

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) FI 930244 A7

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **930244**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D403/04
C07D207:33
C07D243:14**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **21.01.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **21.01.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **25.07.1993**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

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

24.01.1992 US 825475

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • F. Hoffmann - La Roche AG, 124 Grenzacherstrasse, 4002 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Hsu, Ming-Chu, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

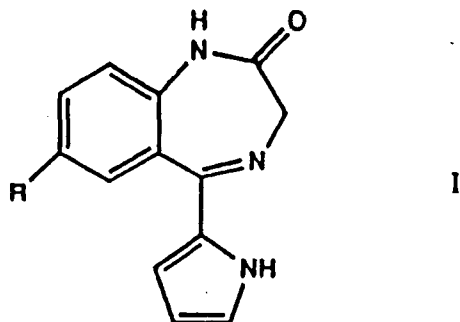
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Pyrrolylibentsodiatsepinoneja

Pyrrolylbensodiazepinoner

Pyrrolyyllibentsodiatsepinoneja

Esillä oleva keksintö koskee yhdistettä, jolla on kaava

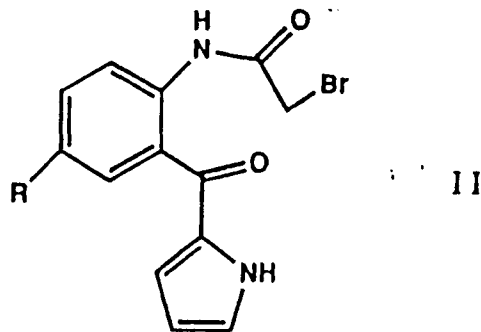


jossa R on metyyli, fluori tai bromi, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Keksinnön kohteita ovat edellä mainitut yhdisteet sinänsä ja tarkoitettuna käytettäväksi terapeuttisesti aktiivisina aineina erityisesti retroviraalisten tartuntojen, erityisesti HIV-infektioiden käsittelyyn; lisäksi menetelmä näiden yhdisteiden ja tällaisia yhdisteitä sisältävien lääkkeiden valmistamiseksi, ja

ja näiden yhdisteiden käyttö lääkkeen valmistamiseksi retroviraalisten tartuntojen, erityisesti HIV-infektioiden käsittelyyn.

Edellä mainittuja yhdisteitä voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla ja siten kuin yksityiskohtaisesti on esimerkeissä 1 - 3 esitetty menetelmällä, jonka mukaan reagoitetaan 4'-substituoitu-2-bromi-2'-(1H-pyrrol-2-yyli-karbonyyli)asetanilidia, jolla on kaava



ammoniakin kanssa ja sykklisoimalla saatu 2-aminoasetaniliidi, esim. pivaliinihapon kanssa.

Esimerkkejä kaavan II mukaisista yhdisteistä ovat yhdisteet (4) ja (11) kuvioissa 1 ja 2. Edellä esitetyn menetelmän mukaan reagoitetaan yhdisteen II liuos THF:ssa ja CH_2Cl_2 :ssa ammoniakin kanssa. Saatu yhdiste, josta esimerkiksi on kaavan (5) mukainen yhdiste kuviossa 1, reagoitetaan pivaliinihapon kanssa liuottimessa, kuten toluenissa tai n-butanolissa, lämpötilassa, joka on enintään palautustislämpötila.

Yhdisteiden II valmistusta tunnetuista lähtöaineista esitetään kuvioissa 1 ja 2 ja kuvataan yksityiskohtaisesti esimerkeissä 1 - 3.

Yhdisteillä I ja niiden suoloilla on käyttökel-poista antiviraalista, erityisesti antiretroviraalista aktiviteettia, erityisesti HIV:iä vastaan, joka virus aiheuttaa AIDS:in ja sen kaltaisten sairauksien, kuten ARC:en (AIDS related complex) kehittymisen. Nämä yhdisteet ehkäisevät myös HIV:in toistumisen ehkäisemällä sellaiset tärkeät HIV-virusfunktiot, kuten TAT:n (transactivating transcriptional) aktiviteetin.

Yhdisteiden I antiviraalinen aktiviteetti voidaan osoittaa seuraavalla tavalla:

Täplien vähenemiskoe suoritettiin menetelmien mukaan, jotka ovat esittäneet B.A. Larder, B. Chesebro ja D.D. Richman julkaisussa Antimicro. Agents and Chemother. 34, (1990), 436 - 441. HIV-1:n LAV-1-kantaa kasvatettiin CD4^+ CEM-soluissa. CD4^+ HeLa-solujen monokerroksia tartutettiin viruksella. Tunnin kestäneen, 37°C :ssa tapahtuneen absorption jälkeen lisättiin yhdistettä, jonka antiviraalista aktiviteettia oli tarkoitus tutkia, viljelyväliaineeseen, joka sisälsi 5 % naudansikiön seerumia ja 0,1 % DMSO, ja viljelmiä haudottiin 37°C :ssa 3 päivää. Solujen monokerrokset kiinnitettiin 10-%:isella formaldehydillä ja värjättiin 0,25-%:isella kideviolettilla täplien

saamiseksi silminnähtäviksi. Kaksoisnäytteet valmistettiin kustakin lääkkeen laimennuksesta ja täplien prosentuaalinen väheneminen laskettiin vertailuarvon perusteella, joka saatiin lisäämättä lainkaan lääkettä.

- 5 Testatut yhdisteet olivat kaavan I mukaisia yhdisteitä. Myöskin testattiin vertailutarkoituksia varten kaavan I mukaista yhdistettä, jossa R on kloori (esitetty US-patentissa nro 5 041 438), ja RT-inhibiittoria, AZT. Kokeen tulokset esitetään seuraavassa taulukossa 1:

Taulukko 1

	Yhdiste	Konsentraatio (μM)	Käsittelyn jälkeen jäljelle jääneiden täplien keskimää- räinen luku	Vähene- mis-%
5				
	Kaava I,	10	4	95
	jossa R = metyyli	3,16	7	90
		1,0	12	84
		0,316	24	68
10		0,1	55	27
		0,0316	79	0
	Kaava I,	10	12	84
	jossa R = bromi	3,16	34	55
15		1,0	42	45
		0,316	69	9
		0,1	81	0
	Kaava I,	10	0	100
20	jossa R = fluori	3,16	11	85
		1,0	26	67
		0,316	35	54
		0,1	62	18
		0,00316	65	14
25	Kaava I,	10	5	93
	jossa R = kloori	3,16	9	88
		1,0	15	80
		0,316	33	57
		0,1	59	23
30		0,00316	62	19
	AZT	1,0	8	90
		0,1	22	71
		0,01	53	30
35		0,001	76	0

Kaavan I mukaisen yhdisteen tehokkaasti viruksia torjuva määrä retroviraalisen infektion käsittelemiseksi on välillä 0,1 - 10 mg/kg kehon painoa päivässä. Tämä annostus annetaan yhtenä tai useampana annoksena erilaisin aikaväleihin, jotka ovat esim. 2, 4, 6, 8, 12 tai 24 tuntia. Sopiva annostus on sellainen, joka aikaansaa terapeuttisen aineen pitoisuuden veressä välille 0,05 - 10 μM , jolloin väli 0,1 - 5 μM on edullinen. Tämä pitoisuus veressä voidaan parhaiten saavuttaa antamalla lääkettä noin 1 - 3 mg/kg kehon painoa kerran tai kahdesti päivässä.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan antaa erilaisissa, tässä esitetyissä annostusmuodoissa. Sopivia ovat joko yhdisteet, koostumukset tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat. Farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voivat olla orgaanisten happojen, kuten maitohapon, etikkahapon, maleiinihapon tai p-tolueenisulfonihapon ja näiden kaltaisten suolat, samoin kuin farmaseuttisesti hyväksyttävien mineraalihappojen, kuten kloorivetyhapon ja rikkihappojen ja näiden kaltaisten suolat.

Yhdisteitä voidaan myös antaa muiden, viruksia torjuvien aineiden kanssa ja erityisesti tunnettujen käänteistä transskriptaasia (reverse transcriptase (RT))ehkäisevien aineiden, kuten ddC:n (2',3'-dideoksisytidiinin), AZT:n (3'-atsido-3'-deoksitymidiinin), ddI:n (2',3'-dideoksi-inosiinin), ddA:n (2',3'-dideoksiadenosiinin) tai muiden inhibiittorien kanssa, jotka vaikuttavat muita HIV-proteiineja (esim. proteaasia, integraasia ja REV-proteiinia) vastaan. AIDS- tai ARC-potilaille käytettyjen ddC:n ja AZT:n annostukset on julkaistu. ddC:n virusstaattinen alue on yleensä välillä 0,05 μM - 1,0 μM . Välillä noin 0,005 - 0,25 mg/kg kehon painoa oleva annostus on virusstaattinen useimmissa potilaissa. Preliminaariset annosmäärät oraalista lääkkeen antamista silmälläpitäen ovat jonkin verran suuremmat, esimerkiksi 0,001 -

0,25 mg/kg annettuna yhtenä tai useampana annoksena aikavälien ollessa 2, 4, 6, 8, 12 jne. tuntia.

Edullinen annostus on yleensä 0,01 mg/kg kehonpainoa ddC:tä annettuna joka 8. tunti. Yhdistelmäterapiaa
5 käytettäessä voidaan anti-RT-yhdistettä antaa samanaikaisesti kaavan I mukaisen yhdisteen kanssa tai annostus voi haluttaessa olla porrastettua. Kaksi lääkettä voidaan yhdistää yhdeksi koostumukseksi. Kummankin annokset voivat
10 yhdistelmässä käytettynä olla pienempiä kuin niitä yksinään käytettäessä käytetyt annokset.

Esillä oleva keksintö kohdistuu myös koostumuksiin, jotka sisältävät terapeuttisesti tehokkaan määrän kaavan I mukaista yhdistettä farmaseuttisesti hyväksyttävässä kantaja-aineessa. Keksinnön mukaisia yhdisteitä on mahdollista
15 antaa yksinään liuoksessa. On kuitenkin edullista, että aktiivisia aineksia annetaan farmaseuttisen valmisteen muodossa. Nämä valmisteet sisältävät ainakin yhtä aktiivista ainesta yhdessä yhden tai useamman, farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen ja/tai muiden terapeuttisten
20 aineiden, esimerkiksi RT-inhibiittorin kanssa. Näitä kantaja-aineita ovat tällä alalla hyvin tunnetut aineet, jotka soveltuvat lääkkeen antamiseen oraalisesti, rektaalisesti, nenän kautta, paikallisesti, poskessa pidettäväksi, kielen alla pidettäväksi, vaginaalisesti tai parenteraalisesti
25 (mukaan luettuna subkutaaninen, intramuskulaarinen, intravenöösinen ja intradermaalinen lääkkeenanto). Lääkkeen oraaliseen antamiseen sopivat keksinnön mukaiset koostumukset voivat käsittää liuoksia, kuten tehokkaan yhdistemäärän liuotettuna laimennusaineisiin, kuten veteen, suolaliuokseen tai appelsiinimehuun.
30

Koostumuksia voidaan sopivasti antaa yksikköannostusmuodoissa, jotka sisältävät edullisesti 6 - 600 mg kaavan I mukaista yhdistettä, edullisimmin 60 - 180 mg.

Lääkkeen oraaliseen antamiseen soveltuvat yksikkö-
35 annostusmuodot, kuten kapselit, hajustepussit tai table-

tit, voivat sisältää ennakolta määrätyn määrän aktiivista aineosaa kiinteänä aineena tai rakeina, liuoksena tai suspensionona vesipitoisessa nesteessä, tai öljy-vedessä-emulsiona tai vesi-öljyssä-neste-emulsiona, sisällytettynä esimerkiksi nehmeisiin gelatiinikapseleihin. Tabletteina 5 olevat yksikköannostusmuodot voivat sisältää yhtä tai useampaa seuraavista aineista: laktoosia, mikrokiteistä selluloosaa, kolloidista piidioksidia, kroskarmelloosinatriumia, magnesiumstearaattia, steariinihappoa ja muita 10 eksipienttejä, väriaineita ja farmakologisesti sekoituskelpoisia kantaja-aineita. Lääkkeen oraaliseen antamiseen soveltuvia yksikköannostusmuotoja ovat myös tabletit, jotka sisältävät aktiivista aineosaa mausteessa, yleensä sakkaroosissa ja arabikumissa tai traganttikumissa; sekä 15 pastillit, jotka sisältävät aktiivista aineosaa inertisessä perusaineessa, kuten gelatiinissa ja glyserolissa, tai sakkaroosissa ja arabikumissa.

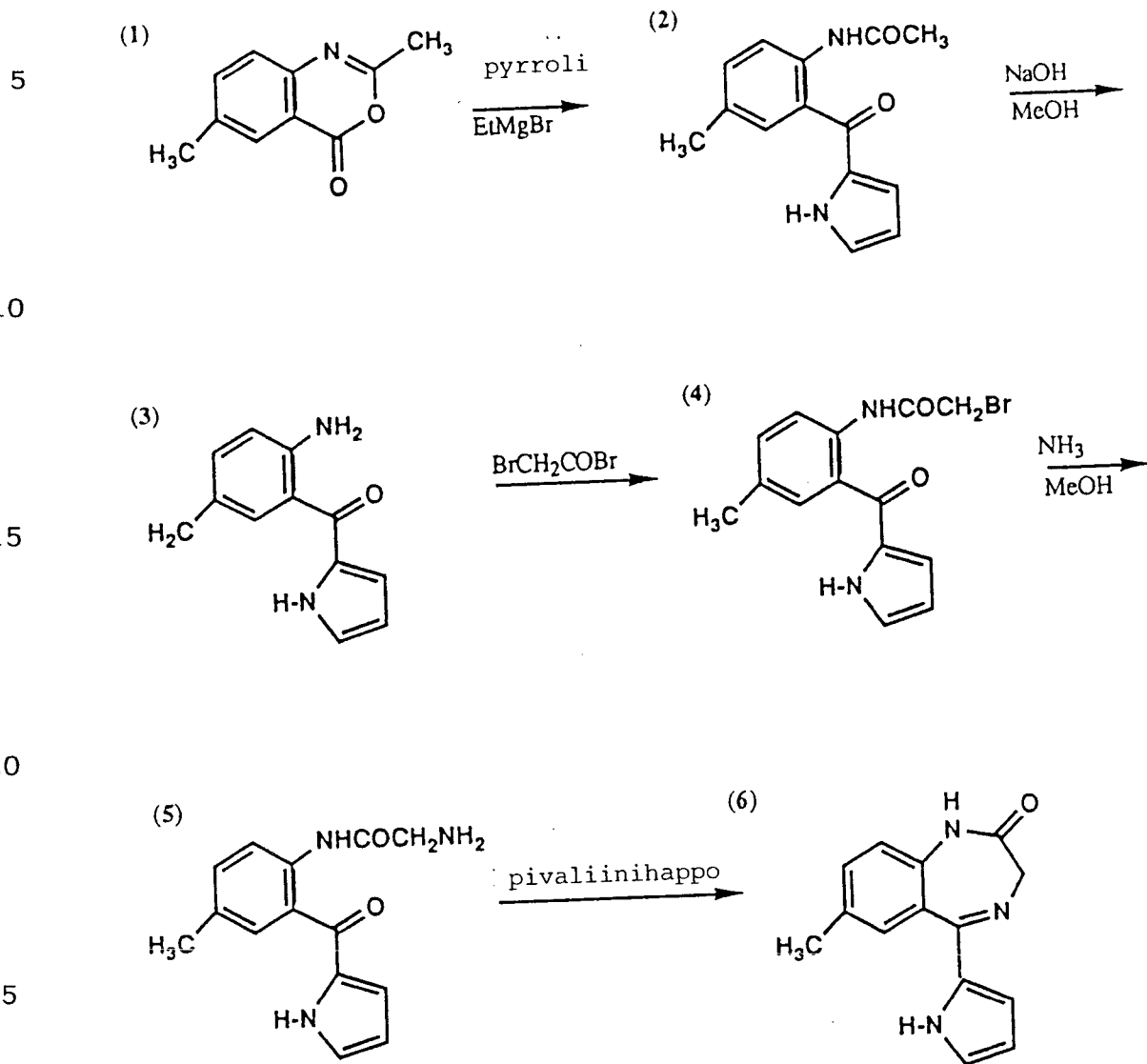
Lääkkeen rektaaliseen antamiseen soveltuvat yksikköannostusmuodot voidaan valmistaa suppositorioksi, sopivan perusaineen käsittäessä esimerkiksi kaakaovoita tai salisylaattia. Suuvedet, jotka sisältävät aktiivista aineosaa sopivassa nestemäisessä kantaja-aineessa, ovat myös 20 tarkoitettut keinoksi lääkkeen antamista varten. Lääkkeen vaginaaliseen antamiseen soveltuvat valmisteet voidaan valmistaa pessaareiksi, tamponeiksi, kermoiksi, geeleiksi, 25 tahtaiksi, vaahdoiksi tai suihkemuotoihin, jotka sisältävät aktiivisen aineosan lisäksi sellaisia kantaja-aineita, jotka tiedetään tähän tarkoitukseen sopiviksi.

Lääkkeen parenteraaliseen antamiseen sopivia valmisteita ovat vesipitoiset ja ei-vesipitoiset, isotoniset 30 steriilit injektiooliuokset, jotka voivat sisältää hapetusnestoaineita, puskureita, bakteriostaatteja ja liuotettuja aineita, jotka tekevät valmisteen isotoniseksi kyseisen vastaanottajan veren kanssa; ja vesipitoiset ja ei-vesipitoiset steriilit suspensiot, jotka voivat sisältää 35

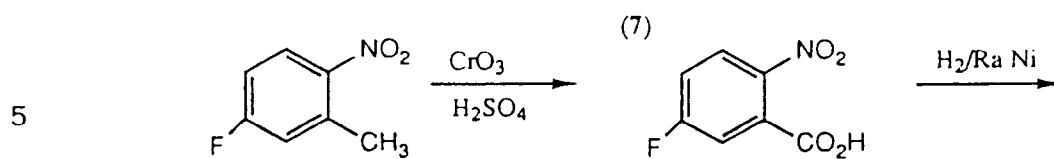
suspendoimisaineita ja sakeutusaineita. Valmisteet voidaan valmistaa yksikköannoksen tai useita annoksia sisältävien suljettujen säiliöiden muotoon, esimerkiksi ampulleiksi ja lääkepulloiksi, ja niitä voidaan varastoida jäädyttämällä kuivatussa (lyofilisoidussa) tilassa, ja niihin tarvitsee ainoastaan lisätä steriiliä nestemäistä kantaja-ainetta, esimerkiksi injektioon soveltuvaa vettä, välittömästi ennen käyttöä. Hetkessä valmistettuja injektiooliuoksia ja -suspensioita voidaan valmistaa edellä selostetunlaisista steriileistä jauheista, rakeista ja tableteista.

Viruksia tehokkaasti torjuva määrä keksinnön mukaisia yhdisteitä tai koostumuksia voidaan myös antaa lievitämään soluja tuhoavia vaikutuksia potilaassa, joka on saanut retrovirustartunnan. Koska kaavan I mukaiset yhdisteet ehkäisevät TAT:n, voivat ne ehkäistä viruksen replikaation oireettomassa vaiheessa. Edellä mainitut annostukset voisivat olla sopivia tähän tarkoitukseen. Edullisesti annostus, joka on 1 - 3 mg/kg kehonpainoa annettuna kerran tai kahdesti päivässä, tuottaa virusstaattisen alueen 0,01 - 5,0 μ M. Yhdisteitä voidaan antaa AIDS-potilaille, ARC-potilaille ja oireettomille HIV-tartunnan saaneille potilaille.

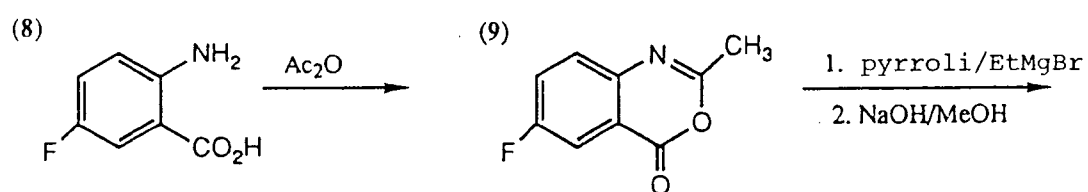
Kuvio 1



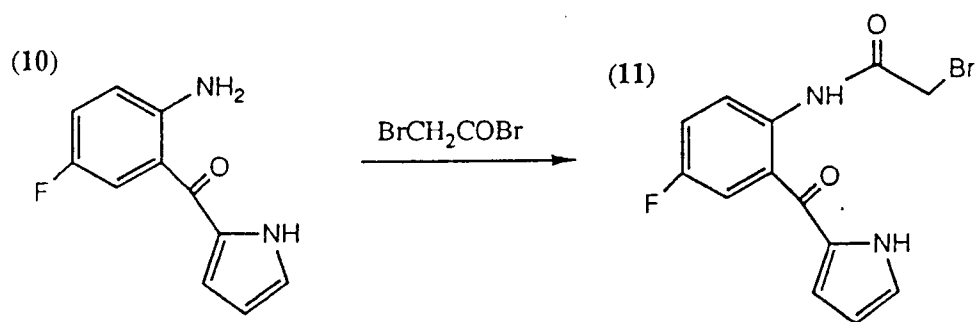
Kuvio 2



10

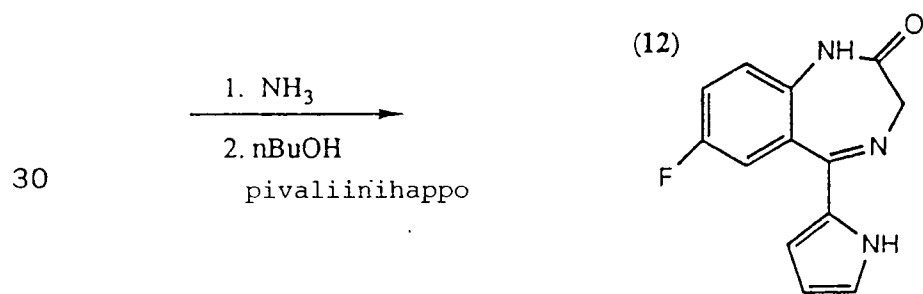


15



20

25



30

Esimerkki 1

Esillä olevan esimerkin tuotetta voidaan valmistaa kuvion 1 reaktiokaavion mukaisesti.

5 1a) Liuos, joka sisälsi 42,7 ml 2.0M etyylimagne-
siumbromidia 130 ml:ssa THF, jäähdytettiin -5 °C:seen ja
siihen lisättiin tipottain liuos, joka sisälsi 5,93 g pyr-
rolia 20 ml:ssa THF, samalla kun lämpötila pysytettiin
-5 °C:ssa. Sen jälkeen kun seosta oli hämmennetty 0 °C:ssa
10 yhden tunnin ajan, lisättiin siihen liuos, joka sisälsi
7,89 g 2-metyyli-6-metyyli-4H-3,1-bentsoksatsin-4-onia (1)
75 ml:ssa THF, samalla kun seoksen lämpötila pysytettiin
15 °C:n alapuolella. Reaktioseos kuumennettiin sen jälkeen
60 °C:seen, hämmennettiin 60 °C:ssa yhden tunnin ajan ja
50 °C:ssa yhden tunnin ajan ja sen jälkeen jäähdytettiin
15 huoneenlämpötilaan. Reaktioseos pestiin ammoniumkloridin
kyllästetyllä vesiliuoksella ja natriumkloridin kylläste-
tyllä vesiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin, käsi-
teltiin hiilen kanssa, suodatettiin ja haihdutettiin.
Kiinteät aineet lietetettiin heksaaniin, suodatettiin ja
20 pestiin, jolloin saatiin 8,092 g (74,1 %) yhdistettä (2).

1b) Kiinteät aineet yhdistettiin 15 ml:n kanssa
30-%:ista natriumhydroksidia, 20 ml:n kanssa H₂O ja 40 ml:n
kanssa metanolia. Reaktioseosta kuumennettiin palautus-
tislaukslämpötilassa 2,5 tuntia. Seokseen lisättiin lisäksi
25 15 ml 30-%:ista natriumhydroksidia ja 40 ml MeOH ja seosta
kuumennettiin 2 tuntia. Huoneenlämpötilaan jäähdyttämisen
jälkeen lisättiin 50 ml H₂O ja seosta hämmennettiin 15
minuuttia. Kiinteät aineet erotettiin suodattamalla ja
pestiin H₂O:lla ja heksaanilla, jolloin saatiin 5 g
30 (75,1 %) (2-amino-5-metyylifenyyli)-(1H-pyrrol-2-yyli)me-
tanonia (3).

1c) Hämmennettyyn liuokseen, joka sisälsi 5,0 g
yhdistettä (3) 100 ml:ssa CH₂Cl₂, joka sisälsi 9,1 g nat-
riumbikarbonaattia, lisättiin tipottain 3,16 ml bromiase-
35 tyylibromidia. Sen jälkeen kun seosta oli hämmennetty huo-

neenlämpötilassa 5 tuntia, lisättiin siihen 3 ml bromiase-
 tyylibromidia ja seosta hämmennettiin vielä 2 tuntia. Tä-
 män jälkeen lisättiin vettä ja orgaaninen kerros erotet-
 tiin ja pestiin vedellä. Vesikerrokset yhdistettiin ja
 5 uutettiin CH_2Cl_2 :lla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kui-
 vattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös liuotet-
 tiin THF:in, käsiteltiin hiilen kanssa ja sen jälkeen
 haihdutettiin 10 ml:n tilavuuteen.

1d) Tämä liuos laimennettiin 60 ml:lla THF ja li-
 10 sätettiin 50 ml:aan nestemäistä ammoniakkaa kuivajääkylvys-
 sä. Reaktioseosta hämmennettiin yön yli ja ammoniakin an-
 nettiin haihtua. Jäljellä oleva liuotin haihdutettiin ja
 jäännös puhdistettiin flash-pylväskromatografian avulla
 käyttämällä eluenttina $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1)-seosta ja
 15 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (8:1)seosta. Tuotetta puhdistettiin edelleen
 flash-pylväskromatografian avulla käyttämällä eluenttina
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (6:1)seosta, jolloin saatiin 1,717 g (26,8 %)
 2-amino-4'-metyyli-2'-(1H-pyrrol-2-yylikarbonyyli)-asetani-
 lidia (5).

20 1e) 1,717 g yhdistettä (5) yhdistettiin 50 ml:n
 kanssa tolueenia ja 681 mg:n kanssa pivaliinihappoa ja
 kuumennettiin palautustislauslämpötilassa yhden tunnin
 ajan. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja yh-
 distettiin 50 ml:n kanssa THF ja 20 ml:n kanssa eetteriä
 25 ja pestiin natriumbikarbonaatin kyllästetyllä liuoksella.
 Orgaaniset kerrokset kuivattiin, suodatettiin ja haihdu-
 tettiin. Jäännös puhdistettiin flash-pylväskromatografian
 avulla käyttämällä eluenttina EtOAc/petrolieetteri (1:1)-
 seosta ja sen jälkeen EtOAc/petrolieetteri (3:2)-seosta,
 30 jolloin saatiin 240 mg yhdistettä (6). Tätä ainetta puh-
 distettiin edelleen kiteyttämällä EtOH:sta, jolloin saa-
 tiin 162 mg (15,0 %) 1,3-dihydro-7-metyyli-5-(1H-pyrrol-2-
 yyli)-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia (6): s.p. = 237 -
 239 °C.

Esimerkki 2

Esillä olevan esimerkin tuotetta voidaan valmistaa kuviossa 2 esitetyn reaktiokaavion mukaan.

2a) Hämmennettyyn liuokseen, joka sisälsi 3,1 g
 5 5-fluori-1-nitrotolueenia 20 ml:ssa väkevää rikkihappoa, lisättiin annoksittain 6,4 g kromitrioksidia samalla kun reaktiolämpötila pysytettiin välillä 35 - 40 °C. Seosta hämmennettiin sen jälkeen 1,5 tuntia, sen jälkeen kaadettiin hämmennettyyn jääveteen ja uutettiin etyyliasetaatilla.
 10 la. Yhdistetyt orgaaniset fraktiot uutettiin natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella. Vesifraktion pH säädettiin arvoon 2 käyttämällä väkevää fosforihappoa ja hapan seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1,3 g (50 %) yhdistettä (7).

2b) Liuosta, joka sisälsi 1,6 g 5-fluori-2-nitro-bentsoehappoa (7) 150 ml:ssa metanolia, hydrattiin ilmakehän paineen alaisena 2 tuntia käyttämällä Raney-nikkeliä katalyysaattorina. Katalyysaattori erotettiin suodattamalla ja liuotin haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin suodattamalla pihappogeelin läpi käyttäen eluenttina 10-%:ista metanolin metyleenikloridiliuosta, jolloin saatiin 0,8 g (60 %) yhdistettä (8).

2c) Seosta, joka sisälsi 0,8 g yhdistettä (8)
 25 10 ml:ssa etikkahappoanhydridiä kuumennettiin palautustislauslämpötilassa yön yli. Liuotin haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin flash-kromatografian avulla käyttämällä eluenttina seosta, jossa oli 25 % etyyliasetaattia ja 75 % heksaania, jolloin saatiin 0,73 g (79 %) 2-metyyli-6-fluori-4H-3,1-bentsoksatsin-4-onia (9).

2d) Edellä kohdissa 1a) ja 1b) kuvatulla tavalla saatiin 0,7 ml:sta (10,18 mmol) pyrrolia ja 0,73 g:sta 2-metyyli-6-fluori-4H-3,1-bentsoksatsin-4-onia (9) 0,72 g (86 %)(2-amino-5-fluorifenyyli)-1H-pyrrol-2-yyli-metanonia
 35 (10): s.p. = 90 - 92 °C sen jälkeen kun aine oli suodatet-

tu piihappogeelin läpi käyttämällä eluenttina etyyliasettaatti/heksaani (1:1)-seosta.

2e) Edellä kohdassa 1c) kuvatulla tavalla saatiin 0,42 g:sta yhdistettä (10) ja 270 µl:sta bromiasetyyli-bromidia 650 mg (99 %) 2-bromi-4'-fluori-2'-(1H-pyrrol-2-yylikarbonyyli)-asetanilidia (11): s.p. = 150 - 152 °C.

2f) 50 ml:aan kondensoitua nestemaista ammoniakkaa lisättiin kuivajää/asetonikylvyssä liuos, joka sisälsi 0,65 g yhdistettä (11) seoksessa, jossa oli 15 ml metyleenikloridia ja 3 ml tetrahydrofuraania. Reaktioseosta hämmennettiin yön yli ja ammoniakin annettiin asteettain haihtua. Kuivattu jäännös jaettiin veden ja etyyliasetat-tin kesken. Kerrokset erotettiin ja vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin väkevällä suolaliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös yhdistettiin 30 ml:n kanssa n-butanolia ja 50 mg:n kanssa pivaliinihappoa ja seosta kuumennettiin palautus-tislauslämpötilassa 16 tuntia. Liuotin haihdutettiin kui-viin ja jäännös kiteytettiin seoksesta, jossa oli 10 % metanolia ja 90 % metyleenikloridia, jolloin saatiin 0,33 g (68 %) 7-fluori-1,3-dihydro-5-(1H-pyrrol-2-yyli)-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia (12): s.p. 255 - 257 °C sen jälkeen kun ainetta oli käsitelty hiilen kanssa kuumassa metanolissa.

25 Esimerkki 3

Vastaavaa 7-bromi-yhdistettä voidaan saada käyttä-mällä lähtöaineena 5-bromi-2-nitrotolueenia.

Seuraavia galeenisia koostumuksia voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla:

30 Esimerkki 4

Valmisteita kaavan I mukaisista yhdisteistä

a) Tablettivalmiste I

Aineosat	mg/tabletti
Aktiivista aineosaa	20 mg
35 Tärkkelystä	40 mg

	Aviceliä	80 mg
	Laktoosia	274 mg
	Magnesiumstearaattia	<u>2 mg</u>
		416 mg
5	b) Tablettivalmiste II	
	Aineosat	mg/tabletti
	Aktiivista aineosaa	20 mg
	Laktoosia	180 mg
	Esihiyytelöityä tärkkelystä	15 mg
10	c) Pehmeä gelatiinikapselivalmiste	
	Aineosat	mg/kapseli
	Aktiivista aineosaa	20 mg
	Etoksyloituja rasvahappoja	500 mg
	PEG 4000	100 mg
15	Kasviöljyjä q.s.	1,0 g:aan asti
	d) Oraalinen nestevalmiste	
	Aineosat	mg/valmiste
	Aktiivista aineosaa	20,0 mg
	Metyyliiparabeenia	20,0 mg
20	Sakkaroosia	q.s.
	Maustetta	q.s.
	Sitraattipuskuria	q.s.
	Puhdistettua vettä	5,0 ml:aan asti
	Esimerkki 5	
25	Valmisteita kaavan I yhdisteistä ja ddC:stä	
	a) Tablettivalmiste I	
	Aineosat	mg/tabletti
	Kaavan I yhdistettä	20 mg
	ddC	5 mg
30	Tärkkelystä	40 mg
	Aviceliä	80 mg
	Laktoosia	269 mg
	Magnesiumstearaattia	<u>2 mg</u>
		416 mg

b) Tablettivalmiste II

	Aineosat	mg/tabletti
	Kaavan I yhdistettä	20 mg
	ddC	5 mg
5	Laktoosia	175 mg
	Esihiyytelöityä tärkkelystä	15 mg
	Mikrokiteistä selluloosaa	72 mg
	Modifioitua tärkkelystä	10 mg
	Magnesiumstearaattia	<u>3 mg</u>
10		300 mg

c) Pehmeä gelatiinikapselivalmiste

	Aineosat	mg/kapseli
	Kaavan I yhdistettä	20 mg
	ddC	5 mg
15	Etoksyloituja rasvahappoja	500 mg
	PEG 4000	100 mg
	Kasviöljyjä q.s.	1,0 g:aan asti

d) Oraalinen nestevalmiste

	Aineosat	mg/valmiste
20	Kaavan I yhdistettä	4,0 mg
	ddC	1,0 mg
	Metyyliiparabeenia	2,0 mg
	Propyyliiparabeenia	0,2 mg
	Sakkaroosia	100,0 q.s.
25	Maustetta	q.s.
	Sitraattipuskuria	5,0 mg
	Puhdistettua vettä q.s.	1,0 ml:aan asti

e) Parenteraalinen valmiste

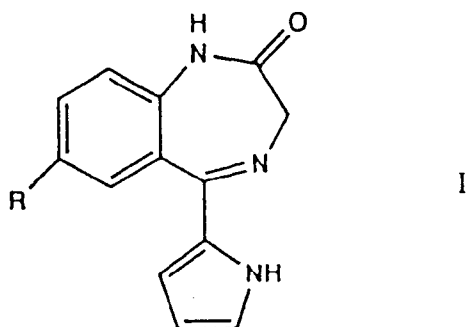
	Aineosat	mg/valmiste
30	Kaavan I yhdistettä	20,0 mg
	ddC	5,0 mg
	Propyleeniglykolia	20,0 mg
	Emulphoria	2,0 mg
	Injektioon soveltuvaa vettä q.s.	

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä valmistaa yhdistettä, jolla on kaava

5

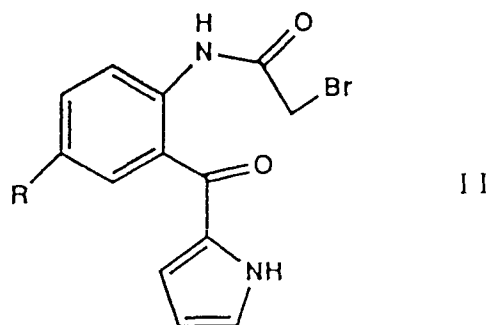
10



15

jossa R on metyyli, fluori tai bromi,
ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, jonka mene-
telmän mukaan reagoitetaan 4'-substituoitu 2-bromi-2'-(1H-
pyrrol-2-yylikarbonyyli)asetanilidia, jolla on kaava

20



25

ammoniakin kanssa ja saatu 2-aminoasetanilidi syklisoi-
daan.

30

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jossa
valmistetaan jotain seuraavaan ryhmään kuuluvaa yhdis-
tettä:

1,3-dihydro-7-metyyli-5-(1H-pyrrol-2-yyli)-2H-1,4-
bentsodiatsepin-2-oni,

7-fluori-1,3-dihydro-5-(1H-pyrrol-2-yyli)-2H-1,4-
bentsodiatsepin-2-oni,

7-bromi-1,3-dihydro-5-(1H-pyrrol-2-yyli)-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukaisen yhdisteen
käyttö lääkkeen valmistamiseksi retroviraalisten infek-
5 tioiden, erityisesti HIV-infenttioiden käsittelyä varten.