-
 5 liformamidissa, asetonitriilissä jne. Jos reaktiokykyisenä hiilihapon johdannaisena käytetään fosgeenia, niin työskennellään edullisesti happoa sitovan aineen läsnäollessa. Eri-tyisen edullisia happoa sitovia aineita ovat esim. tertiäriset amiinit, kuten pyridiini, trietyyliamiini, kinukli-
 10 diini jne.

Kaavan II yhdisteitä voidaan valmistaa saattamalla yleisen kaavan XVIa yhdiste reagoimaan karbonihapon, jolla on yleinen kaava $R^1\text{COOH}$, jossa R^1 tarkoittaa samaa kuin edellä, reaktiokykyisen johdannaisen kanssa. Sopivia reakti-
 15 tiokykyisiä karbonihappojohdannaisia ovat esim. vastaavat esterit, ortoesterit, anhydridit, halogenidit jne.

Käytetyn karbonihappojohdannaisen kulloisenkin reaktiokyvyn mukaan sopivat seuraavat liuottimet: eetterit, kuten tetrahydrofuraani, dietyylieetteri, dioksaani, ety-
 20 leeniglykoli-dimetyylieetteri jne, alkoholit, kuten metanoli, etanoli, n-butanoli, i-propanoli jne, dimetyylisulfoksidi, dimetyyliformamidi, asetonitriili jne. Edullisesti työskennellään lämpötila-alueella noin 0°C :sta reaktioseoksen kiehumapisteeseen.

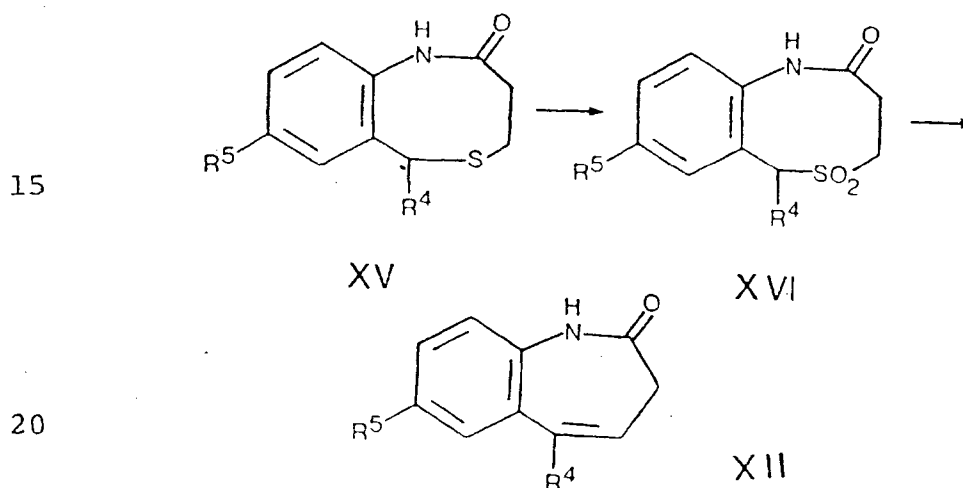
Kaavan ^{mukaisia} II yhdisteitä voidaan kuitenkin valmistaa myös saattamalla kaavan XIII yhdiste reagoimaan yleisen kaavan $R^1\text{CO-NH-NH}_2$, jossa R^1 tarkoittaa samaa kuin edellä, yhdis-
 25 teen kanssa. Tällöin työskennellään edullisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa, jolloin alkoholit, kuten metanoli, etanoli, n-butanoli, i-propanoli jne, ovat edullisia.
 30 Reaktio saatetaan edullisesti tapahtumaan lämpötila-alueella noin huoneen lämpötilasta reaktioseoksen kiehumapisteeseen.

Kuten jo edellä mainittiin, ei ole välttämätöntä (eikä
 35 monissa tapauksissa myöskään mahdollista) eristää kaavojen

II ja III ^{mukaisia} yhdisteitä; pikemminkin on yleensä osoittautunut tarkoituksenmukaiseksi syklisoida suoraan nämä yhdisteet ilman eristämistä, tai antaa niiden syklisoitua, reaktioseoksesta, jossa ne on valmistettu.

5 Kaavan XII ^{mukaisesti} yhdisteet kuuluvat sinänsä tunnettuun aineluokkaan. Niitä voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavan reaktiokaavion II mukaisesti, jossa R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä:

10 Reaktiokaavio II:



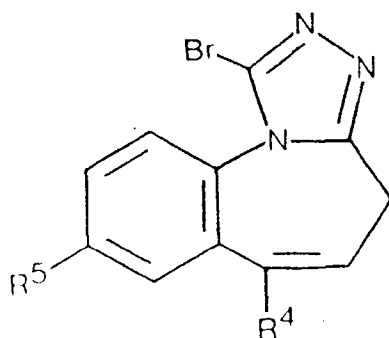
Yleisen kaavan XV ^{mukaisen} yhdisteen hapettaminen yleisen kaavan XVI yhdisteeksi tapahtuu edullisesti jollakin happeittimella, kuten m-klooriperbentsoehapolla tms. inertissä orgaanisessa liuottimessa. Sopivia liuottimia ovat esim. halogenoidut hiilivedyt, kuten metyleenikloridi, kloroformi, 1,2-dikloorietaani jne. Tarkoituksenmukaisesti työskennellään lämpötila-alueella noin 0°C :sta reaktioseoksen kiehumälämpötilaan, edullisesti noin huoneen lämpötilassa.

Yhdenmukaisesti menetelmämuunnoksen i) kanssa voidaan yleisen kaavan XVI yhdisteet muuttaa yleisen kaavan XII yhdisteiksi.

35 ^{mukaisesti} Lähtöaineina käytettyjä kaavan IV, jossa X' on bromi, yhdisteitä voidaan valmistaa esimerkiksi bromaamalla I, jossa

R^1 on vety, yhdiste. Bromausaineena käytetään edullisesti alkuaine-bromia inertissä orgaanisessa liuottimessa, edullisesti happoa sitovan aineen läsnäollessa. Sopivia inerttejä orgaanisia liuottimia ovat esim. halogenoidut hiilivedyt, kuten metyleenikloridi, kloroformi, hiilitetrakloridi jne, alkoholit, kuten metanoli, etanoli, i-propanoli jne, eetterit, kuten tetrahydrofuraani ja dioksaani jne. Happoa sitovana aineena käytetään edullisesti tertiääristä amiinia, kuten pyridiiniä, trietyyliamiinia, kinuklidiinia jne. Reaktiolämpötila on edullisesti alueella noin huoneenlämpötilasta noin 70°C :seen.

Kaavan IV ^{mukaisia} yhdisteitä, joissa X' on alempi alkoksi, alempi alkyylitio tai asyylioksi, voidaan valmistaa saatamalla yhdiste, jolla on yleinen kaava



(IVa)

jossa R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä, emäksen läsnäollessa reagoimaan alkoholin tai merkaptaanin tai karbonihapon kanssa. Sopivia emäksiä ovat esim. alkalimetallihydroksidit, kuten kaliumhydroksidi ja natriumhydroksidi, alkalimetallihydridit, kuten natriumhydridi, alkalimetallikarbonaatit, kuten natriumkarbonaatti ja kaliumkarbonaatti, tertiääriset amiinit, kuten trietyyliamiini jne. Sopivan liuottimen ja sopivan reaktiolämpötilan valinta ei tuota ammattimiehelle vaikeuksia.

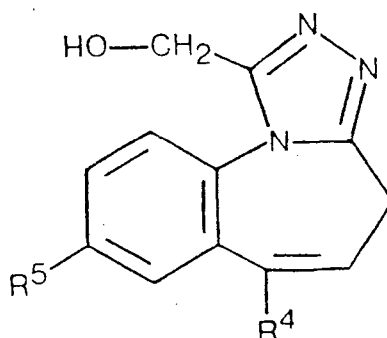
Lähtöaineina käytettyjä kaavojen V ja VII ^{mukaisia} yhdisteitä voidaan valmistaa lähtien vastaavista kaavan II ^{mukaisia} yhdisteistä ja tällöin yhdenmukaisesti menetelmämuunnoksen a) kanssa ja

vastaavien lähtöaineiden valmistamiseksi kuvattujen menetelmien kanssa.

Kaavan V, jossa n on luku ^{mukaisa} yhdisteitä voidaan valmistaa lähtien yhdisteistä, joilla on yleinen kaava

5

10



(XVII)

15 jossa R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä. Sinänsä tunnettujen ja jokaiselle ammattimiehelle tuttuun menetelmien mukaisesti voidaan hydroksiryhmä kaavan XVII yhdisteessä korvata poistuvalla ryhmällä, esimerkiksi käsittelemällä tällaista yhdistettä halogenoimisaineella, kuten tionyyli-

20 kloridilla, fosforioksikloridilla, fosforipentakloridilla tms, tai käsittelemällä sulfonihappohalogenidilla, esimerkiksi metaanisulfonihappokloridilla, p-tolueenisulfonihappokloridilla jne.

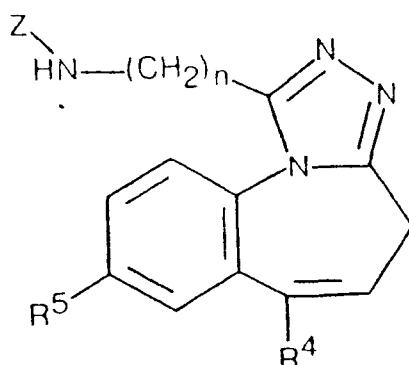
Kaavan XVII yhdisteitä voidaan valmistaa lähtien

25 vastaavista kaavan II yhdisteistä ja tällöin yhdenmukaisesti menetelmämuunnoksen a) ja vastaavien lähtöaineiden valmistamiseksi kuvattujen menetelmien kanssa.

Kaavan VII, jossa R^{71} on alempi alkyyli, alempi alkenyyli tai alempi alkinyyli, ^{mukaisa} yhdisteitä voidaan valmistaa

30 myös saattamalla yhdiste, jolla on kaava I, jossa R^1 on ryhmä $-(CH_2)_n-NH_2$, reagoimaan tähteen Z antavan aineen kanssa ja vastaavasti alkyloimalla saatu yhdiste, jolla on yleinen kaava

35



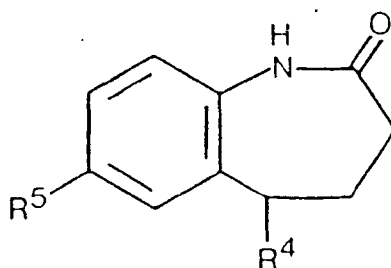
(XVIII)

jossa R^4 , R^5 , n ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä.

Lähtöaineina käytettyjä kaavan VIII, jossa R on
atsidi, atsidimetyyli tai syaani, ^(mukaisia) yhdisteitä voidaan val-
mistaa saattamalla yhdiste, jolla on kaava V, reagoimaan
15 atsidin, kuten natriumatsidin, tai syanidin, kuten natrium-
syanidin tai kaliumsyanidin kanssa. Nämä reaktiot voidaan
saattaa tapahtumaan sinänsä tunnetuin ja jokaiselle ammat-
timiehelle tavallisten menetelmien mukaisesti.

Kaavan VIII, jossa R on ryhmä $R^6 R^7 N-CO-$, ^(mukaisia) yhdisteitä
20 voidaan valmistaa lähtien vastaavista kaavan XII ^(mukaisia) yhdisteis-
tä ja tällöin yhdenmukaisesti menetelmänmuunnoksen a) ja
vastaavien lähtöaineiden valmistamiseksi kuvattujen mene-
telmien kanssa.

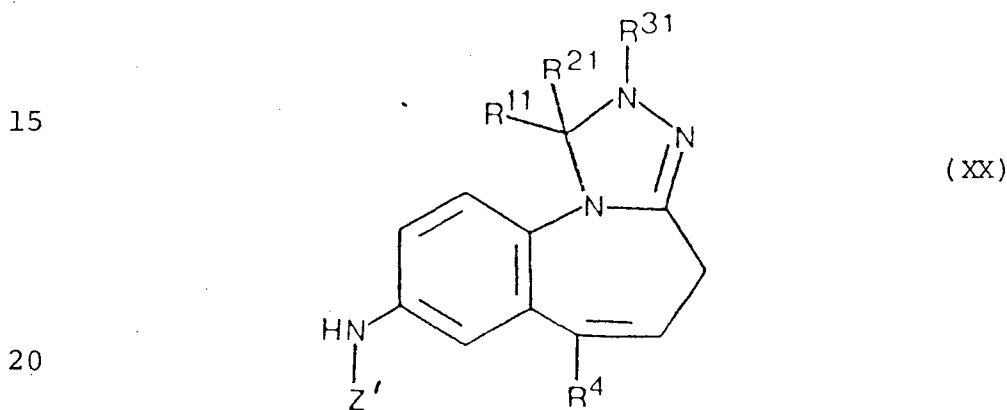
Lähtöaineina käytettyjä kaavan IX ^(mukaisia) yhdisteitä voidaan
25 valmistaa yhdenmukaisesti kaavan I ^(mukaisia) yhdisteiden valmistuk-
sen kanssa kaavan XII ^(mukaisia) yhdisteistä ja lähtien tällöin yh-
disteistä, joilla on yleinen kaava



(XIX)

jossa R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä. Kaavan XIX yhdisteet kuuluvat sinänsä tunnettuun aineluokkaan; spesifisesti edellä kuvaamattomia edustajia voidaan valmistaa yhdenmukaisesti tämän aineluokan tunnettujen edustajien kanssa.

Lähtöaineina käytettyjä kaavan ^{mukaisia} X¹ yhdisteitä voidaan valmistaa yhdenmukaisesti kaavan I¹ yhdisteiden valmistuksen kanssa kaavan XII¹ yhdisteitä ja lähtien tällöin yhdisteistä, jotka vastaavat kaavaa XII, jossa R^5 kuitenkin on suojattu aminoryhmä. Lohkaisemalla Z' :lla merkitty suojaryhmä näin saadusta yhdisteestä, jolla on yleinen kaava



jossa R^{11} , R^{21} , R^{31} ja R^4 tarkoittavat samaa kuin edellä ja Z' on suojaryhmä, saadaan yhdiste, jolla on kaava X. Z' :lla merkitty suojaryhmä on edullisesti alkoksikarbonyyliryhmä, esim. etoksikarbonyyliryhmä, joka voidaan lohkaista sinänsä tunnetuin menetelmin. Kaavan X¹ yhdisteitä voidaan luonnollisesti valmistaa myös pelkistämällä vastaavia nitroyhdisteitä.

Lähtöaineina käytettyjä kaavan XI¹ yhdisteitä voidaan valmistaa lähtien kaavan XVI yhdisteistä ja tällöin yhdenmukaisesti kaavan I yhdisteiden valmistuksen kanssa kaavan XII¹ yhdisteistä.

Yhdisteet, joilla on yleiset kaavat II, III, IV, V, VII, VIII, IX, X ja XI, ovat samoin tämän keksinnön kohteena.

~~muutane.~~

Kaavan I yhdisteillä on kiinnostavia farmakologisia ominaisuuksia ja niillä on vain vähäinen myrkyllisyys. Ne kehittävät psykotrooppisia vaikutuksia ja niitä voidaan käyttää rauhoittavina lääkkeinä ja/tai tuskaa lievittävinä
5 aineina.

Joitakin edustavia yleisellä kaavalla I määritellyn yhdisteluokan edustajia on tutkittu laajemmin seuraavassa kuvatuissa testeissä ja on käynyt ilmi, että ne rotissa ja apinoissa kehittävät selviää tuskaa lievittäviä ominai-
10 suuksia. Saadut koetulokset on koottu seuraavaan taulukkoon. Taulukko sisältää lisäksi tietoja näiden yhdisteiden äkillisestä myrkyllisyydestä (DL_{50} kerran suun kautta hiirille annettuna).

Taulukko

Yhdiste	Myrkyllisyys DL ₅₀ mg:ssa/kg Suun kautta	Anti-pentetetratso- liltesti, PR 2,0 mg:ssa/kg Suun kautta	Anti-3-merkaptopropio- nihappotesti, ED ₅₀ mg:ssa/kg Suun kautta	Liikunnallisen aktiivisuuden määritys, ED ₄₀ mg:ssa/kg Suun kautta	Ristiriitatesti rotalla FSD mg:ssa/kg Suun kautta	Ristiriitatesti apinoilla mg:ssa/kg Suun kautta
A	5000	4,1	6,0	300	3	1,25
B	1000-2000	5,8	3,7	100	100	1,25
C	5000	4,0	1,9	77	3	10
D	>5000	7,3	4,2	>300	30	80
E	312-625	3,7	3,8		30	
F	2500-5000	14,6	3,6			
G	>4000	5,6	3,9	>100	30	
H	2500-5000	2,8	2,7		40	
I	500-1000	6,5	7,6		20	
K	312-625	15,7	15,1		10	
L	625-1250	25,1	16,6		10	
M	1250-2500	46,3	9,3			

- Yhdiste A: 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-2,4-dihydro-1H-s-triatsoli[4,3-a][1]bentsatsepiin-1-oni
- Yhdiste B: 1-(aminometyyli)-8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-4H-s-triatsoli[4,3-a][1]bentsatsepiini
- Yhdiste C: 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1-metyyli-4H-s-triatsoli[4,3-a][1]bentsatsepiini
- Yhdiste D: 8-kloori-6-(o-kloorifenyyli)-1-metyyli-4H-s-triatsoli[4,3-a][1]bentsatsepiini
- Yhdiste E: 8-bromi-1-metyyli-6-(2-pyridyyli-4H-s-triatsoli[4,3-a][1]bentsatsepiini
- Yhdiste F: 8-kloori-6-(o-fluorifenyyli)-1-(metyyli-(2-propionyyli)amino)metyyli[4,3-a][1]bentsatsepiini
- Yhdiste G: 1-(aminometyyli)-8-kloori-6-(o-kloorifenyyli)-4H-s-triatsoli[4,3-a][1]bentsatsepiini-hydrokloridi
- Yhdiste H: 1-(aminometyyli)-6-(o-kloorifenyyli)-8-nitro-4H-s-triatsoli[4,3-a][1]bentsatsepiini-hydrokloridi
- Yhdiste I: 8-kloori-6-(o-fluorifenyyli)-1-morfolino-4H-s-triatsoli[4,3-a][1]bentsatsepiini
- Yhdiste K: 8-kloori-6-(o-fluorifenyyli)-1-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4H-s-triatsoli[4,3-a][1]bentsatsepiini
- Yhdiste L: 8-kloori-6-(o-fluorifenyyli)-1-(4-pyridyyli)-4H-s-triatsoli[4,3-a][1]bentsatsepiini
- Yhdiste M: 8-kloori-6-(o-fluorifenyyli)-2,4-dihydro-2-metyyli-1H-s-triatsoli[4,3-a][1]bentsatsepiini-1-oni

Seuraa lyhyt selostus edellä esitetyssä taulukossa mainituista eläinkokeista.

Anti-pentetratsoli-testi

Kuuden naaraspuolisen hiiren (19-21 g) ryhmille
 5 annetaan suun kautta testattavaa yhdistettä ja 30 minuuttia myöhemmin pentetratsolin 0,5-%:sta liuosta keittosuola-liuoksessa laskimonsisäisesti (0,375 ml/min). Aika ruiskeen antamisen alkamisesta takaraajojen yhtäjaksoisten kouristavien ojennusten esiintymiseen mitataan ja siitä lasketaan
 10 tähän ajankohtaan mennessä annettu annos pentetratsolia, joka merkitään kouristuskynnysannokseksi. $PR_{2,0}$ on laskettu sille testiaineen annokselle, joka on tarpeen, että kouristuskynnysannoksen käsitellyissä eläimissä suhde kouristuskynnysannokseen käsittelemättömissä eläimissä on 2:1.

15 Anti-3-merkaptopropionihappo-testi

Naaraspuolisille hiirille (19-21 g) annetaan suun kautta testattavaa yhdistettä ja 30 minuuttia myöhemmin 48,8 mg/kg vatsaontelon sisäisesti 3-merkaptopropionihappoa, annos, joka käsittelemättömissä eläimissä 4 minuutin kuluttua kai-
 20 kissa koe-eläimissä aikaansaa kumarakouristuksen ja takaraajojen yhtäjaksoista kouristusojentumista. Annosta kohti käytetään 12 hiirtä. Vähintään 6-8 eri annosta testataan. Määritetään suojattujen koe-eläinten luku annosryhmää kohti ja lasketaan tästä ED_{50} Probit-menetelmällä.

25 Liikunnallisen aktiivisuuden määrittäminen

Kolmen rotan (200 g) ryhmiä suljetaan suuriin häkkeihin. Koe-eläimet voivat 30 minuutin ajan sopeutua uuteen ympäristöön, sen jälkeen niille annetaan testiyhdistettä suun kautta. Infrapuna-valosähköisten puomien avulla rekist-
 30 röidään spontaanit liikkeet automaattisesti 2 tunnin aikana. ED_{40} :ksi merkitään annos, jolla koe-eläinten liikkuvuus verrattuna käsittelemättömiin eläimiin alenee 40 %:iin.

Ristiriitatesti rotalla

Testilaitteena on hipaisu-liitäntä-laatikko, jossa
 35 on ruokapillerin antaja. Potentiaalisten tuskaa lievittävien aineiden koestamiseksi käytetään ainetta ja annosta kohti

yleensä 8 näkäistä rottia. Tällöin käytetään rottia, jotka reagoivat tunnetulle tuskaalievittävälle aineella klooridiatsepoksidille. Testiaineet, jotka on liuotettu tai suspendoitu seokseen, jossa on 10 ml tislattua vettä ja 2 piosaraa Tween 80, annetaan koe-eläimille mahaletkun avulla 5 30 minuuttia ennen 1-tuntista ristiriitatestiä. Kokeen aikana, jossa jokaiseen hipaisupainallukseen ruokapilleriä varten yhdistyy jalka-shokki (ristiriita), rekisteröidään kosketustoimintojen lukumäärä. Jokainen koe-eläin toimii 10 tällöin omana verrokkinaan, sikäli, että se esikäsittellään kerran testiaineella ja kerran keittosuolaliuoksella.

Ensimmäinen merkittävästi tuskaa lievittävästi vaikuttava annos (FSD) määritetään Wilcoxon-testillä (parivertailu), vertaamalla suoraan kosketustoimintojen lukumäärää 15 pääkokeessa (ruokapilleri + jalkashokki, esikäsittelyn jälkeen testiaineella) kosketustoimintojen lukumäärään vertailukokeessa (ruokapilleri + jalka-shokki, esikäsittelyn jälkeen keittosuolaliuoksella).

Ristiriitatesti apinoilla

20 Testilaitteena käytetään kaksikosketin-liitäntälaittikkoa, jossa on ruokapillerin antaja. Koe-eläiminä käytetään 13 näkäistä 0,8-1 kg:n painoista, urospuolista pääkalloapinaa. Painettaessa toista kosketinta saavat koe-eläimet keskimäärin joka 6 minuutti ruokapillerin. Painettaessa 25 toista kosketinta saavat koe-eläimet 4 kertaa useammin ruokapillerin, siis keskimäärin joka 1,5 minuutti, mutta samanaikaisesti niitä rangaistaan sähköisellä jalka-shokilla. Jalka-shokki aiheuttaa sen, että koskettimen, joka antaa ruokapillereitä tiheämmin, painaminen vähenee. Nyt tutkitaan, 30 lisäävätkö testiaineet merkittävästi kosketinpainalluksia, joihin yhdistyy jalkashokki. Tällöin määritetään pienin (MRD) ja suurin merkittävästi vaikuttava annos (HED).

Yleisen kaavan I yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan käyttää 35 lääkeaineina, esim. farmaseuttisten valmisteiden muodossa.

Näitä farmaseuttisia valmisteita voidaan antaa suun kautta, esim. tablettien, lakkatablettien, rakeiden, kova- ja pehmeägelatiinikapseleiden, liuosten, emulsioiden tai suspensioiden muodossa. Antaminen voi kuitenkin ta-
 5 pahtua myös peräsuolen kautta, esim. peräpuikkojen muodossa, tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti, esim. ruiskeena annettavien liuosten muodossa.

Farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi voidaan keksinnön mukaisia tuotteita muokata farmaseuttisesti inert-
 10 tien, epäorgaanisten tai orgaanisten kantimien kanssa. Tällaisina kantimina voidaan tabletteja, lakkatabletteja, rakeita ja kovagelatiinikapseleita varten käyttää esimerkiksi maistosokeria, maissitärkkelystä tai sen johdannaisia, talkkia, steariinihappoa tai sen suoloja jne. Pehmeägelatiinikapse-
 15 leita varten sopivat kantimiksi esimerkiksi kasviöljyt, vahat, rasvat, puolikiinteät ja juoksevat polyolit jne; vaikutusaineen rakenteen mukaan ei pehmeägelatiinikapseleissa kuitenkaan yleensä tarvita kanninta ollenkaan. Liuosten ja siirappien valmistukseen sopivat kantimiksi esimerkiksi ve-
 20 si, polyolit, sakkaroosi, inverttisokeri, glukoosi jne. Injektioliuoksia varten sopivat kantimiksi esimerkiksi vesi, alkoholit, polyolit, glyseriini, kasviöljyt jne. Peräpuikkoja varten sopivat kantimiksi esimerkiksi luonnolliset tai kivetetut öljyt, vahat, rasvat, puolijuoksevat tai juokse-
 25 vat polyolit jne.

Farmaseuttiset valmisteet voivat tämän ohella vielä sisältää säilöntäaineita, liuotusvälityksaineita, stabiloimisaineita, kostutusaineita, emulgoimisaineita, makeuttimia, väriaineita, hajusteaineita, suoloja osmoottiseen pai-
 30 neen muuttamiseksi, puskureita, päällystysaineita tai haptettumisen estoaineita. Ne voivat lisäksi vielä sisältää myös muita terapeuttisesti arvokkaita aineita.

Kuten jo aluksi mainittiin, ovat lääkeaineet, jotka sisältävät yleisen kaavan I yhdisteen tai sen farmaseutti-
 35 sesti hyväksyttävän happoadditiosuolan, samoin tämän kek-

sinnön kohteena, edelleen myös menetelmä tällaisten lääkeaineiden valmistamiseksi, joka on tunnettu siitä, että yksi tai useampi yleisen kaavan I yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola ja mahdollisesti yksi tai useampi muu terapeuttisesti arvokas aine saatetaan galeeniseen antomuotoon. Vielä on tämän keksinnön yhtenä kohteena - kuten alussa mainittiin - yleisen kaavan I yhdisteiden ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen käyttö sairauksien torjuntaan tai ehkäisyyn, erityisesti pelkotilojen torjuntaan tai ehkäisyyn. Annostus voi vaihdella laajoissa rajoissa ja on luonnollisesti jokaisessa yksittäistapauksessa sovitettava yksilöllisten tosiasioiden mukaan. Yleensä saisi suun kautta annettaessa päiväännos olla noin 5 mg - 100 mg.

Seuraavissa esimerkeissä, jotka valaisevat tätä keksintöä lähemmin mutta eivät kuitenkaan millään tavalla rajoita sen piiriä, on kaikki lämpötilat annettu Celsiusasteissa.

Esimerkit oleskelelva

Esimerkki 1

a) Liuokseen, jossa on 124,8 g 2-amino-5-kloori-2'-fluoribentsofenonia 1,1 litrassa etanolia, lisätään tiputtaen 20 minuutin aikana liuos, jossa on 18,5 g natriumboorihydridiä 125 ml:ssa vettä, 20-25 asteessa. Reaktioseosta sekoitetaan 16 tunnin ajan. Sitten lisätään 250 ml metanolia ja keitetään palautusjäähdyttämällä 15 minuuttia. Orgaanisen liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös laimennetaan vedellä, minkä jälkeen hapotetaan kloorivetyhapolla ja uutetaan etikkaesterillä. Etikkaesteri-liuokset pestään, kuivataan, haihdutetaan tyhjössä 100 ml:ksi ja sekoitetaan sen jälkeen 300 ml:n kanssa petrolieetteriä. Saadaan kiteinen 2-amino-5-kloori-2'-fluoribentshydroli, sulamispiste 97-99°.

b) 100 g 2-amino-5-kloori-2'-fluoribentshydroliä, 45,6 g 3-merkaptopropionihappoa ja 200 ml 6N-kloorivetyhappoa sekoitetaan yhdessä 1,5 tuntia 100°:ssa. Reaktioseoksen jääh-

dyttämisen jälkeen suodatetaan saostuneet kiteet erilleen ja pestään 6N kloorivetyhapolla. Saadaan 3-/(2-amino-5-kloorifenyyli)(2-fluorifenyyli)metyylitio/propionihappohydrokloridia, jonka sulampiste on 139-141^o.

5 c) 140 g 3-/(2-amino-5-kloorifenyyli)(2-fluorifenyyli)metyylitio/propionihappohydrokloridia suspendoidaan 1,4 l:aan metyleenikloridia. Suspensio jäähdytetään 0^o:seen. Tässä lämpötilassa lisätään ensin 104 ml trietyyliamiinia, min-
10 kä jälkeen lisätään tiputtaen 45 minuutin aikana liuos, jossa on 37,1 ml kloorimuurahaishappo-etyyliesteriä 150 ml:ssa metyleenikloridia. Sitten sekoitetaan vielä 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos suodatetaan. Suodosta pestään
15 useampia kertoja laimennetulla rikkihapolla ja senjälkeen vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan kuumaan tolueeniin ja liukenematon osa suodatetaan pois. Suodosta haihdutetaan voimakkaasti ja lisätään petrolieetteriä. Tällöin kiteytyy 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1,3,4,6-tetrahydro-2H-5,1-bentstiatsosin-2-oni, jonka sulamispiste on 222^o.

20 d) 65 g 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1,3,4,6-tetrahydro-2H-5,1-bentstiatsosin-2-onia liuotetaan 1,95 l:aan kloroformia. Jäähdytyksen alaisena lisätään tiputtaen liuos, jossa on 83,2 g m-klooriperbentsoehappoa 520 ml:ssa kloroformia 40 minuutin aikana. Lämpötila pidetään tällöin vä-
25 lillä 20-22^o. Sekoitetaan vielä 90 minuuttia huoneen lämpötilassa ja reaktioliuos suodatetaan sitten 300 g:lla alumiiniumoksidia (aktiivisuusaste I). 2 l:lla kloroformia eluoitu aines kiteytetään uudelleen metanoli/tolueenista. Saadaan 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1,3,4,6-tetrahydro-2-
30 okso-2H-5,1-bentsotiatsosiini-5,5-dioksidi, jonka sulamispiste on noin 265^o (hajoaa).

 e) 67,9 g 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1,3,4,6-tetrahydro-2-okso-2H-5,1-bentsotiatsosiini-5,5-dioksidia suspendoidaan seokseen, jossa on 670 ml hiilitetrakloridia,
35 670 ml t-butanolia ja 31,5 ml vettä. Suspensio esilämmitetään

- 35^o:seen. Sitten lisätään jäähdytyksen alaisena nopeasti neljä 51,5 g:n annosta kalium-t-butylaattia (reaktiolämpötila on 45-50^o). Sekoitetaan vielä 35 minuuttia, jolloin lämpötila laskee noin 35^o:seen. Reaktioseos kaadetaan
- 5 jäihin, minkä jälkeen uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi haihdutetaan ja jäännöstä sekoitetaan eetterin kanssa. Kiteinen tuote suodatetaan erilleen. Saadaan 7-kloori-5-(2-fluorifenyyli)-1,3-dihydro-2H-1-bentsatsepin-2-oni, jonka sulamispiste on 214-215^o.
- 10 f) 20,2 g 7-kloori-5-(2-fluorifenyyli)-1,3-dihydro-2H-1-bentsatsepin-2-onia liuotetaan 110 ml:aan heksametyylifosforihappotriamidia ja lisätään 13,8 g 2,4-bis-(4-metoksifenyyli)-1,3,2,4-ditiadifosfetaani-2,4-disulfidia. Kuumennetaan 1 tunnin aikana 100^o:seen, jäähdytetään jälleen
- 15 huoneen lämpötilaan ja reaktioseos kaadetaan 2,2 l:aan vettä. Uutetaan kolme kertaa etikkaesterillä ja pestään orgaaniset uutteen vedellä, natriumvetykarbonaatti-liuoksella ja kyllästetyllä natriumkloridi-liuoksella. Etikkaesteriliuokset haihdutetaan ja jäännös kromatografoidaan 400 g:
- 20 lla piihappogeeliä. Eluoimalla tolueenilla ja tolueeni/kloroformilla (19:1) ja kiteyttämällä saatu aine uudelleen diisopropyylieetteristä saadaan 7-kloori-5-(2-fluorifenyyli)-1,3-dihydro-2H-1-bentsatsepiini-2-tioni, jonka sulamispiste on 179-181^o.
- 25 g) 3,9 g 7-kloori-5-(2-fluorifenyyli)-1,3-dihydro-2H-1-bentsatsepiini-2-tionia ja 4,5 g etikkahappohydratsidia keitetään palautusjäähdyttäen 60 ml:ssa n-butanolia 16 tuntia. Liuos haihdutetaan sitten tyhjässä ja jäännös jaetaan kloroformin ja veden kesken. Kloroformiliuos haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan 250 g:lla piihappogeeliä. Epäpuhtauksien poistamiseksi eluoidaan tolueeni/etikkaesteri-seoksella, etikkaesterillä ja etikkaesteri/etanoli-seoksella (99:1 ja 95:5). Etikkaesteri/etanolilla (9:1 ja 8:2) eluoituu raaka-8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1-metyyli-4H-s-tri-
- 35 atsoli⁹/4,3-a//1/bentsatsepiini. Uudelleenkiteyttämisen jälkeen

isopropanolista on tuotteen sulamispiste 224-226⁰.

Esimerkki 2

a) 2-amino-2',5-diklooribentsofenonista saadaan yhdenmukaisesti esimerkin la) kanssa 2-amino-2',5-diklooribentshydroli, jonka sulamispiste on 97-100⁰.

b) 2-amino-2',5-diklooribentshydrolista saadaan yhdenmukaisesti esimerkin lb) kanssa 3-/(2-amino-5-kloorifenyyli)metyylitio/propionihappo-hydrokloridi, jonka sulamispiste on 197⁰ (hajooa).

10 c) 3-/(2-amino-5-kloorifenyyli)(2-kloorifenyyli)metyylitio/propionihappo-hydrokloridista saadaan yhdenmukaisesti esimerkin lc) kanssa 8-kloori-6-(2-kloorifenyyli)-1,3,4,6-tetrahydro-2H-5,1-bentsotiatsosin-2-oni, jonka sulamispiste on 258-260⁰.

15 d) 8-kloori-6-(2-kloorifenyyli)-1,3,4,6-tetrahydro-2H-5,1-bentsotiatsosin-2-onista saadaan yhdenmukaisesti esimerkin ld) kanssa 8-kloori-6-(2-kloorifenyyli)-1,3,4,6-tetrahydro-2-okso-2H-5,1-bentsotiatsosiini-5,5-dioksidi, jonka sulamispiste on 298-300⁰.

20 e) 8-kloori-6-(2-kloorifenyyli)-1,3,4,6-tetrahydro-2-okso-2H-5,1-bentsotiatsosiini-5,5-dioksidista saadaan yhdenmukaisella tavalla esimerkin le) kanssa 7-kloori-5-(2-kloorifenyyli)-1,3-dihydro-2H-1-bentsatsepin-2-oni, jonka sulamispiste on 194-198⁰.

25 f) 7-kloori-5-(2-kloorifenyyli)-1,3-dihydro-2H-1-bentsatsepin-2-onista saadaan yhdenmukaisesti esimerkin lf) kanssa 7-kloori-5-(2-kloorifenyyli)-1,3-dihydro-2H-1-bentsatsepin-2-tioni, jonka sulamispiste on 171⁰.

30 g) 7-kloori-5-(2-kloorifenyyli)-1,3-dihydro-2H-1-bentsatsepiini-2-tionista saadaan yhdenmukaisesti esimerkin lg) kanssa 8-kloori-6-(2-kloorifenyyli)-1-metyyli-4H-s-triatsooli/4,3-a//1/bentsatsepiini, jonka sulamispiste on 253-254⁰.

Esimerkki 3

35 a) 2-(2-amino-5-bromibentsoyyli)pyridiinistä saadaan yhdenmukaisesti esimerkin la) kanssa (2-amino-5-bromifenyyli-

li) (2-pyridyyli)metanoli, jonka sulamispiste on 100-104^o.

b) (2-amino-5-bromifenyyli) (2-pyridyyli)metanoli
 lista saadaan yhdenmukaisesti esimerkin lb) kanssa 3-/(2-
 amino-5-bromifenyyli) (2-pyridyyli)metyylitio/propioni-
 5 happo-dihydrokloridi, jonka sulamispiste on 130-132^o.

c) 3-/(2-amino-5-bromifenyyli) (2-pyridyyli)metyyli-
 tio/propionihappo-hydrokloridista saadaan yhdenmukaisesti
 esimerkin lc) kanssa 8-bromi-1,3,4,6-tetrahydro-6-(2-pyri-
 dyyli)-2H-5,1-bentsotiatsosin-2-oni, jonka sulamispiste
 10 on 190-191^o.

d) 8-bromi-1,3,4,6-tetrahydro-6-(2-pyridyyli)-2H-5,1-
 bentsotiatsosin-2-onista saadaan yhdenmukaisesti esimerkin
 ld) kanssa 8-bromi-1,3,4,6-tetrahydro-2-okso-6-(2-pyridyy-
 li)-2H-5,1-bentsotiatsosiini-5,5-dioksidi, jonka sulamis-
 15 piste on 215-217^o.

e) 8-bromi-1,3,4,6-tetrahydro-2-okso-6-(2-pyridyyli)-
 2H-5,1-bentsotiatsosiini-5,5-dioksidista saadaan yhdenmukai-
 sesti esimerkin le) kanssa 7-bromi-1,3-dihydro-5-(2-pyri-
 dyyli)-2H-1-bentsatsepin-2-oni, jonka sulamispiste on 242^o.

f) 7-bromi-1,3-dihydro-5-(2-pyridyyli)-2H-1-bents-
 atsepin-2-onista saadaan yhdenmukaisesti esimerkin lf) kans-
 sa 7-bromi-1,3-dihydro-5-(2-pyridyyli)-2H-1-bentsatsepiini-
 2-tioni, jonka sulamispiste on 265-267^o.

g) 7-bromi-1,3-dihydro-5-(2-pyridyyli)-2H-1-bentsat-
 25 sepiini-2-tionista saadaan yhdenmukaisesti esimerkin lg)
 kanssa 8-bromi-1-metyyli-6-(2-pyridyyli)-4H-s-triatsoli-
 /4,3-a//1/bentsatsepiini, jonka sulamispiste on 201-202^o.

Esimerkki 4

a) 2-amino-2'-kloori-5-nitrobentsofenonista saadaan
 30 yhdenmukaisesti esimerkin la) kanssa 2-amino-2'-kloori-5-
 nitrobentshydroli, jonka sulamispiste on 127-128^o.

b) 2-amino-2'-kloori-5-nitrobentshydrolista saadaan
 yhdenmukaisesti esimerkin lb) kanssa 3-/(2-amino-5-nitro-
 fenyyli) (2-kloorifenyyli)metyylitio/propionihappo-hydroklo-
 35 ridi, jonka sulamispiste on 176^o.

c) Syklisoimalla 3-/2-amino-5-nitrofenyyli) (2-kloorifenyyli)metyyliitio/propionihappo-hydrokloridi yhdenmukaisesti esimerkin 1c) kanssa, mutta kuitenkin tetrahydrofuraanissa ja käyttäen kloorimuurahaishappo-etyyli-
 5 esterä ja pyridiiniä, saadaan 6-(2-kloorifenyyli)-1,3,4,6-tetrahydro-8-nitro-2H-5,1-bentsotiatsosin-2-oni, jonka sulamispiste on 285°.

d) 6-(2-kloorifenyyli)-1,3,4,6-tetrahydro-8-nitro-2H-5,1-bentsotiatsosin-2-onista saadaan yhdenmukaisesti
 10 esimerkin 1d) kanssa 6-(2-kloorifenyyli)-1,3,4,6-tetrahydro-8-nitro-2-okso-5,1-bentsotiatsosiini-5,5-dioksidi, jonka sulamispiste on 280°.

e) 6-(2-kloorifenyyli)-1,3,4,6-tetrahydro-8-nitro-2-okso-5,1-bentsotiatsosiini-5,5-dioksidista saadaan yhden-
 15 mukaisesti esimerkin 1e) kanssa 5-(2-kloorifenyyli)-1,3-dihydro-7-nitro-2H-1-bentsatsepin-2-oni, jonka sulamispiste on 224-226°.

f) 2,36 g 5-(2-kloorifenyyli)-1,3-dihydro-7-nitro-2H-1-bentsatsepin-2-onia ja 9,2 ml N,N-dimetyylaniliinia
 20 liuotetaan 100 ml:aan aluminiumoksidin (aktiivisuusaste I) läpi suodatettua kloroformia. Senjälkeen kun on lisätty 2,8 ml fosforioksidikloridia keitetään 12 tuntia palautusjäähdyttäen. Saatu reaktioseos kaadetaan liuokseen, jossa on 12 g natriumvetykarbonaattia 300 ml:ssa vettä ja sekoitetaan 20 minuuttia
 25 huoneen lämpötilassa. Kloroformiliuos erotetaan, pestään, kuivataan ja haihdutetaan tyhjössä. Jäännös käsittää raakaa 2-kloori-5-(2-kloorifenyyli)-7-nitro-2H-1-bentsatsepiinia ja dimetyylaniliinia.

g) Edellä saatu jäännös liuotetaan 150 ml:aan n-butanolia, lisätään 11 g etikkahappohydratsidia ja keitetään
 30 palautusjäähdyttäen 1 tunti. Saatu liuos haihdutetaan tyhjössä; jäännös liuotetaan 150 ml:aan jääetikkaa ja keitetään palautusjäähdyttäen 2 tuntia. Tyhjössä haihduttamisen jälkeen jaetaan jäännös kloroformin ja kyllästetyn natriumvetykarbonaattiliuoksen kesken. Kloroformiliuos haihdutetaan
 35

tyhjössä ja jäännös kromatografoidaan 250 g:lla piihappo-
geeliä. Ensin eluoidaan epäpuhtaudet kloroformi/etanolilla
(99:1 ja 98:2). Haluttu tuote eluoidaan kloroformi/eta-
nolilla (97:3 ja 94:6). Jäännökset näistä eluaateista ki-
5 teytetään etikkaesteri/eetteristä ja kiteytetään sitten
uudelleen etikkaesteristä. Saadaan 6-(2-kloorifenyyli)-1-
metyyli-8-nitro-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiinia, jon-
ka sulamispiste on 225-227^o.

Esimerkki 5

10 a) Natriumamidin, joka valmistettiin 500 ml:sta
nestemäistä ammoniakkia, 0,22 g:sta rauta(III)nitratia
ja 13,2 g:sta natriumia, liuokseen lisätään hitaasti tiput-
taen 100 g 2-fluoridifenyyylimetaania. 10 minuutin kuluttua
lisätään tiputtaen liuos, jossa on 40,75 g 3-bromipropioni-
15 happoa 500 ml:ssa eetteriä. Vielä 15 minuutin jälkeen anne-
taan ammoniakkin tislautua pois. Kiteytynyt 4-(2-fluorife-
nyyli)-4-fenyyliivohapon natriumsuola suodatetaan erilleen
ja pestään vedellä. Vapaa happo saadaan lisäämällä nat-
riumsuolaan laimennettua kloorivetyhappoa, uuttamalla seos
20 eetterillä ja haihduttamalla eetteripitoinen liuos. Saa-
daan 4-(2-fluorifenyyli)-4-fenyyliivohappo, jonka sulamis-
piste on 105^o.

b) 50 g 4-(2-fluorifenyyli)-4-fenyyliivohappoa liuo-
tetaan 250 g:aan polyfosforihappoa ja kuumennetaan sekoituk-
25 senalaisena 40 minuutin aikana 125^o:seen. Jäähdyttämisen
jälkeen huoneen lämpötilaan sekoitetaan seos jään kanssa
ja uutetaan kloroformilla. Kloroformi-uutteet pestään neut-
raaliksi natriumvetykarbonaattiliuoksella ja vedellä ja haih-
dutetaan sitten. Raakatuote kromatografoidaan 500 g:lla alu-
30 miniumoksidia (aktiivisuusaste III). Eluoimalla bentseenillä
saadaan 4-(2-fluorifenyyli)-1-tetraloni.

c) 32 g:aan 4-(2-fluorifenyyli)-1-tetralonia 75 ml:ssa
etanolia lisätään liuos, jossa on 9,26 g hydroksyyliamiini-
hydrokloridia 10 ml:ssa vettä, ja sitten 17 g jauhemaista
35 natriumhydroksidia. Keitetään palautusjäähdyttäen 5 minuuttia,

jäähdytetään jälleen ja reaktioseos kaadetaan jään ja laimennetun kloorivetyhapon seokselle. Uutetaan eetterillä ja pestään saatu uute neutraaliksi. Liuottimen haihduttamisen jälkeen saadaan 4-(2-fluorifenyyli)-1-tetraloni-oksiimi,
 5 jonka sulamispiste on 120°.

d) 26 g 4-(2-fluorifenyyli)-1-tetraloni-oksiimia lisätään 130 g:aan 125°:seen esilämmitettyä polyfosforihappoa. Saatua liuosta sekoitetaan 30 minuutin ajan 125°:ssa, jäähdytetään, sekoitetaan jään ja veden kanssa ja uutetaan kloroformilla. Orgaanisen faasin haihduttamisen jälkeen kiteytetään jäännös etanolista. Saadaan 5-(2-fluorifenyyli)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-bentsatsepin-2-oni, jonka sulamispiste on 210-212°.

e) Liuokseen, jossa on 17,1 g 5-(2-fluorifenyyli)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-bentsatsepin-2-onia 135 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään 9,4 g N-kloori-sukkiini-imidiä. Seos kuumennetaan 1 tunnin aikana 100°:seen, jäähdytetään sitten ja laimennetaan vedellä. Saostunut tuote uutetaan etikkaesterillä. Saatu liuos haihdutetaan pienempään tilavuuteen, jolloin kiteytyy 7-kloori-5-(2-fluorifenyyli)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-bentsatsepin-2-onia, sulamispiste 185°.

f) Suspensioon, jossa on 10,25 g 7-kloori-5-(2-fluorifenyyli)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-bentsatsepin-2-onia 880 ml:ssa hiilitetrakloridia, lisätään 4,5 ml bromia ja kuumennetaan 2 tunnin aikana sekoittaen kiehuvaaksi 500 W-hehkulampun säteilyn alaisena. Liuos haihdutetaan tyhjöissä. Jäännös liuotetaan 880 ml:aan 2-propanolia ja hydrataan 1,3 g:n palladium/hiiltä (5-%:sta) läsnäollessa huoneen lämpötilassa ja normaalipaineessa. Katalyytti suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan. Jäännös liuotetaan bentseeniin ja kromatografoidaan 295 g:lla piihappogeeliä. Epäpuhtaudet ja lähtöaine eluoidaan bentseeni/etikkaesterillä (39:1) ja haluttu tuote bentseeni/etikkaesterillä (19:1). Uudelleen-
 35 kiteyttämisen jälkeen bentseeni/eetteristä saadaan 7-kloori-5-(2-fluorifenyyli)-1,3-dihydro-2H-1-bentsatsepin-2-oni, jonka sp. on 214-215°.

g) Liuokseen, jossa on 4 g 7-kloori-5-(2-fluorifenyyli)-1,3-dihydro-2H-1-bentsatsepin-2-onia 80 ml:ssa metyleenikloridia, sekoitetaan 10,5 g trietyylioksonium-tetrafluoriboraattia ja sekoitetaan 65 tuntia huoneen
 5 lämpötilassa. Senjälkeen lisätään 12,1 ml 50-%:sta kalium-karbonaattiliuosta. Sitten lisätään natriumsulfaattia ja sekoitetaan vielä 30 minuuttia. Liukenemattomat osat suodatetaan pois ja pestään metyleenikloridilla. Suodos haihdutetaan. Saatu raaka-2-etoksi-7-kloori-5-(2-fluorifenyyli)-
 10 3H-1-bentsatsepiini sekoitetaan liuoksen kanssa, jossa on 3,1 g etikkahappohydratsidia 60 ml:ssa n-butanolia. Seosta keitetään palautusjäähdyttään 24 tuntia ja haihdutetaan sitten tyhjössä. Jäännöksen jakamisen jälkeen kloroformin ja veden kesken haihdutetaan kloroformiliuos tyhjössä ja
 15 jäännös kiteytetään uudelleen eetteristä ja sitten bentseenistä. Saadaan 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1-metyyli-4H-s-triatsoli⁰/4,3-a//1/bentsatsepiini, jonka sp. on 223-225⁰.

Esimerkki 6

7-kloori-5-(2-fluorifenyyli)-1,3-dihydro-2H-1-bentsatsepin-2-onista ja (bentsyylioksikarbonyyliamino)-etikkahappohydratsidista saadaan yhdenmukaisesti esimerkin 5g) kanssa {/8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-4H-s-triatsoli-/4,3-a//1/bentsatsepin-1-yyli/metyyli} -karbamiinihappobentsyyliesteri, jonka sp. on 161-163⁰.

25 b) Liuokseen, jossa on 4,5 g {/8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepin-1-yyli/-metyyli} -karbamiinihappobentsyyliesteriä 23 ml:ssa jää-, etikkaa, lisätään huoneen lämpötilassa 23 ml bromivetyhapon 2,3M-liuosta jääetikassa. Lämmitetään kaksi tuntia 40⁰:ssa,
 30 jäähdytetään huoneen lämpötilaan ja laimennetaan 200 ml:lla eetteriä. Kiteytynyt 1-(aminometyyli)-8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiini-hydrobromidi suodatetaan erilleen.

Edellä saadusta hydrobromidista saadaan vapaa emäs
 35 sekoittamalla vesipitoisen ammoniakkin kanssa ja uuttamalla

kloroformilla. Kloroformiuutteesta saatu jäännös kiteytetään uudelleen bentseenieetteristä. Saadaan 1-(aminometyyli)-8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-4H-s-triatsoli-/4,3-a//1/bentsatsepiini, jonka sulamispiste on 188-190°.

- 5 Hydrokloridiksi muuttamista varten liuotetaan emäs isopropanoliin ja käsitellään ekvivalentilla määrällä kloorivetyä isopropanolissa. Liuottimen haihduttamisen ja hydrokloridin uudelleenkiteyttämisen jälkeen 10-kertaisesta määrästä vettä saadaan 1-(aminometyyli)-8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-4H-s-triatsoli-/4,3-a//1/bentsatsepiinihydrokloridi, 10 jonka sp. on 246-248° (hajooa).

Esimerkki 7

- 7-kloori-1,3-dihydro-5-fenyyli-2H-1-bentsatsepin-2-onista ja etikkahappohydratsidista saadaan yhdenmukaisesti 15 esimerkin 5g) kanssa, tosin 2-etoksi-7-kloori-5-fenyyli-3H-1-bentsatsepiinin kautta, 8-kloori-1-metyyli-6-fenyyli-4H-s-triatsoli-/4,3-a//1/bentsatsepiini, jonka sp. on 235°.

Esimerkki 8

- a) 7-kloori-5-(2-kloorifenyyli)-1,3-dihydro-2H-1-bentsatsepin-2-onista ja (bentsyylioksikarbonyyliamino)- 20 etikkahappohydratsidista saadaan yhdenmukaisesti esimerkin 5g) kanssa, tosin 2-etoksi-7-kloori-5-(2-kloorifenyyli)-3H-1-bentsatsepiinin kautta, {/8-kloori-6-(2-kloorifenyyli)-4H-s-triatsoli-/4,3-a//1/bentsatsepin-1-yyli/metyyli} -karbamiinihappo-bentsyyliesteri, 25 jonka sp. on 190°.

- b) {/8-kloori-6-(2-kloorifenyyli)-4H-s-triatsoli-/4,3-a//1/bentsatsepin-1-yyli/metyyli} karbamiinihappo-bentsyyliesteristä saadaan yhdenmukaisesti esimerkin 6b) kanssa 1-(aminometyyli)-8-kloori-6-(2-kloorifenyyli)-4H-s-triatsoli-/4,3-a//1/bentsatsepiini, 30 jonka sp. on 208-209°, ja vastaava hydrokloridi, jonka sp. on 256-258° (hajooa).

Esimerkki 9

- Liuokseen, jossa on 1,075 g 7-kloori-5-fenyyli-1,3-dihydro-2H-1-bentsatsepin-2-onia 20 ml:ssa kuivaa tetrahydro- 35 furaania, lisätään 0,23 g natriumhydridiä (50-%:nen disper-

sio mineraaliöljyssä) ja sekoitetaan 60^o:ssa 1 tunti. Sitten jäähdytetään huoneen lämpötilaan, lisätään 1,53 g bis-(4-morfolinyyli)fosfiinihappokloridia ja sekoitetaan vielä 2 tunnin ajan tässä lämpötilassa. Sen jälkeen lisätään liuos,
 5 jossa on 0,593 g etikkahappohydratsidia 50 ml:ssa n-butanolia, keitetään palautusjäähdyttäen 1 tunti ja haihdutetaan reaktioseos tyhjössä. Jäännös jaetaan veden ja metyleenikloridin kesken. Metyleenikloridi-liuos haihdutetaan ja jäännös kromatografoidaan 100 g:lla aluminiumoksidia
 10 (aktiivisuusaste III). Erilaiset epäpuhtaudet ja lähtöaine eluoidaan peräkkäin bentseenillä ja etikkaesteri/heksaanilla (1:1). Eluoinnin kloroformi/etanolilla (96:4) ja raakatuotteen uudelleenkiteyttämisen jälkeen etikkaesteri/bentseeni/n-heksaanista saadaan 8-kloori-1-metyyli-6-fenyyli-4H-s-tri-
 15 atsoli/4,3-a//1/bentsatsepiini, jonka sp. on 235^o.

Esimerkki 10

a) 100 g 2-amino-2'-kloori-5-nitrobentsofenonia lietetään 865 ml:aan 25-%:sta kloorivetyhappoa ja tähän lisätään annoksittain yhteensä 269 g tina(II)kloridia. Seosta
 20 sekoitetaan 36 tuntia huoneen lämpötilassa, laimennetaan sitten 0,5 l:lla jää/vesi-seosta ja asetetaan noin 2,17 l:lla 28-%:sta natriumhydroksidi-liuosta pH 10:een. Seos uutetaan metyleenikloridilla. Liuottimen haihduttamisen jälkeen liuotetaan jäännös 0,54 l:aan eetteriä ja kiteytetään noin -20^o:ssa. Saadaan 2,5-diamino-2'-klooribentsofenoni, jonka sp. on 20-40^o.

b) Liuos, jossa on 91,3 g 2,5-diamino-2'-klooribentsofenonia 900 ml:ssa metyleenikloridia, jäähdytetään -30^o:seen ja sekoitetaan 51,6 ml:n kanssa trietyyliamiinia.
 30 Sitten lisätään tiputtaen 90 minuutin aikana liuos, jossa on 35,2 ml asetanhydridiä 720 ml:ssa metyleenikloridia ja annetaan seistä 3 tuntia -25^o:ssa ja 16 tuntia huoneen lämpötilassa. Sitten lisätään 1,4 l vettä ja uutetaan useampia kertoja metyleenikloridilla. Orgaaniset utteet haihdutetaan ja sekoitetaan eetterin kanssa, jolloin kiteytyy 5-aset-

amino-2-amino-2'-klooribentsofenonia, jonka sulamispiste on 157^o.

c) liuokseen, jossa on 108,2 g 5-asetamino-2-amino-2'-klooribentsofenonia 1,4 l:ssa etanolia, lisätään huoneen
5 lämpötilassa tiputtaen liuos, jossa on 15,9 g natriumboori-
hydridiä 100 ml:ssa vettä. Saatua liuosta keitetään sitten
palautusjäähdyttämällä värin lähtöön asti ja kuumennetaan sen-
jälkeen vielä, senjälkeen kun on lisätty 300 ml metanolia,
15 minuuttia. Orgaaniset liuottimet tislataan pois tyhjässä
10 ja jäännös suspendoidaan 0,5 l:aan vettä. Saadut kiteet
kiteytetään uudelleen etanoli/vedestä. Saadaan 5-asetamino-
2-amino-2'-klooribentshydroli, jonka sp. on 137-138^o.

d) 107,3 g 5-asetamino-2-amino-2'-klooribentshydro-
lia kuumennetaan yhdessä 36,8 g:n kanssa 3-merkaptopropioni-
15 happoa 290 ml:ssa 6N kloorivetyhappoa 1 tunti 90^o:ssa. Jääh-
dyttämisen jälkeen kiteet suodatetaan erilleen. Saadaan
3-/(2,5-diaminofenyyli)(2-kloorifenyyli)metyylitio/propioni-
happo-dihydrokloridi, jonka sp. on 234-235^o (hajooa).

e) Liuokseen, jossa on 138,2 g 3-/(2,5-diaminofe-
20 nyyli)(2-kloorifenyyli)metyylitio/-propionihappo-dihydro-
kloridia 8,6 l:ssa kuivaa metyleenikloridia, lisätään -5^o:
ssa 94 ml trietyyliamiinia. Senjälkeen lisätään 0-2^o:ssa
peräkkäin 129,1 ml kloorimuurahaishappo-etyyliesteriä ja
188 ml trietyyliamiinia. Sitten jäähdytys poistetaan ja se-
25 koitetaan edelleen 90 minuutin ajan. Reaktioseos haihdu-
tetaan ja jäännös kromatografoidaan 1,44 kg:lla piihappo-
geeliä. Eluoidaan kloroformilla epäpuhtauksien poistami-
seksi ja sitten kloroformi/etanolilla (89,5:1,5). Saadaan
6-(2-kloorifenyyli)-1,3,4,6-tetrahydro-2-okso-2H-5,1-bentso-
- 30 tiatsiini-8-karbamiinihappo-etyyliesteriä, jonka sp. on
229-231^o.

f) 64,2 g 6-(2-kloorifenyyli)-1,3,4,6-tetrahydro-2-
okso-2H-5,1-bentsotiatsiini-8-karbamiinihappo-etyyliesteriä
liuotetaan 3,2 l:aan kloroformia. Tähän lisätään tiputtaen
35 liuos, jossa on 105,3 g m-klooriperbentsoehappoa 630 ml:ssa

kloroformia. Liuottimen haihduttamisen jälkeen saadaan 8-(etoksikarbonyyliamino-6-(2-kloorifenyyli)-1,3,4,6-tetrahydro-2-okso-2H-5,1-bentsotiatsosiini-5,5-dioksidi, jonka sp. on 295-296°.

- 5 g) 93,1 g 8-(etoksikarbonyyliamino-6-(2-kloorifenyyli)-1,3,4,6-tetrahydro-2-okso-2H-5,1-bentsotiatsosiini-5,5-dioksidiä liuotetaan 80°:ssa seokseen, jossa on 1,3 l hiilitetrakloridia, 1,3 l t-butanolia ja 33,5 ml vettä. Jäähdyttämisen jälkeen 35°:seen lisätään nopeasti voimak-
- 10 kaasti jäähdyttäen 212 g kalium-t-butylaattia (kolmena annoksena). Lämpötila kohoaa tällöin 45-50°:seen. Reaktion päätyttyä jäähdytyskylpy ^{haukale} poistetaan ja sekoitetaan vielä 30 minuuttia. Reaktioseos kaadetaan jäihin ja uutetaan useampia kertoja kloroformilla. Orgaaniset liuottimet haihdutetaan
- 15 ja jäännös kromatografoidaan 210 g:lla piihappogeeliä. Haluttu tuote eluoidaan tolueeni/kloroformilla (1:3). Uudelleenkiteyttämisen jälkeen etikkaesteri/petrolieetteristä saadaan 5-(2-kloorifenyyli)-2,3-dihydro-2-okso-1H-1-bentsatsepin-7-karbamiinihappo-etyyliesteri, jonka sulamispiste on
- 20 241°.

- h) 13,0 g 5-(2-kloorifenyyli)-2,3-dihydro-2-okso-1H-1-bentsatsepiini-7-karbamiinihappo-etyyliesteriä keitetään palautusjäähdyttäen 13 tuntia yhdessä 39 g:n kanssa kaliummetylaattia seoksessa, jossa on metanolia, etanolia
- 25 ja vettä, 215 ml kutakin. Orgaanisten liuottimien haihduttamisen jälkeen jäännös uutetaan kloroformilla. Kloroformiutteesta saatu jäännös kiteytetään erikkaesteristä. Saadaan 7-amino-5-(2-kloorifenyyli)-1,3-dihydro-2H-1-bentsatsepin-2-oni, jonka sp. on 192°.

- 30 i) Liuokseen, jossa on 9,2 g 7-amino-5-(2-kloorifenyyli)-1,3-dihydro-2H-1-bentsatsepin-2-onia 230 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 0°:ssa liuos, jossa on 22,3 g m-klooriperbentsoehappoa 190 ml:ssa metyleenikloridia. Lämpötila nousee tällöin 10°:seen. Jäähdytetään jälleen 0°:seen, sekoitetaan 2 minuuttia ja uutetaan sitten vesipitoisella natrium-
- 35

vetykarbonaatti-liuoksella. Orgaaninen faasi suodatetaan sitten emäksisen aluminiumoksidin läpi ja, peroksidivapauden koestamisen jälkeen, haihdutetaan. Jäännös kootaan tolueeniin ja kromatografoidaan 110 g:lla piihappogeeliä. Tolueeni/kloroformilla (4:1) eluoidaan 5-(2-kloorifenyyli)-1,3-dihydro-7-nitro-2H-1-bentsatsepin-2-oni, jonka sp. uudelleenkiteyttämisen jälkeen dietyylieetteri/diisopropyylieetteristä on 224-226°.

j) 2,36 g 5-(2-kloorifenyyli)-1,3-dihydro-7-nitro-2H-1-bentsatsepin-2-onia ja 9,2 ml N,N-dimetyylianiiliinia liuotetaan 100 ml:aan aluminiumoksidin (aktiivisuusaste I) läpi suodatettua kloroformia. Senjälkeen kun on lisätty 2,8 ml fosforioksikloridia keitetään palautusjäähdyttäen 12 tuntia. Saatu reaktioseos kaadetaan liuokseen, jossa on 12 g natriumvetykarbonaattia 300 ml:ssa vettä, ja sekoitetaan 20 minuuttia huoneen lämpötilassa. Kloroformi-liuos erotetaan, pestään, kuivataan ja haihdutetaan tyhjöissä. Jäännös on raaka-2-kloori-5-(2-kloorifenyyli)-7-nitro-3H-1-bentsatsepiinia ja dimetyylianiiliinia.

k) Edellä saatu jäännös liuotetaan 150 ml:aan n-butanolia, lisätään 11 g etikkahappohydratsidia ja keitetään palautusjäähdyttäen 1 tunti. Saatu liuos haihdutetaan tyhjöissä; jäännös liuotetaan 150 ml:aan jääetikkaa ja keitetään palautusjäähdyttäen 2 tuntia. Haihduttamisen jälkeen tyhjöissä jaetaan jäännös kloroformin ja kyllästetyn natriumvetykarbonaattiliuoksen kesken. Kloroformi-liuos haihdutetaan tyhjöissä ja jäännös kromatografoidaan 250 g:lla piihappogeeliä. Ensin eluoidaan epäpuhtaudet kloroformi/etanolilla (99:1 ja 98:2). Toivottu tuote eluoidaan kloroformi/etanolilla (97:3 ja 94:6). Jäännökset näistä eluaateista kiteytetään etikkaesteri/eetteristä ja sitten uudelleen etikkaesteristä. Saadaan 6-(2-kloorifenyyli)-1-metyyli-8-nitro-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiinia, jonka sulamispiste on 225-227°.

Esimerkki 11

a) 2-kloori-5-(2-kloorifenyyli)-7-nitro-3H-1-bentsatsepiinista ja (bentsyylioksikarbonyyliamino)etikkahappohydratsidista saadaan yhdenmukaisesti esimerkin 10k) kanssa
 5 {/6-(2-kloorifenyyli)-8-nitro-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepin-1-yyli/metyyli} karbamiinihappo-bentsyyliesteri, jonka sp. on 194-195⁰.

b) { 6-(2-kloorifenyyli)-8-nitro-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepin-1-yyli/metyyli } -karbamiinihappo-bentsyyli-
 10 esteristä saadaan yhdenmukaisesti esimerkin 6b) kanssa 1-(aminometyyli)-6-(2-kloorifenyyli)-8-nitro-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiini, jonka sp. on 206-208⁰, vastaava hydrobromidi, jonka sp. on 202-204⁰ (hajooa) ja vastaava hydrokloridi, jonka sp. on 262-263⁰ (hajooa).

15 Esimerkki 12

6 g 7-kloori-5-(2-fluorifenyyli)-1,3-dihydro-2H-1-bentsatsepiini-2-tionia ja 27 g isonikotiinihappohydratsidia liuotetaan yhdessä 360 ml:aan n-butanolia ja keitetään palautusjäähdyttään 24 tuntia. Saadun liuoksen tyhjössä
 20 haihduuttamisen jälkeen jaetaan jäännös tolueenin ja veden kesken. Tolueenifaasi väkevöidään noin 100 ml:ksi. Saostuneet kiteet suodatetaan erilleen ja kiteytetään uudelleen bentseenistä. Saadaan 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1-(4-pyridyyli)-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiini, jonka
 25 sp. on 198-200⁰.

Esimerkki 13

8-bromi-1,3-dihydro-5-(2-pyridyyli)-2H-1-bentsatsepiini-2-tionista ja isonikotiinihappohydratsidista saadaan yhdenmukaisesti esimerkin 12 kanssa 8-bromi-6-(2-pyridyyli)-1-(4-pyridyyli)-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiini,
 30 jonka sp. on 267-269⁰.

Esimerkki 14

7-kloori-5-(2-fluorifenyyli)-1,3-dihydro-2H-1-bentsatsepiini-2-tionista ja dimetyyliaminoetikkahappohydratsidista saadaan yhdenmukaisesti esimerkin 12 kanssa 8-kloori-
 35

6-(2-fluorifenyyli)-1-(dimetyyliaminometyyli)-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiini, jonka sp. on 196-197^o.

Esimerkki 15

- a) 8-bromi-1,3-dihydro-5-(2-pyridyyli)-2H-1-bentsatsepiini-2-tionista ja (bentsyylioksikarbonyyliamino)etikkahappohydratsidista saadaan yhdenmukaisesti esimerkin 12 kanssa $\{ /8\text{-bromi-6-(2-pyridyyli)-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/-bentsatsepin-1-yyli/metyyli} \}$ -karbamiinihappo-bentsyyli-esteri, jonka sp. on 128-132^o.
- 10 b) $\{ /8\text{-bromi-6-(2-pyridyyli)-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/-bentsatsepin-1-yyli/metyyli} \}$ -karbamiinihappo-bentsyyli-esteristä saadaan yhdenmukaisesti esimerkin 6b) kanssa 1-(aminometyyli)-8-bromi-6-(2-pyridyyli)-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/-bentsatsepiini, jonka sulamispiste on 118-130^o, ja vastaava
- 15 maleaatti, jonka sp. on 165^o (hajooa).

Esimerkki 16

- a) Liuokseen, jossa on 10 ml hydratsiini-hydraattia 1 litrassa tetrahydrofuraania, lisätään 12,5 g 7-kloori-5-(2-fluorifenyyli)-1,3-dihydro-2H-1-bentsatsepiini-2-tionia
- 20 ja sekoitetaan kaksi tuntia huoneen lämpötilassa typpivirrassa. Reaktioseos haihdutetaan tyhjössä. Jäännös kiteytetään di-isopropyylieetteri/heksaanista, jolloin saadaan 7-kloori-5-(2-fluorifenyyli)-2-hydratsiini-3H-1-bentsatsepiini, jonka sp. on 239-240^o.
- 25 b) 12,1 g 7-kloori-5-(2-fluorifenyyli)-2-hydratsiini-3H-1-bentsatsepiinia keitetään palautusjäähdyttään 2 tuntia seoksessa, jossa on 330 ml n-butanolia ja 110 ml ortomuura-haishappo-trietyyli-esteriä. Reaktioseos haihdutetaan tyhjössä. Jäännös kiteytetään heksaanista, jolloin saadaan
- 30 raaka 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-4H-s-triatsoli^o/4,3-a//1/-bentsatsepiini punertaviksi värjäytyneinä kiteinä. Puhdistusta varten tämä aines kromatografoidaan 121 g:lla piihappogeeliä. Epäpuhtaudet eluoidaan bentseeni/metanolilla (99:1). Sen jälkeen tuote eluoidaan bentseeni/metanolilla (98,5:1,5
- 35 ja 98:2). Saadun aineksen kiteyttämisen jälkeen eetteristä saadaan 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-4H-s-triatsoli^o/4,3-a//1/-

bentsatsepiini, jonka sulamispiste on 180-182⁰.

Esimerkki 17

a) Yhdenmukaisesti esimerkin 16a) kanssa saadaan
7-kloori-5-(2-kloorifenyyli)-1,3-dihydro-2H-1-bentsatse-
5 piini-2-tionista ja hydratsiini-hydraatista 7-kloori-5-(2-
kloorifenyyli)-2-hydratsiini-3H-1-bentsatsepiini, jonka sp.
on 223-225⁰.

b) Yhdenmukaisesti esimerkin 16b) kanssa saadaan
7-kloori-5-(2-kloorifenyyli)-2-hydratsiini-3H-1-bentsatse-
10 piinista saattamalla reagoimaan ortomuurahaishappo-trietyyli-
esterin kanssa 8-kloori-6-(2-kloorifenyyli)-4H-s-triatsoli-
/4,3-a//1/bentsatsepiini, jonka sp. on 189-190⁰.

Esimerkki 18

a) Yhdenmukaisesti esimerkin 16a) kanssa saadaan
15 7-bromi-1,3-dihydro-5-(2-pyridyyli)-2H-1-bentsatsepiini-2-
tionista ja hydratsiini-hydraatista 7-bromi-2-hydratsiini-
5-(2-pyridyyli)-3H-1-bentsatsepiini, jonka sp. on 149⁰ (hajoa).

b) Yhdenmukaisesti esimerkin 16b) kanssa saadaan 7-bro-
mi-2-hydratsiini-5-(2-pyridyyli)-3H-1-bentsatsepiinista saat-
20 tamalla reagoimaan ortomuurahaishappo-trietyyliesterin kans-
sa 8-bromi-6-(2-pyridyyli)-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bents-
atsepiini, jonka sp. on 219⁰.

Esimerkki 19

7-kloori-5-(2-fluorifenyyli)-2-hydratsiini-3H-1-bents-
25 atsepiinista ja ortopropionihappo-trietyyliesteristä saadaan
yhdenmukaisesti esimerkin 16b) kanssa 1-etyyli-8-kloori-6-(2-
fluorifenyyli)-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiini, jonka
sp. on 238-239⁰.

Esimerkki 20

a) 8,5 g 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-4H-s-triatsoli-
30 /4,3-a//1/bentsatsepiinia liuotetaan 135 ml:aan kloroformia
ja 3,3 ml:aan pyridiiniä. Huoneen lämpötilassa lisätään
sekoittaen ja tiputtaen 2,0 ml bromia. Lämmitetään sitten
50 minuutin aikana 55-60⁰:seen ja haihdutetaan tyhjössä.
35 Jäännös kromatografoidaan 550 g:lla piihappogeeliä. Eluoi-
malla kloroformilla, joka sisältää 0,3 tai 0,4 % metanolia,

ja kiteyttämällä saatu aines uudestaan bentseenistä saadaan 1-bromi-8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-4H-s-triatsoli-/4,3-a//1/bentsatsepiini, jonka sp. on 222^o.

b) 3,9 g 1-bromi-8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-
 5 4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiinia suspendoidaan
 90 ml:aan metanolia ja lisätään 1,62 g natriummetylaattia. Seosta keitetään palautusjäähdyttään 20 tuntia ja haihdutetaan sitten. Jäännöstä, joka sisältää vallitsevasti 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1-metoksi-4H-s-triatsoli-
 10 /4,3-a//1/-bentsatsepiinia, keitetään palautusjäähdyttään
 100 ml:ssa 48-%:sta bromivetyhappoa 4,5 tuntia. Reaktio-
 seos laimennetaan vedellä, tehdään heikosti emäksiseksi
 natriumkarbonaatilla ja uutetaan metyleenikloridilla. Me-
 tyleenikloridi-liuos haihdutetaan ja jäännös kromatografoi-
 15 daan 120 g:lla aluminiumoksidia (aktiivisuusaste III).
 Epäpuhtaudet erotetaan eluoimalla bentseeni/kloroformilla
 (9:1-1:4). Eluoimalla kloroformilla, joka sisältää 1-10 %
 metanolia, ja kiteyttämällä saatu aines kahdesti uudelleen
 bentseenistä saadaan 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-2,4-di-
 20 hydro-1H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepin-1-oni, jonka
 sp. on 223-225^o.

Esimerkki 21

a) 8,1 g 8-kloori-6-(2-kloorifenyyli)-4H-s-tri-
 atsoli/4,3-a//1/bentsatsepiinia bromataan esimerkissä 20a)
 25 kuvatun menetelmän mukaisesti. Saadaan 1-bromi-8-kloori-6-
 (2-kloorifenyyli)-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiini,
 jonka sp. on 234^o.

b) 9 g 1-bromi-8-kloori-6-(2-kloorifenyyli)-4H-s-tri-
 atsoli/4,3-a//1/bentsatsepiinia sekoitetaan 263 ml:ssa
 30 85-%:sta fosforihappoa 22 tuntia 140^o:ssa. Reaktioseos
 kaadetaan 1,5 kg:aan jää/vesi-seosta ja neutraloidaan
 28-%:sella natriumhydroksidi-liuoksella. Tuote uutetaan
 kloroformilla. Kloroformi-uutteesta saatu jäännös kromato-
 grafoidaan 300 g:lla piihappogeeliä. Epäpuhtaudet erotetaan
 35 eluoimalla kloroformilla. Eluoimalla kloroformilla, joka si-
 sältää 2-4 % etanolia, kiteyttämällä saatu aines dietyyli-

eetteri/di-isopropyylieetteristä ja kiteyttämällä uudelleen etikkaesteristä saadaan 8-kloori-6-(2-kloorifenyyli)-2,4-dihydro-1H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepin-1-oni, jonka sp. on 250-251^o.

5 Esimerkki 22

1-bromi-8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-4H-s-triatso-
li/4,3-a//1/bentsatsepiinista saadaan yhdenmukaisesti esi-
merkin 21b) kanssa 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-2,4-dihydro-
1H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepin-1-oni, jonka sp. on
10 223-225^o.

Esimerkki 23

0,15 g 7-kloori-5-(2-fluorifenyyli)-2-hydratsiini-
3H-1-bentsatsepiinia liuotetaan 10 ml:aan pyridiiniä ja li-
sätään 1,44 ml fosgeenin 14,3-%:sta liuosta tolueenissa.
15 Seos kuumennetaan 5 minuutin aikana 60^o:seen ja haihdute-
taan sitten tyhjössä. Jäännös jaetaan bentseenin ja veden
kesken. Bentseeni-faasi pestään peräkkäin vedellä, natrium-
vetykarbonaatti-liuoksella ja vedellä. Liuotin haihdutetaan
tyhjössä. Jäännös kromatografoidaan 15 g:lla piihappogeeliä
20 eluoiden bentseeni/etikkaesterillä (19:1 ja 9:1). Uudelleen
kiteyttämisen jälkeen eetteri/heksaanista saadaan puhdas
8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-2,4-dihydro-1H-s-triatsoli-
/4,3-a//1/bentsatsepin-1-oni, jonka sp. on 223-225^o.

Esimerkki 24

25 3 g 7-kloori-5-(2-fluorifenyyli)-2-hydratsiini-3H-
1-bentsatsepiinia liuotetaan 40 ml:aan dimetyyliformamidia.
Senjälkeen kun on lisätty 3,6 g N,N'-karbonyylidi-imidat-
solia sekoitetaan seosta 16 tuntia 50^o:ssa. Saatu kaade-
taan sitten 700 ml:aan vettä ja uutetaan etikkaesterillä.
30 Orgaaniset uutteet pestään vedellä ja kyllästetyllä natrium-
kloridi-liuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös kro-
matografoidaan 200 g:lla piihappogeeliä eluoiden kloroformi/-
etanolilla (98,5:1,5). Uudelleenkiteyttämisen jälkeen di-
isopropyylieetteristä saadaan 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-
35 2,4-dihydro-1H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepin-1-oni, jonka
sp. on 223-225^o.

Esimerkki 25*misä lähtöaine?*

Liuokseen, jossa on 2,65 g 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-2,4-dihydro-1H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepin-
 1-onia seoksessa, jossa on 16 ml metanolia ja 16 ml mety-
 5 leenikloridia, lisätään 0^o:ssa 100 ml eetteripitoista di-
 atsometaani-liuosta. 3 tunnin kuluttua lisätään vielä
 33 ml diatsometaani-liuosta ja annetaan seistä vielä 2 tun-
 tia. Liuoksen haihduttamisen jälkeen kromatografoidaan jään-
 nös 80 g:lla piihappogeeliä eluoiden kloroformi/etanolilla
 10 (99:1). Raakatuote kiteytetään uudelleen eetteri/heksaanista.
 Saadaan 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-2,4-dihydro-2-metyyli-
 1H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepin-1-oni, jonka sp. on
 142-143^o.

Esimerkki 26

15 5 g 1-bromi-8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-4H-s-triat-
 soli/4,3-a//1/bentsatsepiinia kuumennetaan 40 ml:ssa N-metyy-
 lipiperatsiinia 21 tunnin aikana sekoittaen 120^o:seen. Jääh-
 dyttämisen jälkeen kaadetaan jääveteen ja uutetaan klorofo-
 rilla. Kloroformi-uutteista saatu jäännös kromatografoi-
 20 daan 150 g:lla piihappogeeliä. Epäpuhtauksien erottamisen
 jälkeen eluoimalla kloroformi/etanolilla)94:6) saadaan
 tuote eluoimalla kloroformi/etanolilla (85:15). Uudelleenki-
 teyttämisen jälkeen dietyylieetteri/di-isopropyylieetteris-
 tä ja etikkaesteri/di-isopropyylieetteristä saadaan 8-kloo-
 25 ri-6-(2-fluorifenyyli)-1-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4H-s-
 triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiini, jonka sp. on 209-210^o.

Esimerkki 27

1-bromi-8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-4H-s-triatsoli-
 /4,3-a//1/bentsatsepiinista ja moroliinista saadaan yhdenmu-
 30 kaisesti esimerkin 26 kanssa 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1-
 morfoliini-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiini, jonka
 sp. on 246-247^o.

Esimerkki 28

1-bromi-8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-4H-s-triatsoli-
 35 /4,3-a//1/bentsatsepiinista ja dimetyyliamiinista saadaan
 yhdenmukaisesti esimerkin 26 kanssa, mutta käyttäen kuitenkin

pommiputkea ja kuumennusta 120^o:ssa 2 tunnin ajan ja 150^o:ssa 2 tunnin ajan, 1-dimetyyliamino-8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiini, jonka sp. on 240-243^o.

5 Esimerkki 29

- a) Liuokseen, jossa on 18,2 g 7-kloori-5-(2-fluorifenyyli)-2-hydratsiini-3H-1-bentsatsepiinia 220 ml:ssa jäätikkoa, lisätään 15^o:ssa tiputtaen 5,1 ml klooriasetyyli-kloridia. Sekoitetaan vielä 2 tuntia huoneen lämpötilassa.
- 10 Lisätään 7,5 g natriumasetaattia, sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa ja keitetään 20 minuuttia palautusjäähdyttäen, haihdutetaan sitten tyhjössä ja jaetaan jäännös kloroformin ja veden kesken. Orgaaninen faasi pestään natriumvetykarbonaatti-liuoksella ja vedellä ja haihdutetaan.
- 15 Saatu tuote kromatografoidaan piihappogeelillä eluoiden kloroformi/etanolilla (98,1:1,5) ja saadaan 8-kloori-1-(kloorimetyyli)-6-(2-fluorifenyyli)-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/-bentsatsepiini valkoisina kiteinä, joiden sp. on 180^o (hajovat).
- 20 b) 7 g 8-kloori-1-(kloorimetyyli)-6-(2-fluorifenyyli)-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/-bentsatsepiinia ja 2,9 g natriumjodidia liuotetaan 195 ml:aan asetonia. Sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa, suodatetaan saostunut natriumkloridi erilleen ja käsitellään suodosta sekoituksenalaise
- 25 sena pysyvään emäksiseen reaktioon asti metyyliamiinilla. 10 minuutin kuluttua reaktioseos haihdutetaan. Jäännös jaetaan etikkaesterin ja laimennetun kloorivetyhapon kesken. Vesipitoiset liuokset asetetaan alkaliseksi ammoniakilla, kyllästetään natriumkloridilla ja uutetaan kloroformilla.
- 30 Kloroformi-uutteet haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan 300 g:lla piihappogeeliä eluoiden kloroformi/etanolilla (9:1). Uudelleenkiteyttämisen jälkeen etikkaesteri/di-isopropyylietteristä saadaan 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1-(metyyliaminometyyli)-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiini,
- 35 jonka sp. on 170-171^o.

Muuttamista varten hydrokloridiksi tämä aine liuotetaan etanoliin ja lisätään laskettu määrä kloorivetyä etikkaesterissä. Eetterin lisäämisen jälkeen kiteytyy 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1-(metyyliaminometyyli)-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiini-hydrokloridi, jonka sp. on 240^o (hajoaa).

Esimerkki 30

8-kloori-1-(kloorimetyyli)-6-(2-fluorifenyyli)-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiinista ja N-metyyli-N-propargyyliamiinista saadaan yhdenmukaisesti esimerkin 29b) kanssa 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1-(N-metyyli-N-propargyyliaminometyyli)-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiini, jonka sp. on 147^o, ja vastaava hydrokloridi, jonka sp. on 204^o (hajoaa).

Esimerkki 31

a) Liuos, jossa on 13,4 g 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1,3,4,6-tetrahydro-2-okso-2H-5,1-bentsotiatsosiini-5,5-dioksidia 380 ml:ssa heksametyylifosforihappotriamidia, sekoitetaan 7,7 g:n kanssa 2,4-bis-(4-metoksifenyyli)-1,2,3,4-ditiadifosfetaani-2,4-disulfidia, kuumennetaan 2 tuntia 100^o:ssa, jäähdytetään jälleen huoneen lämpötilaan ja reaktioseos kaadetaan 8,3 l:aan vettä. Uutetaan kahdesti etikkaesterillä ja orgaaniset uutteen pestään vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridi-liuoksella. Etikkaesteriliuokset haihdutetaan ja jäännös kromatografoidaan 500 g:lla piihappogeeliä. Eluoimalla kloroformilla, joka sisältää 0,5 % etanolia, ja kiteyttämällä eetteristä saadaan 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1,3,4,6-tetrahydro-2-tioni-2H-5,1-bentsotiatsosiini-5,5-dioksidi, jonka sp. on 226^o.

b) Liuokseen, jossa on 0,9 ml hydratsiini-hydraattia 134 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 6,2 g 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1,3,4,6-tetrahydro-2-tioni-2H-5,1-bentsotiatsosiini-5,5-dioksidia. Liuosta sekoitetaan argon-virrassa 1,25 tuntia huoneen lämpötilassa ja haihdutetaan sitten tyhjässä. Jäännös kiteytetään di-isopropyylieetteristä, jolloin

saadaan 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-2-hydratsiini-3,6-dihydro-4H-5,1-bentsotiatsosiini-5,5-dioksidi, jonka sp. on 159°.

- c) Liuokseen, jossa on 5,9 g 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-2-hydratsiini-3,6-dihydro-4H-5,1-bentsotiatsosiini-5,5-dioksidia 118 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään 5,8 g N,N'-karbonyylidi-imidatsolia ja seosta sekoitetaan 18 tuntia 52°:ssa. Saatua liuos kaadetaan sitten 1,8 l:aan vettä ja uutetaan kolme kertaa 1,2 l:lla etikkaesteriä.
- 10 Orgaaniset utteet pestään vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridi-liuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös kiteytetään kloroformista ja uudelleen etikkaesteristä. Saadaan 9-kloori-7-(2-fluorifenyyli)-4,5-dihydro-7H-s-triatsoli/3,4,a//1/bentsotiatsosin-1(2H)-oni-6,6-dioksidi, jonka sp. on 292-293°.
- 15

- d) 591 mg 9-kloori-7-(2-fluorifenyyli)-4,5-dihydro-7H-s-triatsoli/3,4-a//1/bentsotiatsosiini-1(2H)-oni-6,6-dioksidia suspendoidaan seokseen, jossa on 6,0 ml hiilitetrakloridia, 6,0 ml t-butanolia ja 0,34 ml vettä ja jäähdytetään 10°:seen. Voimakkaasti sekoittaen lisätään 1,5 g kalium-t-butylaattia, jolloin lämpötila pidetään jäähdytteen avulla 30°:ssa. Sekoitetaan vielä 30 minuuttia 20°:ssa, reaktioseos kaadetaan veteen ja uutetaan viidesti kloroformilla. Utteet pestään vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan 20 g:lla piihappogeeliä. Eluoimalla kloroformilla, joka sisältää 2 % etanolia, ja kiteyttämällä eetteristä, saadaan 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-2,4-dihydro-1H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepin-1-oni, jonka sp. on 222-224°.
- 20
- 25
- 30

Esimerkki 32

mista lähten

- a) 500 mg 8-kloori-1-(kloorimetyyli)-6-(2-fluorifenyyli)-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiinia ja 212 mg natriumjodidia liuotetaan 14 ml:aan asetonia. Sekoitetaan 1 tunti huoneen lämpötilassa ja saostunut natriumkloridi suodatetaan pois. Suodos haihdutetaan 40°:ssa tyhjässä.
- 35

Jäännös, joka käsittää pääasiallisesti 8-kloori-1-(jodimetyyli)-6-(2-fluorifenyyli)-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiinia, ja 308 mg ftaali-imidikaliunia liuotetaan 15 ml:aan tetrahydrofuraania. Liuosta sekoitetaan 3,5 päivän
 5 ajan huoneen lämpötilassa, kaadetaan sitten veteen ja uutetaan kahdesti etikkaesterillä. Orgaaniset uutteen pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan 30 g:lla piihappogeeliä eluoiden etikkaesteri/etanolilla (9:1) ja kiteytetään senjälkeen etikkaesteri/eetteristä.
 10 Saadaan 8-kloori-1-(ftaali-imidimetyyli)-6-(2-fluorifenyyli)-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiini, jonka sp. on 235-237⁰.

b) 235 mg 8-kloori-1-(ftaali-imidimetyyli)-6-(2-fluorifenyyli)-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiinia liuotetaan 15 ml:aan etanolia ja lisätään 500 mg hydratsiinihydraattia. Sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa ja haihdutetaan sitten etanoli pois tyhjössä. Jäännös liuotetaan etikkaesteriin, pestään kahdesti vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan 10 g:lla aluminium-
 15 oksidia (neutraali, aktiivisuusaste III). Eluoimalla kloroformi/etanolilla (9:1) ja kiteyttämällä etikkaesteristä saadaan 1-(aminometyyli)-8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiini, jonka sp. on 187-190⁰.
 20

Esimerkki 33

a) 1,08 g 8-kloori-1-(kloorimetyyli)-6-(2-fluorifenyyli)-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiinia ja 458 mg natriumjodidia liuotetaan 30 ml:aan asetonia. Sekoitetaan 1 tunti huoneen lämpötilassa, suodatetaan saostunut natriumkloridi pois ja haihdutetaan suodos 40⁰:ssa tyhjössä.
 30 Jäännös, joka on pääasiallisesti 8-kloori-1-(jodimetyyli)-6-(2-fluorifenyyli)-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiinia, ja 198 mg natriumatsidia liuotetaan 30 ml:aan tetrahydrofuraania. Liuosta sekoitetaan 18 tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja haihdutetaan sitten tyhjössä. Jäännös liuotetaan kloroformiin ja pestään kahdesti vedellä. Orgaaninen
 35

faasi kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan sitten tyh-
jössä. Saatu jäännös kromatografoidaan 20 g:lla piihappo-
geeliä eluoiden etikkaesterillä, ja se antaa kiteyttämisen
jälkeen isopropyylieetteristä l-(atsidi^ometyyli)-8-kloori-
5 6-(2-fluorifenyyli)-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatse-
piinia, jonka sp. on 147-150°.

b) 734 mg l-(atsidi^ometyyli)-8-kloori-6-(2-fluori-
fenyyli)-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiinia liuotetaan
etanoliin ja jäähdytetään 0°:seen. Tässä lämpötilassa lisä-
10 tään tiputtaen liuos, jossa on 675 mg tina(II)kloridi-dihyd-
raattia 9,5 ml:ssa 2N NaOH. Reaktioseosta sekoitetaan 45 mi-
nuuttia 0-5°:ssa, laimennetaan sitten etikkaesterillä ja
pestään neljästi vedellä. Orgaaninen faasi kuivataan ja haih-
dutetaan. Kiteyttämällä etikkaesteristä saadaan l-(amino-
15 metyyli)-8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-4H-s-triatsoli/4,3-a/-
/1/-bentsatsepiini, jonka sp. on 187-190°.

Esimerkki 34

a) 30 g 7-kloori-5-(2-fluorifenyyli)-1,3,4,5-tetra-
hydro-2H-1-bentsatsepiin-2-onia liuotetaan 105 ml:aan heksa-
20 metyylifosforihappotriamidia ja lisätään 22 g 2,4-bis-(4-
metoksifenyyli)-1,2,3,4-ditiadifosfetaani-2,4-disulfidia.
Lämmitetään 1 tunnin aikana 100°:seen, jäähdytetään jälleen
huoneen lämpötilaan ja reaktioseos kaadetaan 1,4 l:aan vet-
tä. Uutetaan neljästi etikkaesterillä ja orgaaniset uutteet
25 pestään vedellä. Etikkaesteriliuos kuivataan, suodatetaan ja
haihdutetaan tyhjössä. Jäännöksen kiteyttämisen jälkeen eta-
nolista saadaan 7-kloori-5-(2-fluorifenyyli)-1,3,4,5-tetra-
hydro-2H-1-bentsatsepiini-2-tioni, jonka sp. on 190°.

b) Liuokseen, jossa on 17,5 ml hydratsiini-hydraattia
30 1,75 l:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 22 g 7-kloori-5-(2-
fluorifenyyli)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-bentsatsepiini-2-
tionia. Liuosta sekoitetaan argon-virrassa 2 tuntia ja haih-
dutetaan sitten tyhjössä 40°:ssa. Jäännös kiteytetään eette-
ristä ja saadaan 7-kloori-5-(2-fluorifenyyli)-2-hydratsiini-
35 4,5-dihydro-2H-1-bentsatsepiini, jonka sp. on 213-215°.

c) 15,0 g 7-kloori-5-(2-fluorifenyyli)-2-hydratsiini-

4,5-dihydro-2H-1-bentsatsepiinia liuotetaan 200 ml:aan dimetyyliformamidia. Senjälkeen kun on lisätty 18 g N,N'-karbonyyli-di-imidatsolia, seosta sekoitetaan 20 tuntia 52^o:ssa, kaadetaan 2 litraan vettä ja uutetaan etikkaesteri-
 5 rillä. Orgaaniset uutteet pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan ja jäännös kromatografoidaan 800 g:lla piihappogeeliä. Eluoimalla kloroformilla, joka sisältää 2 % etanolia ja kiteyttämällä eetteristä saadaan 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-2,4,5,6-tetrahydro-1H-s-triatsoli/4,3-a/-
 10 /1/-bentsatsepin-1-oni, jonka sp. on 236-238^o.

d) Suspensioon, jossa on 660 mg 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-2,4,5,6-tetrahydro-1H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepin-1-onia 150 ml:ssa hiilitetrakloridia, lisätään 0,11 ml bromia ja kuumennetaan sekoittaen kiehuvaaksi 2 tunnin aikana säteilöytämällä 500 W-hehkulampulla. Liuos haihdutetaan tyhjöissä, jäännös liuotetaan kloroformiin ja liuos pestään kahdesti kyllästetyllä natriumvetykarbonaatti-liuoksella, kuivataan ja haihdutetaan tyhjöissä. Jäännös kromatografoidaan 35 g:lla piihappogeeliä. Eluoimalla tolueni/etikkaesterillä (4:1) ja kiteyttämällä etikkaesteri/-
 20 eetteristä saadaan 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-2,4-dihydro-1H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepin-1-oni, jonka sp. on 221-224^o.

Esimerkki 35

25 a) Suspensioon, jossa on 195 mg 6-(2-kloorifenyyli)-1-metyyli-8-nitro-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiinia 5 ml:ssa väkevää kloorivetyhappoa, lisätään 375 mg tina-(III)kloridia, minkä jälkeen kuumennetaan 40 tunnin ajan 50^o:ssa. Huoneen lämpötilaan jäädyttämisen jälkeen seos
 30 neutraloidaan natriumvetykarbonaatti-liuoksella ja uutetaan kloroformilla. Kloroformi-uutteet kuivataan ja haihdutetaan sitten. Jäännös kiteytetään etikkaesteri-eetteristä, jolloin saadaan 8-amino-6-(2-kloorifenyyli)-1-metyyli-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiini, jonka sp. on 271-273^o.

35 b) Liuos, jossa on 155 mg 8-amino-6-(2-kloorifenyyli)-1-metyyli-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiinia 1 ml:ssa

2N metaanisulfonihappoa, jäähdytetään 0^o:seen ja lisätään liuos, jossa on 44 mg natriumnitriittiä 0,2 ml:ssa vettä. Seosta sekoitetaan 5 minuuttia 5^o:ssa ja lisätään sitten liuokseen, jossa on 206 mg kupari(I)bromidia 2,4 ml:ssa 48-%:sta bromivetyhappoa. Sekoitetaan vielä 10 minuuttia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen neutraloidaan natriumvetykarbonaatti-liuoksella ja uutetaan kloroformilla. Kloroformi-uutteet kuivataan ja haihdutetaan sitten. Jäännös liuotetaan kloroformiin ja kromatografoidaan 5 g:lla piihappogeeliä. Epäpuhtaudet eluoidaan kloroformilla ja toivottu tuote kloroformi/etanolilla (19:1). Kiteyttämisen jälkeen etikkaesteri-eetteristä saadaan 8-bromi-6-(2-kloorifenyyli)-1-metyyli-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiini, jonka sp. on 250-252^o.

15 Esimerkki A

Tablettien valmistus, joilla on seuraava koostumus:
mg/tabletti

	8-kloori-6-(o-fluorifenyyli)- 2,4-dihydro-1H-s-triatsoli- /4,3-a//1/bentsatsepin-1-oni	15
20	Maitosokeri	110
	Maissitärkkelys	61
	Talkki	3,4
	Magnesiumstearaatti	0,5
25	Tabletin paino	190,0

Aineosat sekoitetaan toistensa kanssa ja puristetaan 190 mg:n tableteiksi. Senjälkeen ne päällystetään etyylliselluloosalla ja Carbowax'illa.

8-kloori-6-(o-fluorifenyyli)-2,4-dihydro-1H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepin-1-onin asemesta voidaan myös
30 seuraavat keksinnön mukaiset vaikutusaineet sekoittaa tabletteihin:

8-kloori-6-(o-fluorifenyyli)-1-metyyli-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiini,
35 8-kloori-6-(o-kloorifenyyli)-1-metyyli-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiini,

8-kloori-6-(o-fluorifenyyli)-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/-
bentsatsepiini ja

1-(aminometyyli)-8-kloori-6-(o-fluorifenyyli)-4H-s-tri-
atsoli/4,3-a//1/bentsatsepiini.

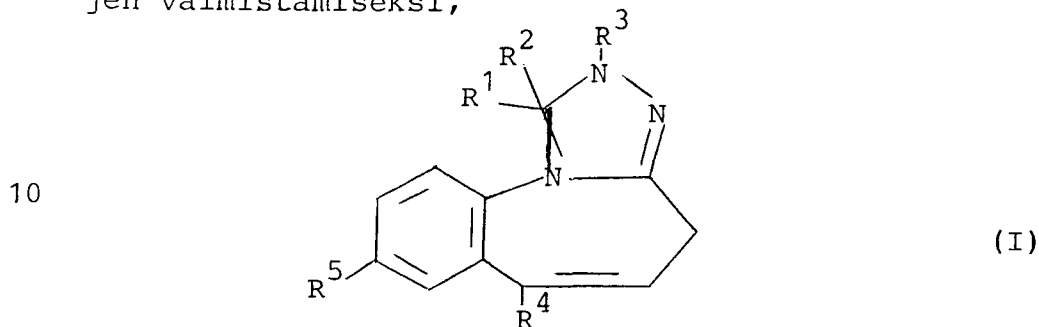
5 Esimerkki B

Ampullien valmistus:

5,0 g 1-(aminometyyli)-8-kloori-6-(o-fluorifenyy-
li)-4H-s-triatsoli/4,3-a//1/bentsatsepiini-hydrokloridia
ja 8,5 g natriumkloridia liuotetaan lievästi lämmittäen
10 900 ml:aan kahdesti tislattua vettä. Sen jälkeen lisätään
0,1 N kloorivetyhappoa kunnes saavutetaan pH 4,0-3,5 ja
täydennetään sitten kahdesti tislatulla vedellä 1000 ml:n
kokonaistilavuuteen. Liuos täytetään 2-10 ml:n ampulleihin.
Ampullien umpeensulattamisen jälkeen nämä steriloidaan
15 tavalliseen tapaan autoklaavissa kuumentamalla.

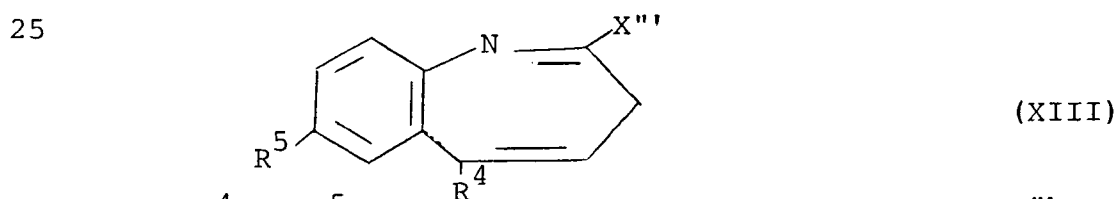
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten kaavan I mukaisten s-triatsolo[4,3-a][1]bentsatsepiinijohdannaisten
 5 ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolosten valmistamiseksi,

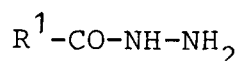


jossa kaavassa R^1 on vety, alempi alkyyli, 4-pyridyyli tai
 15 ryhmä $-(CH_2)_n-NR^6R^7$, jolloin R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat
 sidoksen, tai R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä okso-ryhmän, jol-
 loin R^3 on vety tai alempi alkyyli, R^4 on fenyyl, o-halo-
 geenifenyyl tai 2-pyridyyli, R^5 on halogeeni tai nitro,
 ja R^6 on vety tai alempi alkyyli, jolloin R^7 on vety, alempi
 20 alkyyli, alempi alkenyyli tai alempi alkynyyli, tai R^6 ja
 R^7 muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa 4-(alempi alkyyli)-
 1-piperatsinyyli- tai 4-morfolinyyliryhmän, ja n on 0 tai 1,
 t u n n e t t u siitä, että

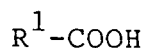
a) yhdiste, jonka kaava on



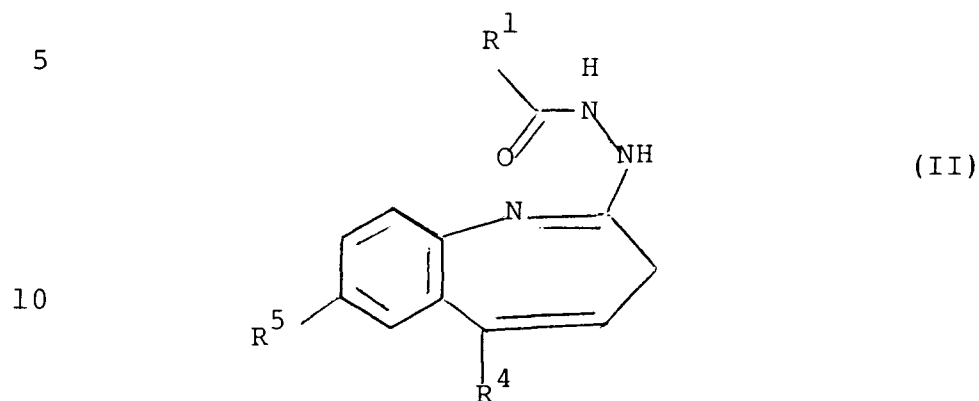
jossa R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja X''' on
 30 helposti lohkaistavissa oleva fosfinyyliryhmä, halogeeni,
 alkoxi- tai merkaptoryhmä, saatetaan reagoimaan hydratsidin
 kanssa, jonka kaava on



35 jossa R^1 tarkoittaa samaa kuin edellä, tai hydratsiinin kans-
 sa ja sitten kaavan

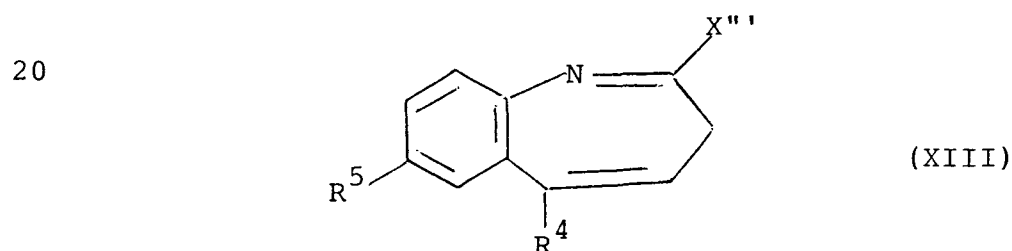


mukaisen karboksyylihapon reaktiivisen johdannaisen kanssa, jossa kaavassa R^1 tarkoittaa samaa kuin edellä, minkä jälkeen saatu yhdiste, jonka kaava on

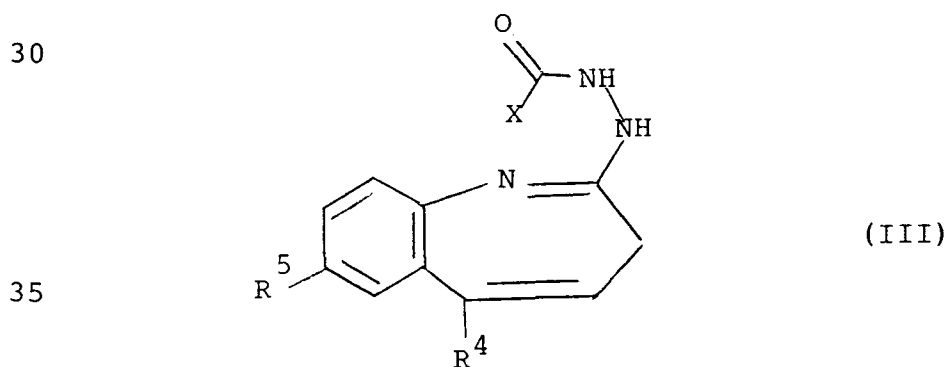


jossa R^1 , R^4 ja R^5 tarkoittavast samaa kuin edellä, syklisoidaan, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on vety, alempi alkyyli, 4-pyridyyli tai ryhmä $-(CH_2)_n-NR^6R^7$ ja R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat sidoksen, tai

a2) yhdiste, jonka kaava on

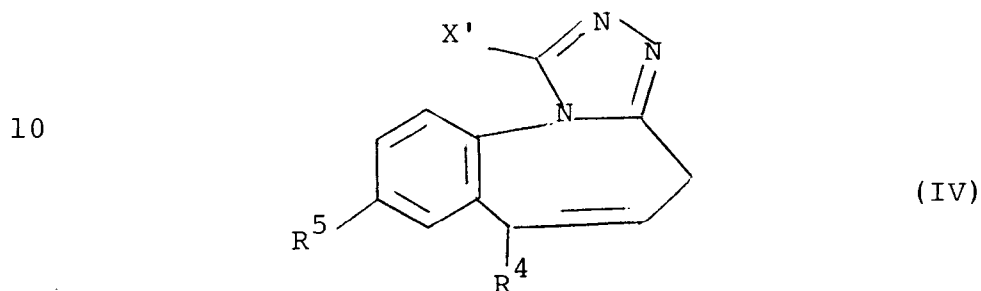


25 jossa R^4 , R^5 ja X'' tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan hydratsiinin kanssa ja sitten fosgeenin tai N,N'-karbonyylidi-imidatsolin kanssa, minkä jälkeen saatu yhdiste, jonka kaava on



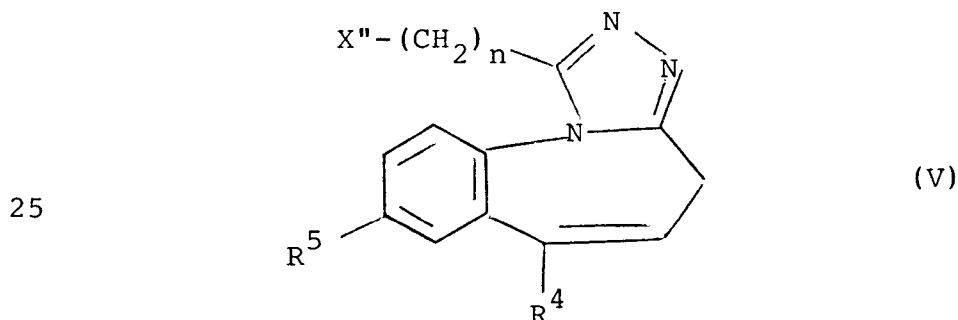
jossa R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja X on kloori tai l-imidatsolyyli, syklisoidaan, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 ja R^2 yhdessä muodostavat okso-ryhmän ja R^3 on vety, tai

5 b) yhdiste, jonka kaava on



15 jossa R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja X' on bromi tai alkoksiryhmä, hydrolysoidaan, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 ja R^2 yhdessä muodostavat okso-ryhmän ja R^3 on vety, tai

20 c) yhdiste, jonka kaava on

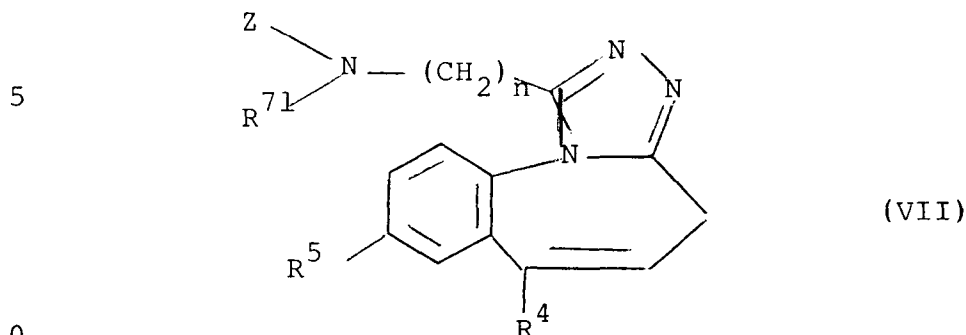


30 jossa R^4 , R^5 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä ja X'' on halogeeni, saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on



35 jossa R^6 ja R^7 tarkoittavat samaakuin edellä, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on ryhmä $-(CH_2)_n-NR^6 R^7$ ja R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat sidoksen, tai

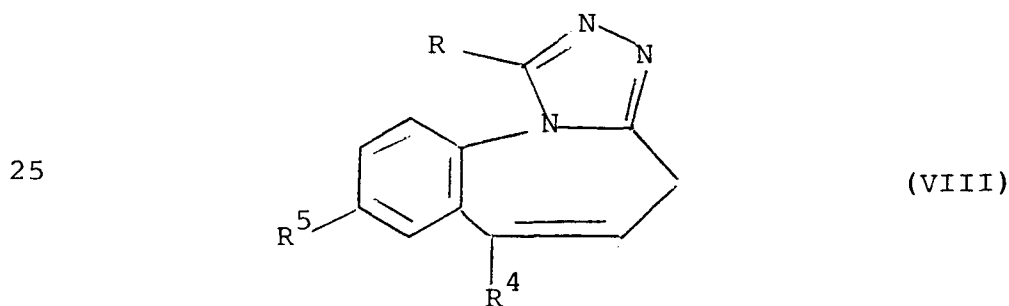
d) yhdisteestä, jonka kaava on



jossa R^4 , R^5 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä ja Z on alkoksikarbonyyli- tai aralkoksikarbonyyliryhmä, jolloin R^{71} on vety, alempi alkyylili, alempi alkenyyli tai alempi alkynyyli, tai Z ja R^{71} muodostavat yhdessä typpiä atomin

15 kanssa, johon ne ovat liittyneet, ftaali-imidoryhmän, lohkaistaan suojaryhmä, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on ryhmä $-(CH_2)_n-NHR^7$, R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä sidoksen ja R^7 on vety, alempi alkyylili, alempi alkenyyli tai alempi alkynyyli, tai

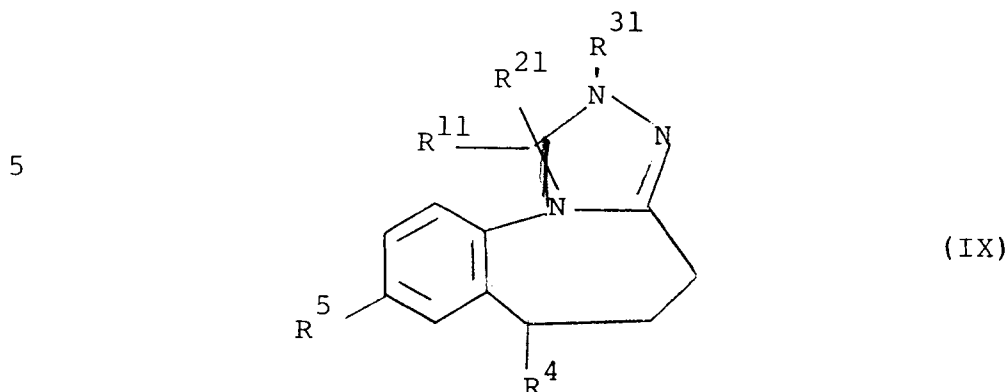
20 e) yhdiste, jonka kaava on



jossa R on atsido tai atsidometyyli ja R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä, pelkistetään, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on amino tai aminoe-

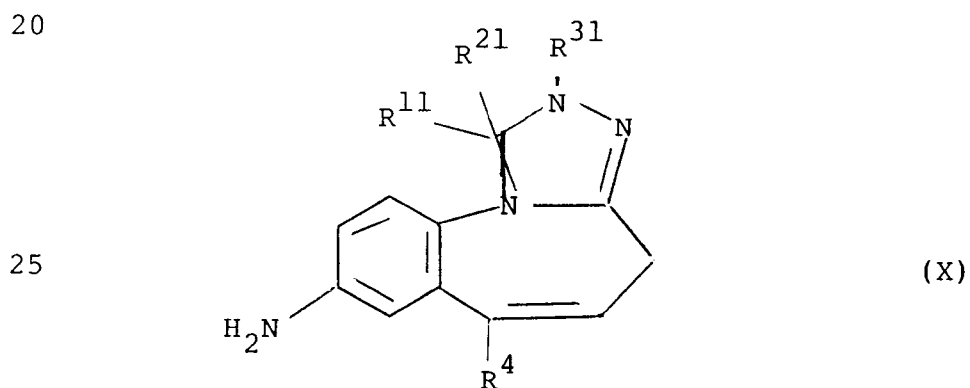
30 tyyli ja R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä sidoksen, tai

f) yhdiste, jonka kaava on



jossa R^{11} on vety tai alempi alkyyli, jolloin R^{21} ja R^{31} muodostavat yhdessä sidoksen, tai R^{11} ja R^{21} muodostavat yhdessä okso-ryhmän, jolloin R^{31} on vety ja R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä, dehydrataan, käsittelemällä sitä bromausaineella, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on vety tai alempi alkyyli, jolloin R^2 ja R_3 muodostavat yhdessä sidoksen, tai R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä okso-ryhmän, jolloin R^3 on vety, tai

g) aminoryhmä yhdisteessä, jonka kaava on

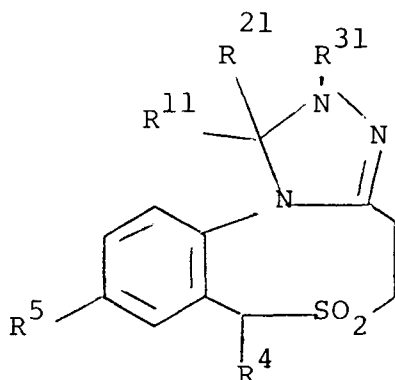


jossa R^{11} , R^{21} , R^{31} ja R^4 tarkoittavat samaa kuin edellä, korvataan halogeenilla, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on vety tai alempi alkyyli, jolloin R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä sidoksen, tai R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä okso-ryhmän, jolloin R^3 on vety, ja R^5 on halogeeni, tai

30

h) yhdiste, jonka kaava on

5



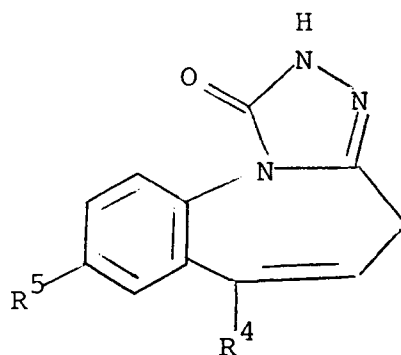
(XI)

10

jossa R^{11} , R^{21} , R^{31} , R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan vahvan emäksen läsnäollessa reagoimaan hiilitetetrakloridin ja t-butanolin kanssa, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on vety tai alempi alkyyli, jolloin R^2 ja R^3 muodostavat sidoksen, tai R^1 ja R^2 muodostavat okso-ryhmän, jolloin R^3 on vety; ja haluttaessa saatu yhdiste, jonka kaava on

15

20



(Ia)

25

jossa R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä, alkyloidaan alemmalla alkyylihalogenilla, alemmalla dialkyylisulfaatilla tai alemmalla diatsoalkaanilla, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 ja R^2 muodostavat okso-ryhmän ja R^3 on alempi alkyyli, ja/tai haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

30

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että R^1 on vety, metyyli tai aminometyyli
ja R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä sidoksen, tai R^1 ja R^2 muo-
dostavat yhdessä okso-ryhmän ja R^3 on vety.

5 3. Patenttivaatimusten 1 tai 2 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R^4 on o-kloorifenyyli tai o-
fluorifenyyli.

4. Patenttivaatimusten 1-3 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että R^5 on kloori.

10 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan 8-kloori-6-(2-fluori-
fenyyli)-2,4-dihydro-1H-s-triatsolo[4,3-a][1]bentsatsepin-
l-onia.

15 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan 1-(aminometyyli)-8-kloo-
ri-6-(2-fluorifenyyli)-4H-s-triatsolo[4,3-a][1]bentsatsepii-
nia.

20 7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan 8-kloori-6-(2-fluori-
fenyyli)-1-metyyli-4H-s-triatsolo[4,3-a][1]bentsatsepiinia.

L. 21

Hak.n:o 822734

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

FI 50981 ja 57701 lha Cor D 487/04

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

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

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

01. 07. 88

Olli Puntikainen

Allekirjoitus