

(19)



**SUOMI - FINLAND**

**(FI)**

**PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS**

**PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN**

**FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE**

**(10) FI 960223 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **960223**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification  
**C07D243/12**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **18.07.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **17.01.1996**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **19.03.1996**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **18.07.1994 PCT/EP1994/002353**  
Internationell ansökan - International  
application

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

20.07.1993 GB 9314981

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 • Glaxo SpA**, Via Alessandro Fleming 2, 37100 Verona, ITALIA, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 • Donati, Daniele**, Italia, ITALIA, (IT)

**2 • Ursini, Antonella**, Italy, ITALIA, (IT)

**3 • Corsi, Mauro**, Italy, ITALIA, (IT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab**, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

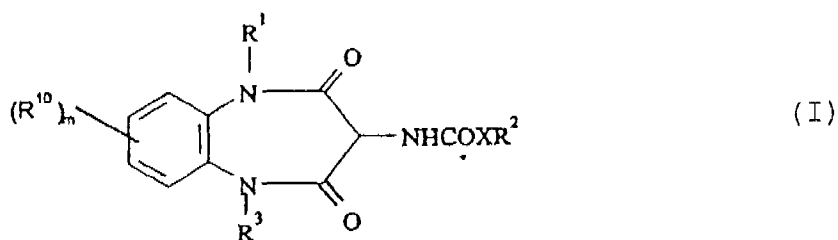
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**1,5-bentsodiatsepiinijohdannaisia, jotka ovat käyttökelpoisia CCK- tai gastriiniantagonisteina**

**1,5-benzodiazepinderivat användbara som CCK- eller gastrinantagonister**

**Menetelmä uusien CCK- tai gastriiniantagonisteina käyttökelpoisten 1,5-bentsodiatsepiinijohdannaisten valmistamiseksi**

- 5 Tämä keksintö koskee uusien kaavan (I) mukaisten 1,5-bentsodiatsepiinijohdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen ja metabolisesti labiilien estereiden valmistusta,



- 10 jossa kaavassa

$R^1$  on fenyyli-,  $C_{3-7}$ -sykloalkyyli-,  $C_{7-11}$ -siltasykloalkyyli- tai  $C_{1-6}$ -alkyyyliryhmä, joka voi olla substituoitu  $C_{3-7}$ -sykloalkyyyliryhmällä;

- 15  $R^2$  on fenyyli-, joka voi olla substituoitu yhdellä substituentilla, joka on valittu ryhmästä halogeeni,  $C_{1-4}$ -alkyyli, trifluorimetyyli, hydroksi ja  $C_{1-4}$ -alkoksi;

$R^3$  on  $AlkNR^8R^9$ ;

- 20  $R^8$  ja  $R^9$  tarkoittavat toisistaan riippumatta  $C_{1-4}$ -alkyyliä, joka on substituoitu hydroksiryhmällä, tai  $R^8$  ja  $R^9$  muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, 5 - 7-jäsenisen tyydyttyneen heterosyklisen renkaan, joka voi sisältää lisäheteroatomin, joka on happi;

- 25 Alk on suoraketjuinen tai haarautunut  $C_{2-6}$ -alkyleeniketju;

$R^{10}$  on vety tai halogeeni;

m on 1 tai 2; ja

X on NH.

- 30 Nämä yhdisteet ovat käyttökelpoisia CCK- ja gastriiniantagonisteina.

Kolekystokiniinit (CCK) ja gastriini ovat rakenteellisesti toisiaan muistuttavia peptidejä, joita esiintyy mahan ja suolen alueen kudoksessa ja keskushermostossa. Kolekystokiniineja ovat CCK-33, joka on 33 aminohapon neuropeptidi alunperin eristetyssä muodossaan, sen karboksipäätteinen oktapeptidisulfaatti, CCK-8 (myös luonnollisesti esiintyvä neuropeptidi) ja 39:n ja 12 aminohapon muodot. Gastriini esiintyy 34:n, 17:n ja 14 aminohapon muodoissa, jolloin aktiivinen minimisekvenssi on C-päätetrapeptidi, Trp-Met-Asp-Phe-NH<sub>2</sub> (CCK-4), joka on sekä CCK:lle että gastriinille yhteinen rakenneyksikkö.

CCK ja gastriini ovat mahan ja suolen alueen hormoneja ja hermojen välittäjäaineita hermo- ja ääreissysteemeissä ja ne suorittavat vastaavat biologiset roolinsa sitoutumalla erityisiin reseptoreihin, jotka sijaitsevat eri kohdissa kautta elimistön.

Kolekystokiniinireseptoreita on ainakin kahta alatyyppeä nimeltään CCK-A ja CCK-B ja kumpaakin tavataan ääreis- ja keskushermostossa. CCK- ja gastriinireseptori-antagonistien on julkistettu estävän ja hoitavan CCK-liitteisiä ja/tai gastriiniliitteisiä häiriöitä eläinten ja erityisemmin ihmisten mahan ja suolen alueella sekä keskushermostossa.

US-patenttijulkaisussa nro 4 988 692 kuvataan ryhmää 3-asyyliamino-1-alkyyli-5-fenyyli-1,5-bentsodiatsepiinijohdannaisia kolekystokiniiniantagonisteina. Lisäksi patenttijulkaisussa esitetään, että yhdisteillä on merkittävästi korkeampi affiniteetti CCK-A-reseptorin suhteen kuin CCK-B-reseptorin suhteen.

Nyt on havaittu, että uudet kaavan (I) mukaiset 3-substituoidut 1,5-bentsodiatsepiiniyhdisteet ovat gastriinin ja/tai CCK:n tehokkaita ja spesifisiä antagonisteja ja erityisesti gastriinin ja/tai CCK:n antagonisteja CCK-B-reseptorilla, ja osoittavat erityisen edullista aktiivisuusprofiilia.

Nyt kuvatuissa kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä "alkyyli" käytettynä substituenttina tai osana substituenttiryhmää merkitsee, että ryhmä voi olla suora tai haarautunut. Täten C<sub>1-6</sub>-alkyyilejä ovat metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli tai tertbutyyli, n-pentyli, isopentyli, neopentyli, n-heksyyli, isohexyyli, 1,3-dimetyyllibutyli, 3,3-dimetyyllibutyli, 2,3-dimetyyllibutyli.

Ryhmälle R<sup>1</sup> ilmaisu "C<sub>3-7</sub>-sykloalkyyli" ryhmänä tai ryhmän osana viittaa monosykliseen alkyyliin, kuten syklopropyyli, syklobutyli, syklopentyli, sykloheksyyli tai sykloheptyli. Ilmaisua "C<sub>7-11</sub>-siltasykloalkyyli" viittaa ryhmiin kuten adamantyyli, norbornanyli tai norbornenyyli.

Halogeeni kaavan (I) mukaisten yhdisteiden määritelmässä voi olla fluori-, kloori-, bromi- tai jodisubstituentti.

Kun R<sup>2</sup> on fenyyli, joka on substituoitu yhdellä ainoalla substituentilla, tämä voi olla orto-, tai edullisemmin meta- tai para-asemassa.

Alk on suora tai haarautunut C<sub>2-6</sub>-alkyleeniketju. Esimerkkejä tällaisista ryhmistä ovat etyleeni, 2-metyylietyleeni, propyleeni, butyleeni, pentametyyleeni tai heksametyyleeni.

Kun R<sup>8</sup> ja R<sup>9</sup> ovat yhdessä sitomansa typpiä atomin kanssa heterosyklinen ryhmä, esimerkkejä sopivista ryhmistä ovat morfoliini, 2,6-dimetyylimorfoliini, heksametyylimiini, piperidiini, pyrrolidiini, piperatsiini tai N-metyyli-piperatsiini.

Kun R<sup>8</sup> ja R<sup>9</sup> ovat toisistaan riippumatta kumpikin C<sub>1-4</sub>-alkyyli, esimerkkejä tällaisista ryhmistä ovat metyyli tai etyyli.

Kun R<sup>10</sup> on halogeeni, tämä on edullisesti kloori tai fluori.

Kun  $m$  on 1 tai 2, halogeeniatomi (halogeeniatomit), esim. kloori tai fluori, on (ovat) edullisesti asemissa 7 ja/tai 8.

Kun  $R^1$  on alkyyliryhmä, joka on substituoitu  $C_{3-7}$ -sykloalkyyliryhmällä, tämä on edullisesti  $C_{1-3}$ -alkyyliryhmä, kuten metyyli, etyyli tai 1-metyylietyyli, joka on substituoitu  $C_{3-7}$ -sykloalkyyliryhmällä, kuten syklopentyyli tai sykloheksyyli.

Kun  $R^1$  on  $C_{7-11}$ -siltasykloalkyyliryhmä, tämä voi olla esimerkiksi adamantyyli- tai 2-adamantyyli- tai 2-norbornanyyliryhmä.

Esimerkkejä sopivista  $R^1$ -ryhmistä ovat fenyyli, adamantyyli, norbornanyyli,  $C_{4-6}$ -alkyyli, esim.  $n$ -butyyli, 3-metyyllibutyyli, 3,3-dimetyyllibutyyli, 1,3-dimetyyli-butyyli, 2,3-dimetyyllibutyyli,  $C_{1-2}$ -alkyyli, joka on substituoitu  $C_{7-10}$ -siltasykloalkyyliryhmällä, esim. 2-norbornanyylimetyyli, 5-norbornenylimetyyli, 2-adamantyyylimetyyli, 2-adamantyylietyyli, 2-(1-adamantyyli)etyyli tai 1-adamantyyylimetyyli, sykloheksyylimetyyli tai 2-syklopentyylietyyli.

Sopivasti  $R^1$  on fenyyli, sykloheksyylimetyyli, 3-metyyllibutyyli tai 1-adamantyyylimetyyli ja tarkemmin ottaen 3-metyyllibutyyli tai 1-adamantyyylimetyyli.

Esimerkkejä sopivista  $R^2$ -ryhmistä ovat fenyyli tai fenyyli, joka on substituoitu yhdellä ryhmällä, joka/jotka valitaan seuraavista: fluori, kloori, bromi, metyyli, metoksi, hydroksi tai trifluorimetyyli.

Sopivasti  $R^2$  on fenyyli tai fenyyli, joka on substituoitu meta- tai para-asemassa substituentilla, joka valitaan seuraavista: fluori, kloori, bromi, metyyli, metoksi, hydroksi tai trifluorimetyyli.

Edullisesti  $R^2$  on fenyyli, 3-metyylifenyyli, 4-fluorifenyyli, 4-metoksifenyyli tai erityisemmin fenyyli.

Sopivasti ryhmä Alk on etyleeni tai propyleeni.

Ryhmä  $NR^8R^9$  on sopivasti dimetyyliamino, dietyyliamino, morfolino, pyrrolidino, piperidino tai heksametyleenimino.

$R^{10}$  on sopivasti fluori tai kloori tai erityisemmin  
5 vety.

Esimerkkejä sopivista  $R^3$ -ryhmistä ovat morfolinoetyyli, pyrrolidinoetyyli, piperidinoetyyli, dimetyyliaminoetyyli, dietyyliaminoetyyli, dimetyyliaminopropyyli, aminopropyyli, 2-hydroksimetyyli-2-aminoetyyli tai heksa-  
10 metyleeni-iminoetyyli.

Edullisesti  $R^3$  on morfolinoetyyli.

Esimerkkejä sopivista kaavan (I) mukaisista yhdisteistä ovat yhdisteet, joissa  $R^1$  on 1-adamantyyylimetyyli ja  $R^3$  on morfolinoetyyli, X on NH ja  $R^{10}$  on vety.

15 Edullisen ryhmän kaavan (I) mukaisia yhdisteitä muodostavat yhdisteet, joissa  $R^1$  on 1-adamantyyylimetyyli,  $R^2$  on fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu halogeeneilla, esim. fluorilla tai bromilla,  $R^3$  on 2-(4-morfolino)etyyli, 2-(1-piperidino)etyyli, 2-(1-pyrrolidino)etyyli, 2-(dimetyyliamino)etyyli, 3-(dimetyyliamino)propyyli, 2-hydroksimetyyli-2-aminoetyyli, 3-aminopropyyli, X on NH  
20 ja  $R^{10}$  on vety tai fluori ja m on 1.

Seuraavan edullisen ryhmän kaavan (I) mukaisia yhdisteitä muodostavat ne yhdisteet, joissa  $R^1$  on 3-metyyli-  
25 butyyli,  $R^2$  on fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu seuraavilla: metyyli, metoksi, kloori, bromi, fluori, trifluorimetyyli, hydroksi tai metoksi,  $R^3$  on 2-(dimetyyliamino)etyyli, 2-(dietyyliamino)etyyli, 2-(1-piperidino)etyyli tai 2-(4-morfolino)etyyli. X on NH,  $R^{10}$  on vety tai fluori  
30 ja m on 1.

Yhdisteet, joissa  $R^1$  on sykloheksyyylimetyyli,  $R^2$  on fenyyli tai 3-metyylifenyyli,  $R^3$  on 2-(dietyyliamino)etyyli tai 2-(4-morfolino)etyyli, X on NH ja  $R^{10}$  on vety, muodostavat seuraavan edullisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden  
35 ryhmän.

Toinen edullinen ryhmä kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa  $R^1$  on fenyyli,  $R^2$  on fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu metyyllillä tai fluorilla,  $R^3$  on 2-(1-heksametyleenii-imino)etyyli, X on NH ja  $R^{10}$  on vety.

5 Kaavan (I) mukaisia edullisia yhdisteitä ovat:

N-[1-(1-adamantyyylimetyyli)-2,4-diokso-5-[2-(4-morfolino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea;

10 N-[1-(1-adamantyyylimetyyli)-2,4-diokso-5-[2-(4-morfolino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-bentsodiatsepin-3-yyli]-N<sup>1</sup>-(4-fluorifenyyli)urea;

N-[2,4-diokso-1-(3-metyyli-1-butyli)-5-[2-(4-morfolino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea;

15 N-[2,4-diokso-1-(3-metyyli-1-butyli)-5-[2-(1-piperidino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea;

20 N-[5-[2-(dimetyyliamino)etyyli]-2,4-diokso-1-(3-metyyli-1-butyli)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea;

N-[5-[2-(dimetyyliamino)etyyli]-2,4-diokso-1-(3-metyyli-1-butyli)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-(4-metoksifenyyli)urea;

25 N-[2,4-diokso-1-(3-metyyli-1-butyli)-5-[2-(4-morfolino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-(4-metoksifenyyli)urea;

N-[2,4-diokso-1-(3-metyyli-1-butyli)-5-[2-(4-morfolino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-(4-hydroksifenyyli)urea;

30 N-[5-[2-(dietyyliamino)etyyli]-2,4-diokso-1-(3-metyyli-1-butyli)]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea;

35 N-[5-[2-dietyyliamino)etyyli]-2,4-diokso-1-(3-metyyli-1-butyli)]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-N'-(4-fluorifenyyli)urea;

N-[(1-adamantyyylimetyyli)-5-[2-(dimetyyliamino)-  
etyyli]-2,4-diokso-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatse-  
pin-3-yyli]-N'-fenyyliurea;

5 N-[1-(1-adamantyyli)metyyli-5-[3-(dimetyyliamino)-  
propyyli]-2,4-diokso-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiat-  
sepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea;

N-[1-(1-adamantyyylimetyyli)-2,4-diokso-5-[3-hydrok-  
si-2(R)aminopropyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodi-  
atsepin-3-yyli]-N'-fenyyliureahydrokloridi;

10 N-[1-(1-sykloheksyyylimetyyli)-2,4-diokso-5-[2-(di-  
etyyliamino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-bentsodiatsepin-  
3-yyli]-N'-fenyyliurea;

N-[1-(1-adamantyyylimetyyli)-2,4-diokso-7-fluori-5-  
[2-(4-morfolino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentso-  
15 diatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea;

N-[1-(3-metyyli-1-butyli)]-2,4-diokso-5-(2-(4-mor-  
folino)etyyli)]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-bentsodiatsepin-3-  
yyli]-N'-(4-kloorifenyyli)urea;

20 N-[2,4-diokso-1-(3-metyylibut-1-yyli)-5-[2-(4-mor-  
folino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-  
3-yyli]-N'-(4-trifluorimetyyli)fenyyliurea;

N-[1-(1-adamantyyylimetyyli)-2,4-diokso-5-[2-(1-pyr-  
rolidino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-bentsodiatsepin-3-  
yyli]-N'-fenyyliurea;

25 N-[2,4-diokso-1-[2-(heksametyleeni-imino)etyyli]-5-  
pentyyli-2,3,4,5-tetrahydro-1H-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-  
(3-tolyli)urea;

mukaan lukien niiden enantiomeerit ja fysiologi-  
sesti hyväksyttävät suolat.

30 Erityisen edullinen kaavan (I) mukainen yhdiste  
on:

(-)-[1-(1-adamantyyylimetyyli)]-2,4-diokso-5-[2-(N-  
morfolino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatse-  
pin-3-yyli]-N'-fenyyliurea mukaan lukien sen fysiologises-  
35 ti hyväksyttävät suolat.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat tavanomaiset suolat, jotka on muodostettu esimerkiksi farmaseuttisesti hyväksyttävistä epäorgaanisista tai orgaanisista hapoista, sekä kvaternaarinen ammonium -happoadditiosuolat. Esimerkkejä sopivista hapoista suolojen muodostamiseksi ovat kloorivety-, bromivety-, rikki-, fosfori-, typpi-, perkloori-, fumaari-, etikka-, propioni-, meripihka-, glykoli-, muurahais-, maito-, maleiini-, viini-, sitruuna-, palmitiini-, maloni-, hydroksimaleiini-, fenyylietikka-, glutamiini-, bentsoe-, salisyyli-, fumaari-, tolueenisulfoni-, metaanisulfoni-, naftaleeni-2-sulfoni-, bentseenisulfonihappo ja muut vastaavat. Muut hapot kuten oksaalihappo, jotka vaikkakaan eivät sinänsä ole farmaseuttisesti hyväksyttäviä, voivat olla käyttökelpoisia suolojen valmistamiseksi, jotka ovat käyttökelpoisia välituotteina keksinnön mukaisten yhdisteiden ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen saamiseksi.

Suoloja voidaan myös muodostaa orgaanisten emästen, esim. N-metyyliyglukamiinin, kanssa. Keksintöön kuuluvat myös kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa  $R^5$  on vety, aineenvaihdunnallisesti labiilit esterit. Esimerkkejä tällaisista metabolisesti labiileista estereistä ovat  $C_{1-4}$ -alkyyliesterit, esim. metyyli- tai etyyliesterit, substituoidut tai ei-substituoidut aminoalkyyliesterit [esim. aminoetyyli-, 2-(N,N-dietyyliamino)etyyli- tai 2-(4-morfolino)etyyliesterit] tai asyylioksi-alkyyliesterit kuten asyylioksimetyyli- tai 1-asyylioksietyyli-, esim. pivaloyylioksimetyyli-, 1-pivaloyylioksietyyli-, asetoksimetyyli-, 1-asetoksietyyli-, 1-metoksi-1-metyylietyyli-karbonyylioksietyyli-, 1-bentsoyylioksietyyli-, isopropoksi-karbonyylioksimetyyli-, 1-isopropoksi-karbonyylioksi-etyyli-, sykloheksyylikarbonyylioksimetyyli-, 1-sykloheksyylikarbonyylioksietyyliesteri, sykloheksyylioksi-karbonyylioksimetyyli-, 1-sykloheksyylioksi-karbonyyli-oksietyyli-,

1-(4-tetrahydropyranyylioksikarbonyylioksi-etyyli)- tai 1-(4-tetrahydropyranyylikarbonyylioksi)-etyyliesteri.

Kaavan (I) mukainen yhdiste ja sen suolat sekä aineenvaihdunnallisesti labiilit esterit voivat muodostaa solvaatteja, esim. hydraatteja, ja tällaiset solvaatit kuuluvat keksinnön suojapiiriin.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat gastriinin ja/tai CCK:n tehokkaita ja spesifisiä antagonistejä, ja erityisesti gastriinin ja/tai CCK:n CCK-B-reseptorilla.

10 Täten keksinnön mukaisten yhdisteiden on osoitettu olevan CCK-antagonisteja, erityisesti CCK-B-reseptoreilla, minkä osoittaa esimerkiksi yhdisteen kyky inhiboida CCK-4:n supistusvaikutuksia CCK-A-antagonistin läsnä ollessa marsusta eristetyn sykkyräsuolen pitkittäisen lihaksen lihaskalvon punoksessa.

Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on myös todettu olevan merkittävästi heikompi aktiivisuus CCK-A-reseptoreilla verrattuna niiden aktiivisuuteen gastriini- ja/tai CCK-B-reseptoreilla, minkä osoittaa niiden kyky inhiboida CCK-8:n supistavaa aktiivisuutta marsusta eristetyn sykkyräsuolen pitkittäisen lihaksen lihaskalvon punoksessa.

Marsusta eristetyn sykkyräsuolen pitkittäisen lihaksen lihaskalvon punoksen valmistusta ja käyttöä ovat kuvanneet K.H. Buchheit et al. julkaisussa Nauyn-Schmeideberg's Arch. Pharmacol. 329 (1985) 36 - 41, sekä V.L. Lucaites et al. julkaisussa J. Pharmacol. Exp. Ther. 256 695 - 703.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden on myös osoitettu olevan gastriiniantagonisteja, minkä osoittaa niiden kyky inhiboida pentagastriinilla stimuloitua hapon eritystä rotasta eristetyistä mahalaukun limakalvosta, mikä on osoitettu käyttäen menettelyä, jota kuvaavat J.J. Reeves ja R. Stables julkaisussa Br. J. Pharmac. 86 (1985) 677 - 684.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden korkeampi affiniteetti CCK-B-reseptorin suhteen verrattuna CCK-A-reseptoriin on myös osoitettu käyttäen CCK-reseptorisitoutusmäärityksiä, joita kuvaavat G. Dal Forno et al.,  
 5 J. Pharmacol. Exp. & Ther. 261 (1992) 1056 - 1063.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat siksi käyttökelpoisia häiriöiden hoitamiseksi ja/tai estämiseksi niissä, etenkin ihmisissä, joissa gastriinin tai CCK:n vaikutusten modifioinnista on terapeuttista etua. Täten  
 10 keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia keskushermoston häiriöiden hoitamiseksi, joihin liittyy CCK ja/tai gastriini. Esimerkkejä ovat ahdistuneisuushäiriöt (mukaan lukien paniikkihäiriö, torikauhu, sosiaalinen fobia, yksinkertainen fobia, pakkotoimintahäiriöt, trauman  
 15 jälkeinen stressihäiriö ja yleinen ahdistuneisuushäiriö), myöhäinen kyvyttömyys suorittaa liikkeitä, masennus, Parkinsonin tauti tai psykoosi. Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat myös käyttökelpoisia mahan ja suolen alueen häiriöiden hoitamiseksi, etenkin niiden, joissa mahan happamuuden  
 20 alentaminen on edullista. Tällaisia häiriöitä ovat mahatai pohjukaissuolihaava, ruoan takaisinpäin virtaaminen ja Zollinger Ellison -oireyhtymä. Ne voivat samoin olla käyttökelpoisia mahan ja suolen alueen häiriöiden hoitamiseksi kuten ärtynyt paksusuoli -oireyhtymä, haiman liiallinen  
 25 erityys, akuutti haimatulehdus, liikehäiriöt, lokero-G-soluliikakasvu, pohjukan limakalvon liikakasvu tai mahan ja suolen alueen kasvaimet. Ne voivat myös olla käyttökelpoisia lääke- tai väärinkäyttöaineriippuvuuksien, Gilles de la Tourette -oireyhtymän tai ruokahalua säätelevien systeemien toimintahäiriöiden hoitamiseksi; sekä tiettyjen kasvainten hoitamiseksi keuhkoissa, alemmassa ruokatorvessa, haimassa, mahassa, suolessa ja paksusuolella. Kaavan  
 30 (I) mukaiset yhdisteet ovat myös käyttökelpoisia kivunpoiston välittömäksi indusoimiseksi tai opiaatti- tai ei-opiaattivälitteisen kivunpoiston tehostamiseksi, sekä anestesian tai kivuntunteen menetyksen aikaansaamiseksi.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden on myös todettu osoittavan ahdistusta lievittävää aktiivisuutta tavanomaisissa farmakologisissa kokeissa. Esimerkkejä ovat hiirissä mustavalkoisen laatikon koe ja marakatin uhkakoe.

- 5 Hoidossa käytettäväksi tarvittava kaavan (I) mukaisen yhdisteen määrä vaihtelee hoidettavan tilan luonteen sekä potilaan iän ja tilan mukaan, ja se on viimekädessä hoitavan lääkärin tai eläinlääkärin harkinnassa. Yleensä kuitenkin täysikasvuisen ihmisen hoitoon käytettävät annokset ovat tyypillisesti 0,01 - 2 000 mg/päivä, esim. 0,01 - 500 mg/päivä.

- 10 Haluttu annos voidaan kätevästi antaa yksittäisenä annoksena tai jaettuina annoksina, jotka annetaan sopivin välein, esimerkiksi kahtena, kolmena, neljänä tai useampana ala-annoksena päivää kohden.

Koska kaavan (I) mukaiset yhdisteet vastustavat CC:n funktiota eläimissä, niitä voidaan käyttää niinikään ravinnon lisäaineina eläinten ravinnonoton nostamiseksi päiväannostuksina noin 1 - 10 mg/kg.

- 20 Vaikka on mahdollista antaa terapiakäyttöön kaavan (I) mukaista yhdistettä raakakemikaalina, vaikuttava aineosa tarjotaan edullisesti farmaseuttisena koostumuksena.

- Farmaseuttinen koostumus käsittää kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa yhdessä sen yhden tai useamman farmaseuttisen kantajan kanssa, ja mahdollisesti muita terapeuttisia ja/tai ennalta ehkäiseviä aineosia. Kantajan (yhden tai useamman) tulee olla "hyväksyttävä" siinä mielessä, että se sopii yhteisen koostumuksen muiden aineosien kanssa eikä ole haitallinen vastaanottajalleen.

Koostumukset on erityisesti koostettu antoon suun kautta, poskionteloon, ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti, istutteena tai peräsuolen kautta. Anto suun kautta on edullinen.

- 35 Suun kautta annettavat tabletit ja kapselit voivat sisältää tavanomaisia täyteaineita, kuten sideaineita,

esimerkiksi siirappi, arabikumi, gelatiini, sorbitoli, traganttikumi, hydroksipropyyliselluloosa, tärkkelysliuos tai polyvinyylipyrrolidoni; täyteaineita, esimerkiksi laktoosi, sokeri, mikrokiteinen selluloosa, maissitärkkelys, kalsiumfosfaatti tai sorbitoli; voiteluaineita, esimerkiksi hydratut kasviöljyt, magnesiumstearaatti, steariinihappo, talkki, polyetyleeniglykoli tai piidioksidi; hajottavia aineita, esimerkiksi perunatarkkelys tai natriumtarkkelysglykollaatti, tai kostutusaineita kuten natriumlaurylisulfaatti. Tabletit voidaan päällystää alalla hyvin tunnettujen menetelmien mukaan. Suun kautta annettavat nestemäiset valmisteet voivat olla esimerkiksi vesi- tai öljysuspensioiden, -liuosten, -emulsioiden, siirappien tai eliksiirien muodossa, tai ne voidaan antaa käyttöön suun kautta otettavina tippoina tai kuivana tuotteena, joka rekonstituoidaan veden tai muun sopivan nestemäisen kantajan kanssa ennen käyttöä. Tällaiset valmisteet voivat sisältää tavanomaisia lisäaineita kuten suspendoimisaineet, esimerkiksi sorbitolisiirappi, metyyliiselluloosa, glukoosi/sokerisiirappi, gelatiini, hydroksietyyliiselluloosa, karboksimetyyliiselluloosa, aluminiumsteraattigeeli tai hydratut syötävät rasvat; emulgaattorit, esimerkiksi lesitiini, sorbitaanimono-oleaatti tai arabikumi; ei-vesikantajat (jotka voivat käsittää syötäviä öljyjä), esimerkiksi manteliöljy, fraktioitu kookosöljy, öljyesterit, propyleeniglykoli tai etyylialkoholi; ja säilytysaineet, esimerkiksi metyyli- tai propyyli-p-hydroksi-bentsoaatit tai sorbiinihappo. Koostumukset voidaan myös koostaa peräpuikoiksi, jotka esim. sisältävät tavanomaisia peräpuikkopohjia kuten kaakaovoi tai muut glyseridit.

Poskionteloon annettavaksi koostumus voi olla tablettien tai imeskelytablettien muodossa, jotka on koostettu tavanomaiseen tapaan.

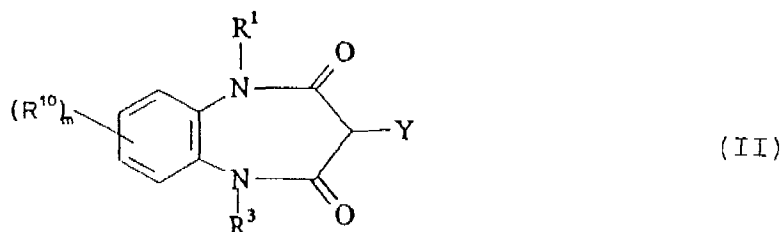
Koostumus voidaan koostaa ruoansulatuskanavan ulkopuoliseen antoon ruiskeena tai jatkuvana infuusiona. Ruiskeena annettavat koostumukset voidaan antaa käyttöön

yksikköannosmuodossa esitäytetyissä ruiskuissa, pienissä pulloissa ja ampulleissa, tai moniannossäiliöissä, joihin on lisätty säilytysainetta. Koostumukset voivat olla sellaisissa muodoissa kuten suspensiot, liuokset tai emulsiot  
 5 öljy- tai vesikantajissa, ja ne voivat sisältää koostamisaaineita kuten suspendoimis-, stabiloimis- ja/tai dispergoimisaineita. Vaihtoehtoisesti vaikuttava aineosa voi olla jauheen muodossa, joka voidaan saada kylmäkuivaamalla ja rekonstituoidaan ennen käyttöä sopivalla nestemäisellä  
 10 kantajalla, esim. steriili, pyrogeenejä sisältämätön vesi.

Koostumus voidaan myös koostaa depotvalmisteeksi. Tällaiset pitkävaikutteiset koostumukset voidaan antaa istuttamalla (esimerkiksi ihonalaisesti tai lihaksensisäisesti) tai lihaksensisäisenä ruiskeena. Täten esimerkiksi  
 15 kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan koostaa sopivien polymeeristen tai hydrofobisten materiaalien kanssa (esimerkiksi emulsioksi hyväksyttävään öljyyn) tai ionivaihtohartsien kanssa, tai niukkaliukoiseksi johdannaiksiksi, esimerkiksi niukkaliukoinen suola.

20 Koostumukset voivat sisältää 0,1- 99 % vaikuttavaa ainetta, kätevästi 30 - 95 % tableteille ja kapseleille ja 3 - 50 % nestemäisille valmisteille.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ja niiden suoloja voidaan valmistaa siten, että (a) yhdiste, jonka kaava on  
 25 (II), jossa  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^{10}$  ja m tarkoittavat samaa kuin edellä ja Y on ryhmä  $NHCOR^{11}$ , jossa  $R^{11}$  on mahdollisesti substituoitu fenoksiryhmä tai 1-imidatsoliryhmä,

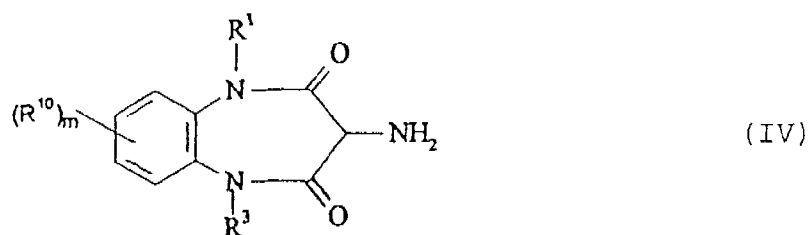


saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on

30



(b) yhdiste, jonka kaava on



5 saatetaan reagoimaan isosyanaatin kanssa, jonka kaava on

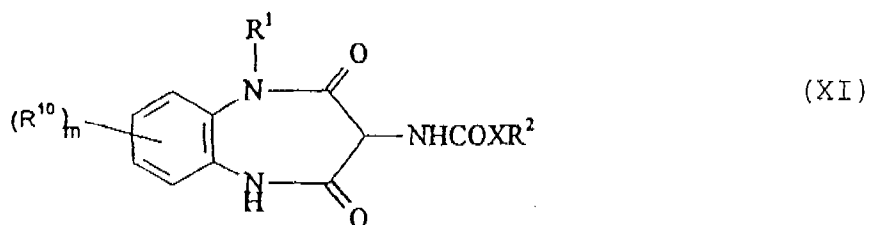


tai asyylikloridin kanssa, jonka kaava on

10



(c) yhdiste, jonka kaava on

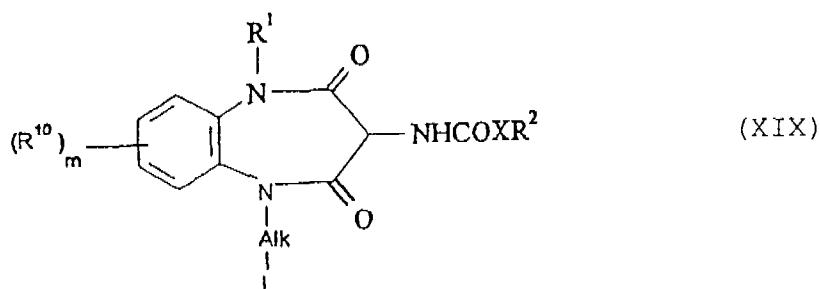


15

saatetaan reagoimaan alkylointiaineen kanssa, jonka kaava on  $\text{R}^8\text{R}^9\text{NAlkL}$ , jossa  $\text{R}^8\text{R}^9$  ja Alk tarkoittavat samaa kuin edellä ja L on poistuva ryhmä,

(d) yhdiste, jonka kaava on (XIX), jossa  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{10}$ , m, Alk ja X tarkoittavat samaa kuin edellä ja L on poistuva ryhmä,

20

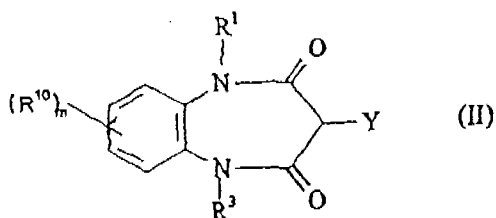


saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on  $R^8_a R^9_b \text{NH}$ , jossa  $R^8_a$  ja  $R^9_b$  tarkoittavat samaa kuin  $R^8$  ja  $R^9$  tai  $R^8_a$  tai  $R^9_b$  ovat typensuojaryhmiä, minkä jälkeen tarvittaessa saadulle yhdisteelle suoritetaan yksi tai useampi seuraavista vaiheista:

- (i) yhden tai useamman suojaryhmän poisto;
- (ii) kaavan (I) mukaisen yhden yhdisteen muuttaminen toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi;
- 10 (iii) kaavan (I) mukaisen yhdisteen muuttaminen happoadditiosuolakseen.

Seuraavassa tarkemmassa kuvauksessa ryhmät  $R^1 - R^{10}$  määritellään kuten kaavan (I) mukaisille yhdisteille, ellei toisin mainita.

15 Ensimmäisen yleisen menetelmän (a) mukaan kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa saattamalla kaavan (II) mukaisen yhdisteen, jossa Y on ryhmä  $\text{NHCOR}^{11}$ , jossa  $R^{11}$  on mahdollisesti substituoitu fenoksiryhmä tai 1-imidatsoliryhmä:



20

reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on (III):

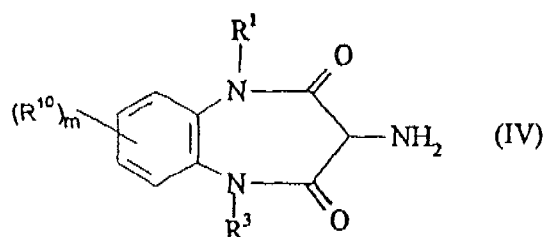
25



(III)

mahdollisesti emäksen kuten tertiaarisen amiinin (esim. trietyyliamiini) läsnä ollessa. Reaktio suoritetaan kätevästi sopivassa liuottimessa kuten halogenoitu hiilivety (esim. dikloorimetaani) tai eetteri (esim. tetrahydrofuraani) tai amidi, esim. N,N-dimetyyliformamidi, mahdollisesti lämpötilassa, joka on huoneenlämpötilasta liuottimen palautusjäähdytyslämpötilaan.

Menetelmän (A) erityisessä näkökohdassa, jossa Y on ryhmä  $\text{NHCOR}^{11}$  ja  $\text{R}^{11}$  on 1-imidatsoliryhmä, imidatsolidi (II) voidaan muodostaa in situ, missä tapauksessa kaavan (III) mukainen amiini sekoitetaan yhdisteeseen, jonka kaava on (IV):



karbonyylidi-imidatsolin läsnä ollessa edellä mainituissa olosuhteissa. Menetelmälle A, jossa Y on ryhmä  $\text{NHCOR}^{11}$  ja  $\text{R}^{11}$  on mahdollisesti substituoitu fenoksiryhmä, reaktio primaarisen amiinin (III) kanssa suoritetaan edullisesti emäksen kuten tertiaarisen amiinin, esim. trietyyliamiini, läsnä ollessa.

Kaavan (II) mukaiset yhdisteet, joissa  $\text{R}^{11}$  on mahdollisesti substituoitu fenoksiryhmä, voidaan valmistaa primaarisesta amiinista (IV) reaktiolla vastaavan mahdollisesti substituoituneen fenyylikloroformaatin kanssa emäksen kuten pyridiinin läsnä ollessa. Reaktio voidaan suorittaa liuottimessa kuten halogeenihiilivety, esim. dikloorimetaani, ja lämpötilassa 0 - 50 °C.

Kaavan (II) mukaiset yhdisteet, joissa  $\text{R}^{11}$  on 1-imidatsoliryhmä, voidaan valmistaa saattamalla kaavan (IV) mukainen yhdiste reagoimaan karbonyylidi-imidatsolin kanssa sopivan liuottimen kuten halogenoidun hiilivedyn

(esim. dikloorimetaani) tai eetterin (esim. tetrahydrofuraani) läsnä ollessa lämpötilassa, joka on 0 - 80 °C (kätevästi huoneenlämpötilassa).

- Seuraavan yleisen menetelmän (b) mukaan kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa saattamalla kaavan (IV) mukainen yhdiste reagoimaan isosyanaatin kanssa, jonka kaava on (V):



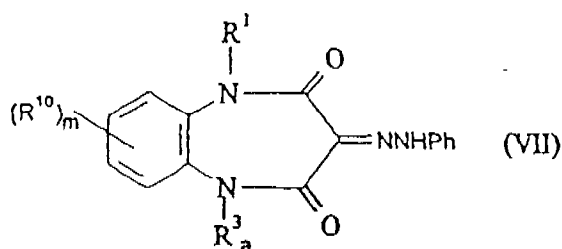
10

tai asyylikloridin kanssa, jonka kaava on (VI):



- Reaktio suoritetaan kätevästi sopivan liuottimen kuten halogeenihiilivedyn (esim. dikloorimetaani), eetterin (esim. tetrahydrofuraani) tai nitriliin (esim. asetonitriili) tai niiden seoksen läsnä ollessa lämpötilassa 0 - 80 °C.

- Kaavan (IV) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa pelkistämällä yhdisteitä, joiden kaava on (VII):

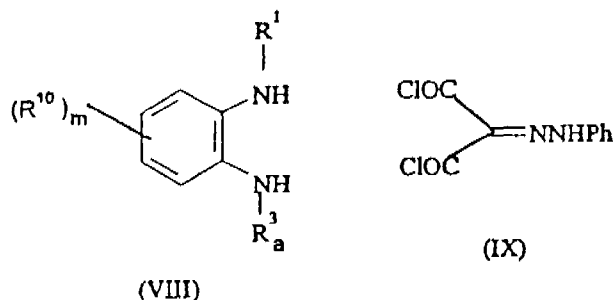


- jossa  $\text{R}^3_{\text{a}}$  on kaavassa (I) määritellyn mukainen ryhmä  $\text{R}^3$ .

- Kaavan (VII) mukaiset yhdisteet voidaan pelkistää kaavan (IV) mukaiseksi yhdisteeksi reaktiolla sinkin ja etikkahapon kanssa. Tämä reaktio voidaan suorittaa lämpötilassa 0 - 50 °C. Vaihtoehtoisesti pelkistäminen voidaan suorittaa käyttäen palladiumia hiilellä ja ammoniumfor-
- maattia liuottimessa kuten metanoli.

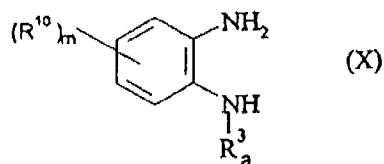
Kaavan (VII) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa orto-fenyleenidiamiinin (VIII) reaktiolla dihapokloridin (IX) kanssa sopivassa liuottimessa kuten eetteri, esim. tetrahydrofuraani, tai esteri, esim. etyyliasetaatti.

5



Kaavan (VIII) mukaiset yhdisteet ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan valmistaa analogisin menetelmin. Täten esimerkiksi kaavan (VIII) mukainen yhdiste voidaan valmistaa alkyloimalla amiini (X).

10



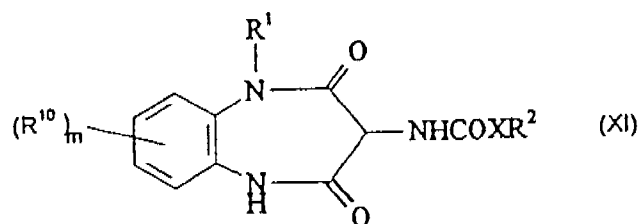
Täten amiini (X) voidaan saattaa reagoimaan yhdisteen  $R^1L$  kanssa, jossa L on poistuva ryhmä, esim. kloori tai bromi, mahdollisesti natriumjodidin läsnä ollessa, liuottimessa kuten N,N-dimetyyliformamidi. Vaihtoehtoisesti ryhmä  $R^1$  voidaan liittää mukaan siten, että amiini (X) saatetaan reagoimaan sopivan aldehydin kanssa pelkistävän alkyloinnin tavanomaisissa olosuhteissa.

20

Yleensä kaavojen (III), (V) ja (VI) mukaiset yhdisteet ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan valmistaa menetelmien mukaan, joita käytetään tunnettujen yhdisteiden valmistamiseksi.

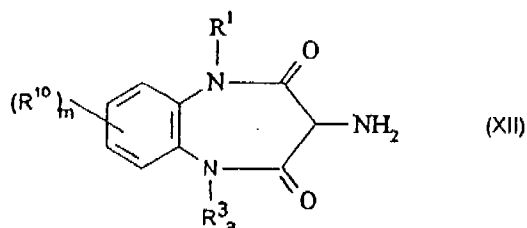
Seuraavan menetelmän (c) mukaan kaavan (I) mukainen yhdiste voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jonka kaava on (XI):

25



reagoimaan alkyloivan aineen  $R^8R^9N$  Alk L kanssa, jossa L on poistuva ryhmä, esim. halogeeni. Tämä menetelmä suoritetaan kätevästi voimakkaan emäksen kuten alkalimetallikarbonaatin, esim. kaliumkarbonaatin tai natriumhydridin, läsnä ollessa ja aproottisessa liuottimessa kuten N,N-dimetyyliformamidi.

Kaavan (XI) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa amiinista (XII), jossa  $R^1$ ,  $R^{10}$  ja m määritellään kuten kaavassa (I) ja  $R^3_a$  on vetyatomi tai typensuojaryhmä,

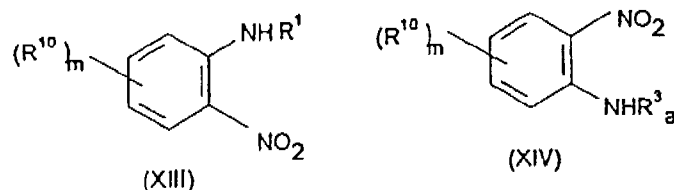


reaktiolla isosyanaatin (V) tai happokloridin (VI) kanssa olosuhteissa, joita kuvattiin edellä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi amiinista (IV), jolloin tätä tarvittaessa seuraa typensuojaryhmän  $R^3_a$  poistaminen.

Kaavan (XII) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa kaavan (VII) mukaisista yhdisteistä, joissa  $R^3_a$  on typensuojaryhmä, esim. bentsyyli- tai p-metoksibentsyyli-ryhmä. Täten kaavan (VII) mukainen yhdiste voidaan pelkistää palladiumilla hiilellä ammoniumformaatin läsnä ollessa, jolloin saadaan haluttu kaavan (XII) mukainen yhdiste, jossa  $R^3_a$  on vetyatomi. Vaihtoehtoisesti haluttu kaavan (XII) mukainen yhdiste voidaan valmistaa pelkistämällä kaavan (VII) mukainen yhdiste, jossa  $R^3_a$  on typensuojaryhmä, mitä seuraa haluttaessa mainitun typensuojaryhmän  $R^3_a$  poistaminen tavanomaisia menettelyjä käyttäen. Täten hydratsonin pelkistäminen voidaan suorittaa käyttäen sinkkiä ja etik-

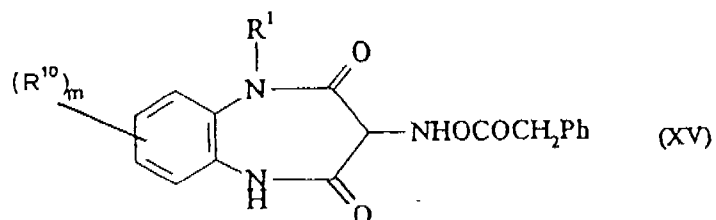
kahappoa ja haluttaessa typensuojaryhmä voidaan sitten poistaa hydrogenolyysillä tai reaktiolla seerium(4)ammoniumnitraatin kanssa.

Kaavan (VII, jossa  $R^3_a$  on vety) tai kaavan (XI) mukaiset amiinit ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan valmistaa vastaavista nitrojohtannaisista (XIII) tai (XIV):



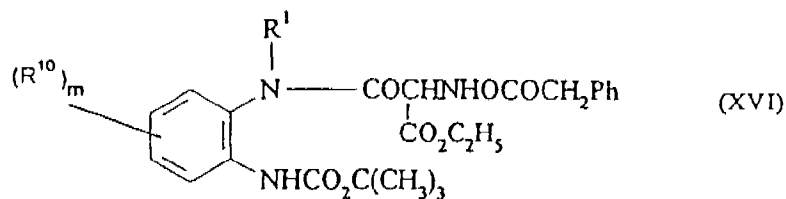
10 Nitroyhdisteiden (XIII) tai (XIV) reaktiolla  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ :n kanssa saadaan vastaava primaarinen amiini, joka voidaan sitten alkyloida tavanomaiseen tapaan halutun diamiinin (VIII) saamiseksi.

15 Kaavan (XII) mukaiset yhdisteet, joissa  $R^3_a$  on vety, voidaan valmistaa yhdisteistä, joiden kaava on (XV):



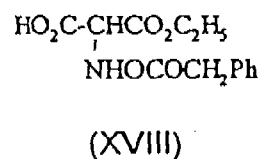
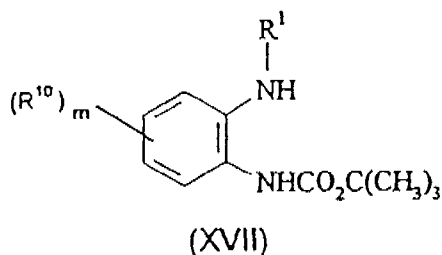
poistamalla N-bentsyylioksidikarbonyylisuojaryhmä käyttäen tavanomaisia menettelyjä, esim. hydrogenolyysiä vedyllä ja palladiumkatalysaattoria.

20 Kaavan (XV) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa käsittelemällä yhdistettä, jonka kaava on (XVI):



sopivalla hapolla, esim. kloorivetyhapolla.

Kaavan (XVI) mukainen yhdiste voidaan valmistaa saattamalla suojattu diamiini (XVII):

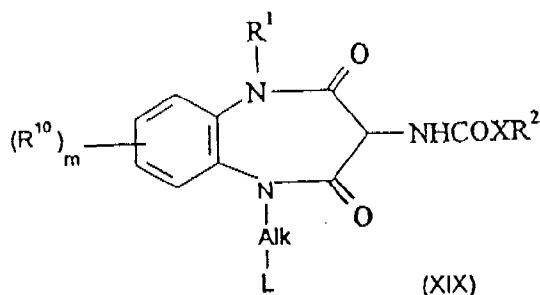


5

reagoimaan hapon (XVIII) kanssa disykloheksyylikarbodiimidin läsnä ollessa.

Suojattu diamiini (XVII) voidaan valmistaa vastaavasta nitrojohtannaisesta (XIII) tavanomaisilla menet-  
 10 lyillä. Täten nitror ryhmä voidaan pelkistää reaktiolla Na₂S₂O₄:n kanssa ja saatu amiini muuttaa vastaavaksi N-t-butoksikarboksijohdannaiseksi tavanomaisilla menettelyil-  
 lä.

Seuraavan menetelmän (d) mukaan kaavan (I) mukai-  
 15 sia yhdisteitä voidaan valmistaa saattamalla kaavan (XIX) mukainen yhdiste, jossa R¹, R², R¹⁰, m ja Alk määritellään kuten kaavassa (I) ja L on poistuva ryhmä:



20 reagoimaan amiinin RᵃRᵇ, NH kanssa, jossa Rᵃ ja tai Rᵇ NH, jossa Rᵃ ja tai Rᵇ määritellään kuten ryhmät Rᵃ ja vastaavasti Rᵇ, tai kumpikin voi toisesta riipumatta olla typensuojaryhmä kuten aryyli- tai metyyli-ryhmä, esim. bentsyyli tai p-metoksibentsyyli, mitä seuraa tarvittaessa tai ha-  
 25 luttaessa mahdollisen mainitun typensuojaryhmän poistami-

nen. Reaktio voidaan suorittaa ylimääräisen liuottimen, esim. eetterin kuten tetrahydrofuraanin, puuttuessa tai läsnä ollessa. Kätevästi poistuva ryhmä L on halogeeniatomi, esim. kloori, bromi tai jodi, tai sulfonyylioksi kuten 5 alkyylisulfonyylioksi, esim. metaanisulfonyylioksi, tai aryylisulfonyylioksi, esim. fenyylisulfonyylioksi. Typensuojaryhmä  $R^8_a$  tai  $R^9_b$  voidaan poistaa tavanomaisin menettelyin, esim. hydrogenolyysillä.

Kaavan (XIX) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa 10 vastaavasta kaavan (XIX) mukaisesta yhdisteestä, jossa L on hydroksyyli-ryhmä, tavanomaisia menettelyitä käyttäen. Täten kaavan (XIX) mukaisia yhdisteitä, joissa L on sulfonyylioksi-ryhmä, voidaan valmistaa vastaavan hydroksiyhdisteen reaktiolla sopivan alkyyli- tai aryylisulfonyylikloridin kanssa tertiaarisen orgaanisen emäksen läsnä olles- 15 sa.

Kaavan (XIX) mukaisia yhdisteitä, joissa L on halogeeniatomi, voidaan valmistaa vastaavasta hydroksiyhdisteestä käyttäen vakiomenettelyitä hydroksyyli-ryhmien muuttamiseksi halogeenijohdannaisiksi. Täten esimerkiksi kaa- 20 van (XIX) mukaisia yhdisteitä, joissa L on bromi, voidaan valmistaa käsittelemällä vastaavaa hydroksyyliyhdistettä hiilitetrabromidilla ja trifenyylifosfiinilla.

Kaavan (XIX) mukaisia yhdisteitä, joissa L on hydroksi, voidaan valmistaa vastaavasta amiinista (VIII), 25 jossa  $R^3_a$  on suojattu hydroksialkyyliryhmä, reaktiolla dihapokloridin (IX) kanssa, mitä seuraa täten muodostuneen hydratsonin pelkistäminen amiinin (XII) saamiseksi, jossa  $R^3_a$  on hydroksialkyyliryhmä tai sen suojattu johdannainen.

30 Saadun amiinin (XII) reaktiolla isosyanaatin (V) tai asyylikloridin (VI) kanssa saadaan haluttu yhdiste XIX, jossa L on hydroksyyli-ryhmä.

Seuraavan menetelmän (E) mukaan kaavan (I) mukainen yhdiste voidaan muuttaa toiseksi kaavan (I) mukaiseksi 35 yhdisteeksi käyttäen tavanomaisia tekniikoita.

Täten kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa  $R^2$  on hydroksisubstituoitu fenyyli, voidaan valmistaa yhdisteistä, joissa  $R^2$  on metoksisubstituoitu fenyyli, tavanomaisin keinoin, esim. reaktiolla aluminiumjodidin kanssa. Vastaa-

5 vasti kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa  $R^2$  on karboksyyliryhmällä substituoitu fenyyli-ryhmä, voidaan valmistaa hydrolysoimalla kaavan (I) mukainen vastaava yhdiste, jossa  $R^2$  on alkoksikarbonyyliryhmällä substituoitu fenyyli-ryhmä.

10 Edellä kuvatuissa menetelmissä ryhmät  $R^1$ ,  $R^2$  ja  $R^3$  välituotteissa II, III, V ja VI voivat olla kaavalle (I) määritellyn mukainen ryhmä tai tällaiseksi muuttokelpoinen ryhmä.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden aineenvaihdunnallisesti labiileja estereitä voidaan valmistaa vastaavista karboksyyl johdannaisista ja tavanomaisin keinoin. Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden happoadditiosuoloja voidaan valmistaa tavanomaisin keinoin. Täten esimerkiksi kaavan (I) mukaista yhdistettä voidaan käsitellä halutulla hapolla,

20 kätevästi liuottimen, esim. alkanolin, läsnä ollessa, halutun suolan liuoksen saamiseksi, josta se voidaan sitten eristää tavanomaiseen tapaan.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet sisältävät ainakin yhden asymmetrisen hiiliatomin, nimittäin diatsepiinirenaan hiiliatomi, johon on kiinnittynyt ryhmä  $NHCOXR^2$ . Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden spesifisiä enantiomeerejä voidaan saada erottamalla raseeminen yhdiste käyttämällä tavanomaisia menettelyjä kuten kiraalinen HPLC. Vaihtoehtoisesti kaavan (I) mukaisia spesifisiä enantiomeerejä

30 voidaan valmistaa kaavan (IV) mukaisten yhdisteiden tarkoituksenmukaisesta enantiomeeristä käyttäen menetelmiä, joita kuvattiin edellä keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi kaavan (IV) mukaisista yhdisteistä.

Kaavan (IV) mukaisen yhdisteen spesifiset enantiomeerit voidaan valmistaa tavanomaisilla menettelyillä.

35 Täten raseeminen amiini (IV) voidaan saattaa reagoimaan

optisesti aktiivisen reagenssin kuten fenyylialaniini- tai mantelihappojohdannaisen kanssa, ja saadut diastereoiso-

meerit voidaan erottaa tavanomaisilla menettelyillä. Hal-

luttu enantiomeerinen amiini (IV) voidaan sitten saada yk-

5 sittäisestä diastereoisomeeristä poistamalla fenyyliala-

niini- tai mantelihappotähte tavanomaisilla menettelyillä.

Seuraavat esimerkit, jotka ovat ei-rajoittavia, havainnollistavat keksintöä.

Ellei toisin ole mainittu, valmistuksissa ja esi-

10 merkeissä: sulamispisteet (sp.) määritettiin Buchi sp.

-laitteistolla ja ne ovat korjaamattomia. Kaikki lämpöti-

lat ovat celsiusasteita (°C). Infrapunaspektrit mitattiin

kloroformi-d<sub>1</sub>-liuoksissa FT-IR-laitteella. Protoniydinmag-

neettisen resonanssin (1H-NMR) spektrit rekisteröitiin 300

15 MHz:lla liuoksista kloroformi-d<sub>1</sub>:ssä. Kemialliset siirty-

mät ilmoitetaan miljoonaosina alaspäin (d) Me<sub>4</sub>Si:stä si-

säisenä standardina, ja ne on merkitty singleteiksi (s),

dubleteiksi (d), kaksoisdubleteiksi (dd) tai multipleteik-

si (m). Kolonnikromatografiaa suoritettiin silikageelissä

20 (Merck AG Darmstadt, Saksa). Liuokset kuivattiin vedettö-

mällä natriumsulfaatilla. "Petroliilla" tarkoitetaan petro-

lieetteriä, kp. 40 - 60 °C. Dikloorimetaani uudelleentis-

lattiin kalisumhydridillä; tetrahydrofuraani uudelleentis-

lattiin natriumilla; etyylietteri uudelleentislattiin

25 natriumilla ja etyyliasetaatti kuivattiin aktivoitulla mo-

lekyyliisela-aineella. Tekstissä käytetään seuraavia ly-

henteitä: EA = etyyliasetaatti; CH = sykloheksaani; P =

petrolieetteri 40 - 60 °C; THF = tetrahydrofuraani; DCM =

dikloorimetaani; EE = etyylietteri; DMF = N,N-dimetyyli-

30 formamidi. Tlc tarkoittaa ohutlevykromatografiaa silika-

geelilevyillä. Kaikkien yhdisteiden tarkoitetaan olevan

raseemisia seoksia, ellei toisin mainita.

#### Välituote 1

#### N-(4-metoksifenyyli)-2-nitroaniiliini

35 Seosta, jossa oli 1-fluori-2-nitrobentseeniä (20

g) ja 4-metoksibentsyyliamiinia (18,52 ml) kuivassa tetra-

hydrofuraanissa (100 ml), sekoitettiin 23 °C:ssa 18 tunnin ajan typpisuojaakaasussa. Seos suodatettiin, minkä jälkeen orgaaninen faasi haihdutettiin tyhjöissä öljyksi. Etanolia (50 ml) lisättiin ja erotettiin kiinteä aine. Suodatuksen  
 5 jälkeen otsikkoyhdiste saatiin oranssin värisenä kiinteänä aineena (16,35 g). Suodos haihdutettiin tyhjöissä kuiviin ja jäännöstä käsiteltiin jälleen etanolilla (10 ml), jolloin saatiin lisämäärä otsikkoyhdistettä (7,9 g).

Sp. 81 - 82 °C; tlc CH-EA (8:2):  $R_f$  0,55.

10

### Välituote 2

#### **N-(4-metoksifenyyylimetyyli)-1,2-fenyleenidiamiini**

Kaliumkarbonaattia (96,95 g) ja natriumhydrosulfiittia (80,96 g) lisättiin suspensioon, jossa oli väli-  
 tuotetta 1 (24 g) 95-%:isessä etanolissa (500 ml) ja ve-  
 15 dessä (500 ml). Seosta sekoitettiin 23 °C:ssa tunnin ajan, minkä jälkeen se tehtiin happamaksi lisäämällä kons. kloorivetyhappoa (150 ml) pH:hon 3. Seos haihdutettiin tyhjöissä puoleen tilavuuteen ja jäännös tehtiin emäksiseksi lisäämällä 10-%:ista natriumhydroksidiliuosta (900 ml)  
 20 pH:hon 10. Seosta uutettiin etyyliasetaatilla (1 200 ml). Orgaaninen faasi pestiin suolaliuoksella (600 ml), kuivat-  
 tiin ja haihdutettiin tyhjöissä ruskeaksi kiinteäksi aineeksi. Tätä materiaalia dietyylieetterissä trituroimalla saatiin otsikkoyhdistettä vaaleanruskeana kiinteänä ainee-  
 25 na (17,7 g).

Sp. 91 - 92 °C; tlc CH-EA (8:2):  $R_f$  0,22.

### Välituote 3

#### **N-(4-metoksifenyyylimetyyli)-N'-(3-metyyli-1-butyli)-1,2-fenyleenidiamiini**

30 Bromi-3-metyylibutaania (10,68 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 2 (19,5 g) ja natriumjodidia (12,8 g) dimetyyliformamidissa (400 ml), typpisuoja-  
 kaasussa. Liuos kuumennettiin 80 °C:seen 4 tunniksi typpisuojaakaasussa, minkä jälkeen se jäähdytettiin huoneen-  
 35 lämpötilaan, sitä laimennettiin vedellä (300 ml) ja uutettiin dietyylieetterillä (2 x 700 ml). Yhdistetyt orgaani-

set uutteen pestiin suolaliuoksella (1 000 ml), kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä öljyksi, jota puhdistettiin paisuntakromatografialla (eluoiden CH-EA:lla 9:1), jolloin saatiin otsikkoyhdiste keltaisena öljynä (14,0 g).

5           Tlc CH-EA (9:1);  $R_f$  0,42. IR: 1610 ja 1601 ( $C=C$ )  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR: 7,31 (d); 6,89 (d); 6,84 - 6,74 (m); 4,22 (s); 3,81 (s); 3,10 (t); 1,75 (m); 1,6 - 1,5 (m); 0,94 (d).

#### Välituote 4

10           **2,4-diokso-5-(4-metoksifenyyylimetyyli)-1-(3-metyyli-1-butyli)-3-fenyylihydratsono-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepiini**

Sekä välituotetta 3 (14,0 g) että 2-fenyylihydratsonomalonylidikloridia (13,8 g) lietetttiin THF:ään  
15 (100 ml), ja liuos kaadettiin THF:ää (100 ml) sisältävään kolviin typpisuojauskaasussa. Lisäyksen tultua suoritetuksi liuosta kuumennettiin 50 °C:ssa 2 tunnin ajan. Liuos haihdutettiin tyhjössä kuiviin ja jäännöstä trituroitiin dietyylieetterissä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä keltaisena kiinteänä aineena (8,9 g). Suodos haihdutettiin tyhjössä kuiviin ja jäännöstä puhdistettiin paisuntakromatografialla (eluoiden CH-EA:lla 8:2), jolloin saatiin lisämäärä otsikkoyhdistettä (6,35 g).

Sp. 189 - 191 °C; tlc CH-EA (8:2):  $R_f$  0,30.

25           **Välituote 5**

**3-amino-2,4-diokso-5-(4-metoksifenyyylimetyyli)-1-(3-metyyli-1-butyli)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepiini**

Sinkkipölyä (15,8 g) lisättiin suspensioon, jossa  
30 oli välituotetta 4 (15,25 g) etikkahapossa (150 ml). Seosta kuumennettiin 40 °C:ssa 2 tunnin ajan, minkä jälkeen se dekantoitiin eroon sinkistä. Suodos tehtiin emäksiseksi lisäämällä 10-%:ista natriumhydroksidiliuosta pH:hon 10 (2 000 ml) ja seosta uutettiin etyyliasetaatilla (2 000  
35 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin suolaliuoksella (1 000 ml), kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä öljyk-

si, jota puhdistettiin paisuntakromatografialla (eluoiden EA:lla), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä kiinteänä valkoisena aineena (8,24 g).

Sp. 115 - 116 °C; tlc EA-MeOH (95:5):  $R_f$  0,25.

5

#### **Välituote 6**

#### **3-amino-2,4-diokso-1-(3-metyyli-1-butyli)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepiini**

Ammoniumseerium(4)nitraattia (17,45 g) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 5 (3,0 g) asetonitriilissä (90 ml) ja vedessä (10 ml). Liuosta sekoitettiin 10 23 °C:ssa 36 tunnin ajan, minkä jälkeen se haihdutettiin tyhjössä lietteiseksi kiinteäksi aineeksi. Tätä materiaalia laimennettiin lisäämällä 10-%:ista natriumhydroksidiliuosta (150 ml), sekoitettiin 23 °C:ssa 30 minuutin ajan 15 ja suodatettiin sitten epäorgaaniset suolat eroon. Vesiliuosta uutettiin etyyliasetaatilla (4 x 100 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestin suolaliuoksella (300 ml), ne kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä öljyksi, jota paisuntakromatografialla puhdistamalla (eluoiden DCM-MeOH:lla 20 95:5) saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (0,6 g).

Sp. 148 - 150 °C; tlc DCM-MeOH (95:5):  $R_f$  0,20.

#### **Välituote 7**

#### **N-[2,4-diokso-1-(3-metyyli-1-butyli)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea**

Fenyyli-isosyanaattia (0,183 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 6 (0,4 g) kuivassa dikloorimetaanissa (5 ml), typpisuojakaasussa. Seosta sekoitettiin 23 °C:ssa 30 minuutin ajan, minkä jälkeen se haihdutettiin 30 tyhjössä kuiviin. Jäännöstä dietyylieetterissä trituroimalla saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (0,478 g).

Sp. 249 - 250 °C; tlc DCM-MeOH (95:5):  $R_f$  0,38.

**Välituote 8**

**N-[2,4-diokso-1-(3-metyyli-1-butyli)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-(4-metoksifenyyli)urea**

5           4-metoksifenyyli-isosyanaattia (0,1 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 6 (0,19 g) kuivassa dikloorimetaanissa (5 ml), typpisuojakaasussa. Seosta sekoitettiin 23 °C:ssa 30 minuutin ajan, minkä jälkeen se haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Jäännöstä dietyylieetterissä  
10   trituroimalla saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (0,197 g).

Sp. 150 - 152 °C ; tlc EA-MeOH (95:5):  $R_f$  0,78.

**Välituote 9**

**N-[2,4-diokso-5-(4-metoksifenyyli)-1-(3-metyyli-1-butyli)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea**

Fenyyli-isosyanaattia (0,017 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 5 (0,05 g) asetonitriilissä (1 ml). Seosta sekoitettiin 23 °C:ssa 30 minuutin ajan,  
20   minkä jälkeen suodattamalla saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (0,062 g).

Sp. 206 - 208 °C; tlc CH-EA (1:1):  $R_f$  0,4.

**Välituote 10**

**1-(3-metyyli-1-butyli)amino-2-nitrobentseeni**

25           Liuos, jossa oli amino-3-metyylibutaania (1,5 g) THF:ssä (20 ml), kaadettiin liuokseen, jossa oli 2-fluorinitrobentseeniä (2,4 g) THF:ssä (20 ml), 23 °C:ssa typpisuo-  
30   jakaasussa. Seosta sekoitettiin 23 °C:ssa 3 tunnin ajan, minkä jälkeen sitä keitettiin palautusjäähdyttämällä  
1,5 tunnin ajan. Seoksen annettiin jäähtyä 23 °C:seen, minkä jälkeen se tyhjössä kuiviin haihduttamalla saatiin raakatuotetta, jota puhdistettiin paisuntakromatografialla  
silikageelissä käyttäen eluenttina CH-EA:ta 9:1, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä keltaisena öljynä (2,12 g).

35           Tlc CH-EA (8:2):  $R_f$  0,79; IR: 3383 (NH); 1620 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Välituote 11****2-(3-metyyli-1-butyli)aminoaniliini**

Liuos, jossa oli kaliumkarbonaattia (9,1 g) ja natriumhydrosulfiittia (8 g) vedessä (50 ml), lisättiin seokseen, jossa oli välituotetta 10 (2,12 g) etanolissa 30 ml) ja vedessä (70 ml). Seosta sekoitettiin 23 °C:ssa tunnin ajan, minkä jälkeen se tehtiin happamaksi lisäämällä kons. kloorivetyhappoa pH:hon 3. Sitten seos tehtiin emäk-  
 10 siseksi lisäämällä 10-%:ista natriumhydroksidiliuosta pH:hon 10 ja sitä uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 100 ml); yhdistetyt uutteen pestiin suolaliuoksella (150 ml), ne kuivatettiin ja haihdutettiin tyhjöissä kuiviin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä ruskeana kiinteänä aineena (1,8 g).

15 Tlc CH-EA (8:2):  $R_f$  0,36; IR: 3420 (NH); 1620 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Välituote 12****N-(2,2-dimetyylietoksikarbonyyli)-N'-(3-metyyli-1-butyli)-1,2-fenyleenidiamiini**

20 Di-t-butyylidikarbonaattia (2,44 g) ja natriumvetykarbonaattia (1,42 g) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 11 (3 g) THF:ssä (50 ml) ja vedessä (40 ml); seosta sekoitettiin 30 °C:ssa 1,5 tunnin ajan ja se haihdutettiin tyhjöissä kuiviin. Jäännöstä laimennettiin lisää-  
 25 mällä etyyliasetaattia (150 ml) ja se pestiin vedellä (50 ml) ja suolaliuoksella (50 ml). Orgaaninen faasi kuivatettiin ja haihdutettiin tyhjöissä öljyksi, jota paisuntakromatografialla puhdistamalla (eluoiden CH-EA:lla 9:1) saatiin otsikkoyhdistettä vahana (3,1 g).

30 Tlc CH-EA (9:1):  $R_f$  = 0,37; IR: 3420 (NH); 1722 - 1697 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Välituote 13**

**N-(2,2-dimetyylietoksikarbonyyli)-N'-[2-(1-bentsyylioksikarbonyyliamino-1-etoksikarbonyyli)-2-oksoetyyli]-N'-(3-metyyli-1-butyli)-1,2-fenyleenidiamiini**

5 Liuokseen, jossa oli bentsyylioksikarbonyyliamino-malonihiappomonoetyyliesteriä (0,90 g) etyyliasetaatissa (40 ml), lisättiin N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä (0,76 g) ja 1-hydroksibentsotriatsolihydraattia (0,55 g). Lisäyksen tultua suoritetuksi seosta sekoitettiin  
 10 20 °C:ssa tunnin ajan, minkä jälkeen lisättiin liuos, jossa oli välituotetta 12 (0,88 g) etyyliasetaatissa (20 ml), ja sekoittamista jatkettiin 2 tunnin ajan. Sitten reaktioseosta keitettiin palautusjäähdyttään 4 tunnin ajan ja se jätettiin 20 °C:seen 20 tunniksi, se suodatettiin ja pestiin vedellä (50 ml) ja suolaliuoksella (50 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin, se haihdutettiin tyhjöissä kuiviin ja jäännöstä puhdistettiin paisuntakromatografialla (eluoiden CH-EA:lla 9:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä öljynä (0,64 g).

20 Tlc CH-EA (8:2):  $R_f$  0,33; IR: 3500 - 3300 (NH); 1726 - 1672 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Välituote 14**

**1-(3-metyyli-1-butyli)-3-bentsyylioksikarbonyyli-amino-2,4-diokso-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepiini**

25 Konsentroitua kloorivetyhappoa (5 ml) lisättiin suspensioon, jossa oli välituotetta 13 (0,64 g) etanolissa (15 ml). Seosta sekoitettiin 23 °C:ssa 2 tunnin ajan, sitä laimennettiin lisäämällä etyyliasetaattia, se pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin tyhjöissä öljyksi (0,49 g), jota puhdistettiin paisuntakromatografialla (eluoiden), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena vaahtona (0,23 g).

35 Tlc EA-CH (1:1):  $R_f$  0,59; IR: 3431, 3256 (NH); 1734, 1717 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Välituote 15**

**5-[2-(dietyyliamino)etyyli]-1-(3-metyyli-1-butyli)-3-bentsyylioksikarbonyyliamino-2,4-diokso-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepiini**

5 Liuosta, jossa oli välituotetta 14 (0,22 g) ja kaliumkarbonaattia (0,24 g) asetonissa (30 ml) ja vedessä (1 ml), keitettiin palautusjäähdyttäen ja samalla sekoittaen 6 tunnin ajan. Liuos haihdutettiin tyhjöissä kuiviin, jäännöstä laimennettiin lisäämällä etyyliasetaattia (150  
10 ml) ja se pestiin vedellä (50 ml) ja suolaliuoksella (50 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin ja haihdutettiin tyhjöissä öljyksi, jota puhdistettiin paisuntakromatografialla (eluo-  
oiden EA-MeOH:lla 9:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä öljynä (0,194 g).

15 Tlc EA-CH (3:1):  $R_f$  0,23; IR 3400 (NH); 1697 - 1668 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Välituote 16**

**3-amino-5-[2-(dietyyliamino)etyyli]-1-(3-metyyli-1-butyli)-2,4-diokso-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepiini**

20 Katalyysaattoria 5 % Pd/C (0,04 g) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 15 (0,18 g) metanolissa (20 ml), ja seosta hydrattiin 1 atm:n paineessa 2 tunnin ajan. Katalyysaattori suodatettiin eroon Celitellä ja suodos  
25 haihdutettiin tyhjöissä kuiviin ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (100 ml), liuos pestiin vedellä (100 ml), suolaliuoksella (10 ml), kuivattiin ja haihdutettiin tyhjöissä kuiviin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä vahana (0,27 g).

30 Tlc EA-MeOH (1:1):  $R_f$  0,3; IR: 1680 - 1651 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Välituote 17**

**N-(1-adamantyylikarbonyyli)-N'-(4-metoksifenyyli-metyyli)-1,2-fenyleenidiamiini**

35 1-adamantaanikarbonylikloridia (1,91 g) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 2 (1,83 g) ja trietyyli-

amiinia (1,45 ml) kuivassa THF:ssä (100 ml), 23 °C:ssa typpisuojakaasussa. Seosta keitettiin palautusjäähdyttäen ja sitä samalla sekoittaen 3 tunnin ajan, sen annettiin jäähtyä 20 °C:seen, minkä jälkeen sitä laimennettiin lisäämällä etyyliasetaattia (120 ml), se pestiin suolaliuoksella (150 ml), kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Tämä materiaali (3,21 g) kiteytettiin DCM-CH:sta, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (2,3 g).

10 Tlc CH-EA (8:2):  $R_f$  0,34; IR: 3393, 3304 (NH)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Välituote 18**

**N-(1-adamantyyylimettyyli)-N'-(4-metoksifenyylime-  
tyyli)-1,2-fenyleenidiamiini**

Boraanidimetyylisulfidikompleksia (10 M liuos, 15  
15 ml) lisättiin tipoittain typpisuojakaasussa liuokseen, jossa oli välituotetta 17 (2,3 g) kuivassa THF:ssä (70 ml), jota oli aiemmin keitetty palautusjäähdyttäen. Dimetyylisulfidi ja THF (50 ml) tislattiin eroon ja liuoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan, minkä jälkeen lisät-  
20 tiin 10-%:ista kaliumkarbonaattiliuosta (30 ml) ja seosta sekoitettiin 20 °C:ssa 40 minuutin ajan. Sitten sitä lai-  
mennettiin lisäämällä metanolia (20 ml) ja keitettiin pa-  
lautusjäähdyttäen ja samalla sekoittaen 3 tunnin ajan ja  
pidettiin sitten 20 °C:ssa 20 tunnin ajan. Lisättiin etyy-  
25 liasetaattia (100 ml), faasit erotettiin ja orgaaniset  
uutteet pestiin suolaliuoksella (2 x 50 ml), kuivattiin ja  
haihdutettiin tyhjössä öljyksi (0,20 g), jota puhdistet-  
tiin paisuntakromatografiolla (eluoiden CH-EA:lla 9:1),  
jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (0,2 g) valkoisena kiin-  
30 teänä aineena.

Sp. 132 - 134 °C; tlc CH-EA (9:1):  $R_f$  0,63.

**Välituote 19**

**1-(1-adamantyyylimetyyli)diokso-5-(4-metoksifenyy-  
limetyyli)-3-fenyylihydratsono-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-  
bentsodiatsepiini**

- 5 Välituotetta 18 (1,22 g) ja 2-fenyylihydratsono-  
malonyylidikloridia (0,940 g) lietettiin kumpaakin THF:ään  
(40 ml), ja liuos kaadettiin THF:ää (40 ml) sisältävään  
kolviin typpisuojausassessa. Lisäyksen tultua suoritetuksi  
liuosta kuumennettiin 50 °C:ssa 4 tunnin ajan. Liuosta  
10 laimennettiin lisäämällä etyyliasettaattia (100 ml) ja se  
pestiin kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella  
(2 x 100 ml) ja suolaliuoksella (2 x 80 ml), kuivattiin ja  
haihdutettiin tyhjössä kuiviin, jolloin saatiin otsikkoyh-  
distettä keltaisena vaahtona (1,64 g).
- 15 Sp. 170 - 188 °C; tlc CH-EA (8:2):  $R_f$  0,60; IR:  
3441 (NH); 1661, 1653 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Välituote 20**

- 1-(1-adamantyyylimetyyli)-3-amino-2,4-diokso-5-  
(4metoksifenyyylimetyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentso-  
20 diatsepiini**

- Sinkkipölyä (1,46 g) lisättiin suspensioon, jossa  
oli välituotetta 19 (1,36 g) etikkahapossa (30 ml). Seosta  
sekoitettiin 20 °C:ssa 18 tunnin ajan, minkä jälkeen lisää  
sinkkipölyä (0,30 g) etikkahapossa (3 ml) lisättiin ja se-  
25 koittamista jatkettiin tunnin ajan. Seoksesta dekantoitiin  
sinkki eroon, suodosta laimennettiin lisäämällä etyyliase-  
ttaattia (150 ml), se pestiin kyllästetyllä natriumvetykar-  
bonaattiliuoksella (2 x 150 ml) ja suolaliuoksella (200  
ml), kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä öljyksi (1,31  
30 g), jota puhdistettiin paisuntakromatografiolla (eluoiden  
EA:lla, sitten EA-metanolila 95:5), jolloin saatiin otsik-  
koyhdistettä vaaleankeltaisena kiinteänä aineena (0,90 g).
- Sp. 223 - 225 °C; tlc DCM-MeOH (95:5):  $R_f$  0,34; IR:  
1700 ja 1670 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Välituote 21****1-(1-adamantyyylimetyyli)-3-amino-2,4-diokso-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepiini**

Ammoniumseerium(4)nitraattia (3,85 g) lisättiin  
 5 liuokseen, jossa oli välituotetta 20 (0,80 g) asetonitrii-  
 lissä (125 ml) ja vedessä (5 ml). Liuosta sekoitettiin  
 23 °C:ssa 36 tunnin ajan, minkä jälkeen vettä (5 ml) li-  
 sätettiin suspensioon ja sekoittamista jatkettiin 30 tunnin  
 ajan 50 °C:ssa. Liuos haihdutettiin tyhjössä lietteiseksi  
 10 kiinteäksi aineeksi. Tätä materiaalia laimennettiin lisää-  
 mällä 10-%:ista natriumhydroksidiliuosta (250 ml) ja se-  
 koitettiin 23 °C:ssa tunnin ajan, minkä jälkeen epäorgaa-  
 niset suolat suodatettiin eroon. Vesiliuosta uutettiin  
 etyyliasetaatilla (2 x 150 ml), yhdistetyt orgaaniset uut-  
 15 teet pestiin suolaliuoksella (300 ml), ne kuivattiin ja  
 haihdutettiin tyhjössä kuiviin, jolloin saatiin öljyä  
 (0,750 g), jota puhdistettiin paisuntakromatografialla  
 (eluoiden DCM-MeOH:lla 95:5), jolloin saatiin otsikkoyh-  
 distettä valkoisena kiinteänä aineena (0,500 g).

20 Tlc DCM-MeOH (95:5):  $R_f$  0,34; IR: 3213 - 3126 (NH  
 ja NH<sub>2</sub>), 1705, 1668 ja 1660 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

**Välituote 22****N-[(1-adamantyyylimetyyli)-2,4-diokso-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea**

25 Fenyyli-isosyanaattia (0,05 ml) lisättiin liuok-  
 seen, jossa oli välituotetta 21 (0,14 g) kuivassa ase-  
 tonitriilissä (10 ml), typpisuojaasussa. Seosta sekoitettiin  
 23 °C:ssa 30 minuutin ajan, minkä jälkeen kiinteä  
 aine suodatettiin eroon ja se pestiin asetonitriilillä,  
 30 jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä ai-  
 neena (0,146 g).

Sp. > 280 °C; tlc DCM-MeOH (95:5):  $R_f$  0,46; IR:  
 3383, 3215 (NH), 1697 ja 1676 ja 1665 (C=O), 1597 (C=C)  
 cm<sup>-1</sup>.

**Välituote 23****1-(1-adamantyylikarbonyyliamino)-2-nitrobentseeni**

Liuos, jossa oli 1-adamantaanikarbonyylikloridia (17,95 g) asetonissa (60 ml), kaadettiin liuokseen, jossa  
 5 oli 2-nitroaniliinia (10,4 g) ja trietyyliamiinia (12,6 ml) asetonissa (50 ml), typpisuojakaasussa. Seosta sekoitettiin 23 °C:ssa 22 tunnin ajan; sitten lisää asetonia (50 ml) lisättiin. Seosta kuumennettiin 70 °C:ssa 3 tunnin ajan. Seoksen annettiin jäähtyä 23 °C:een, minkä jälkeen  
 10 se suodatettiin; saatu ruskea kiinteä aine kiteytettiin asetonista, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä keltaisena kiinteänä aineena (17,3 g).

Tlc (CH-EA (10:2):  $R_f$  0,67; sp. 111 - 114 °C.

**Välituote 24****1-(1-adamantyyylimetyyliamino)-2-nitrobentseeni**

Boraanidimetyylisulfidikompleksia (10 M liuos, 6,0 ml) lisättiin tipoittain typpisuojakaasussa liuokseen, jossa oli välituotetta 23 (13,5 g) kuivassa tolueenissa (160 ml), joka oli aiemmin jäähdytetty 10 °C:seen. Liuosta  
 20 sekoitettiin 10 °C:ssa 15 minuutin ajan, minkä jälkeen sitä kuumennettiin 110 °C:ssa tunnin ajan. Liuoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan, minkä jälkeen lisättiin 10-%:ista kaliumkarbonaattiliuosta (50 ml) ja seosta sekoitettiin 23 °C:ssa 40 minuutin ajan. Faasit erotettiin;  
 25 orgaaniset uutteet pestiin suolaliuoksella (50 ml), ne kuivattiin ja haihdutettiin tyhjässä lietteiseksi kiinteäksi aineeksi, jota puhdistettiin paisuntakromatografi-  
 alla (eluoiden CH-EA:lla 10:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä oranssin värisenä kiinteänä aineena (7,0 g).

30 Tlc CH-EA (10:1):  $R_f$  0,68; sp. 106 - 109 °C.

**Välituote 25****2-(1-adamantyyylimetyyliamino)aniliini**

Liuos, jossa oli kaliumkarbonaattia (23,2 g) ja natriumhydrosulfiittia (20,9 g) vedessä (150 ml), lisät-  
 35 tiin seokseen, jossa oli välituotetta 24 (6,9 g) etanolis-  
 sa (50 ml) ja vedessä (130 ml). Seosta sekoitettiin

23 °C:ssa 30 minuutin ajan, minkä jälkeen se tehtiin happamaksi lisäämällä kons. kloorivetyhappoa pH:hon 3. Sitten seos tehtiin emäksiseksi lisäämällä 10-%:ista natriumhydroksidiliuosta pH:hon 10 ja se haihdutettiin puoleen tilavuuteen. Jäännöstä uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 300 ml); yhdistetyt uutteen pestiin suolaliuoksella (150 ml), kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä jäännökseksi, jota puhdistettiin paisuntakromatografialla (eluoiden CH-EA:lla 10:2), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä harmaana kiinteänä aineena (5,0 g).

Tlc CH-EA (10:2):  $R_f$  0,36; sp. 101 - 104 °C.

#### Välituote 26

#### N-1-adamantyyylimetyyli-N'-[2-(4-morfolino)etyyli]-1,2-fenyleenidiamiini

Liuosta, jossa oli välituotetta 25 (1,3 g), natriumjodidia (0,76 g) ja 2-(4-morfolino)etyylikloridihydrokloridia (0,94 g) kuivassa dimetyyliformamidissa (40 ml), kuumennettiin 160 °C:ssa 4 tunnin ajan typpisuojaakaasussa. Liuos jäähdytettiin 23 °C:seen ja haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Jäännöstä laimennettiin lisäämällä etyyliasetaatia (150 ml) ja se pestiin 10-%:isella natriumhydroksidiliuoksella (50 ml) ja suolaliuoksella (50 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä öljyksi, jota puhdistettiin paisuntakromatografialla (eluoiden CH-EA:lla 6:4), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä ruskeana öljynä (0,55 g).

Tlc CH-EA (1:1):  $R_f$  0,39.

#### Välituote 27

#### 1-(1-adamantyyylimetyyli)-2,4-diokso-5-[2-(4-morfolino)etyyli]-3-fenyylihydratsono-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepiini

Liuos, jossa oli välituotetta 26 (0,5 g) etyyliasetaatissa (20 ml), lisättiin tipoitain liuokseen, jossa oli 2-fenyylihydratsonomalonylidikloridia (0,4 g) etyyliasetaatissa (30 ml), 23 °C:ssa typpisuojaakaasussa. Lisäyksen tultua suoritetuksi liuosta kuumennettiin 80 °C:ssa

tunnin ajan. Liuos jäähdytettiin 23 °C:seen ja se pestiin 10-%:isella natriumhydroksidiliuoksella (30 ml) ja suolaliuoksella (50 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin ja haihdutettiin tyhjöissä kuiviin ja jäännöstä puhdistettiin paisuntakromatografialla (eluoiden CH-EA:lla 1:5), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä keltaisena kiinteänä aineena (0,45 g).

Sp. 110 - 120 °C; tlc CH-EA (1:5):  $R_f$  0,48.

#### Välituote 28

10        1-(1-adamantyyylimetyyli)-3-amino-2,4-diokso-5-[2-(4-morfolino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepiini

Sinkkipölyä (0,4 g) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 27 (0,45 g) jääetikassa (20 ml). Seosta sekoitettiin 23 °C:ssa 1,5 tunnin ajan, minkä jälkeen se erotettiin sinkistä dekantoimalla. Orgaaninen faasi haihdutettiin tyhjöissä kuiviin, minkä jälkeen jäännöstä laimennettiin lisäämällä etyyliasetaattia (50 ml) ja pestiin 10-%:isella natriumhydroksidiliuoksella (20 ml) ja suolaliuoksella (20 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin ja haihdutettiin tyhjöissä keltaiseksi öljyksi, jota puhdistettiin paisuntakromatografialla (eluoiden EA-MeOH:lla 10:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (0,25 g).

25        Sp. 75 - 80 °C; tlc EA-MeOH (10:1):  $R_f$  0,11.

#### Välituote 29

**N-(1-adamantyyylimetyyli)-N'-[2-(1-pyrrolidino)etyyli]-1,2-fenyleenidiamiini**

30        Liuosta, jossa oli välituotetta 25 (2,0 g), natriumjodidia (1,17 g) ja 2-(1-pyrrolidino)etyylikloridihydrokloridia (1,33 g) kuivassa dimetyyliformamidissa (40 ml), kuumennettiin 160 °C:ssa 4 tunnin ajan typpisuojauskaasussa. Liuos jäähdytettiin 23 °C:seen ja haihdutettiin tyhjöissä kuiviin. Jäännöstä laimennettiin lisäämällä etyyliasetaattia (150 ml) ja pestiin 10-%:isella natriumhydroksidiliuoksella (50 ml) ja suolaliuoksella (50 ml). Orgaaninen

faasi kuivattiin ja haihdutettiin tyhjöissä öljyksi, jota puhdistettiin paisuntakromatografialla (eluoiden EA-MeOH:lla 95:5), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä ruskeana öljynä (0,54 g).

5 Tlc EA-MeOH (9:1):  $R_f$  0,33.

**Välituote 30**

**1-(1-adamantyyylimetyyli)-2,4-diokso-5-[2-(1-pyrrolidino)etyyli]-3-fenyylihydratsono-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepiini**

10 Liuos, jossa oli välituotetta 29 (0,5 g) etyyliasetaatissa (20 ml), lisättiin tipoittein liuokseen, jossa oli 2-fenyylihydratsonomalonyylidikloridia (0,416 g) etyyliasetaatissa (30 ml), 23 °C:ssa typpisuojauskaasussa. Lisäyksen tultua suoritetuksi liuosta kuumennettiin 80 °C:ssa  
15 3 tunnin ajan. Liuos jäädytettiin 23 °C:seen ja se pestiin 9 M ammoniumhydroksidiliuoksella (25 ml) ja suolaliuoksella (50 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin, se haihdutettiin tyhjöissä kuiviin ja jäännöstä puhdistettiin paisuntakromatografialla (eluoiden EA-MeOH:lla 10:1), jolloin  
20 saatiin otsikkoyhdistettä keltaisena kiinteänä aineena (0,27 g).

Sp. 105 - 110 °C; tlc EA-MeOH (10:1):  $R_f$  0,44.

**Välituote 31**

**1-(1-adamantyyylimetyyli)-3-amino-2,4-diokso-5-[2-(1-pyrrolidino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepiini**

Sinkkipölyä (0,23 g) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 30 (0,25 g) jääetikassa (20 ml). Seosta sekoitettiin 23 °C:ssa 15 minuutin ajan. Seoksesta dekan-  
30 toitiin sinkki eroon, sitä laimennettiin edelleen etyyliasetaatilla (25 ml) ja se pestiin 10-%:isella natriumhydroksidiliuoksella (50 ml) ja suolaliuoksella (50 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin ja haihdutettiin tyhjöissä keltaiseksi öljyksi, jota puhdistettiin paisuntakromatografi-  
35 sesti (eluoiden gradientilla EA-MeOH 9:1 → EA-MeOH 7:3),

jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena vaahtona (0,15 g).

Tlc EA-MeOH (7:3):  $R_f$  0,3.

#### Välituote 32

5 **N-(1-adamantyyli-metyyli)-N'-[3'-(1,1-dimetyyli-etyylioksikarbonyyli)-2',2'-dimetyyli-4'-metyleeni-1,2-fenyleenidiamiini]**

Liuokseen, jossa oli välituotetta 25 (0,100 g) ja 1,1-dimetyyli-etyyli(R)-4-formyyli-2,2-dimetyyli-3-oksatsolidiinikarboksylaattia (0,125 g) metanolissa (10 ml), lisättiin etikkahappoa (0,027 ml) ja natriumsyanoboorihydriidiä (0,050 g). Liuosta sekoitettiin 23 °C:ssa tunnin ajan, minkä jälkeen lisättiin kyllästettyä natriumvetykarbonaattiliuosta (50 ml) ja reaktioseosta uutettiin etyyliasetaatilla (50 ml). Orgaaniset uutteen pestiin suolaliuoksella (50 ml), kuivatettiin ja haihdutettiin tyhjöissä öljyksi, jota puhdistettiin paisuntakromatografialla (eluoiden CH-EA:lla 9:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä vaahtona (0,100 g).

20 Tlc CH-EA (5:25):  $R_f$  0,4.

#### Välituote 33

1 **1-(1-adamantyyli-metyyli)-2,4-diokso-5-[3'-(1,1-dimetyyli-etyylioksikarbonyyli)-2',2'-dimetyyli-4'-metyleeni-oksatsolidiini]-3-fenyylihydratsono-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepiini**

Liuos, jossa oli välituotetta 32 (5,8 g) THF:ssä (20 ml), ja liuos, jossa oli fenyylihydratsonomalonyylidikloridia (4,5 g) THF:ssä (50 ml), lisättiin tipoitettain suspensioon, jossa oli kaliumkarbonaattia THF:ssä (20 ml), 23 °C:ssa typpisuojausessa. Lisäyksen tultua suoritettiin liuosta kuumennettiin 80 °C:ssa 2 tunnin ajan. Liuos jäädytettiin 23 °C:seen ja pestiin 10-%:isella natriumhydroksidiliuoksella (30 ml) ja suolaliuoksella (50 ml). Orgaaninen faasi kuivatettiin, se haihdutettiin tyhjöissä kuiviin ja jäännöstä puhdistettiin paisuntakromatografial-

la (eluoiden CH-EA:lla 8:2), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä vaahtona (4,9 g).

Tlc CH-EA (2:1):  $R_f$  0,8.

#### Välituote 34

5        **1-(1-adamantyyliimetyyli)-3-amino-2,4-diokso-5-[3'-(1,1-dimetyylietyylioksikarbonyyli)-2',2'-dimetyyli-4'-metyleenioksatsolidiini]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepiini**

Katalysaattoria 10 % Pd/C (0,33 g) ja p-tolueenisulfonihappoa (0,325 g) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 33 (1,0 g) metanolissa (100 ml). Seosta hydratettiin 23 °C:ssa 4 atm:n paineessa tunnin ajan, minkä jälkeen se suodatettiin Celitellä ja haihdutettiin tyhjöissä kuiviin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena  
15 kiinteänä aineena (0,25 g).

Tlc EA-MeOH (26:4):  $R_f$  0,4.

#### Välituote 35

**N-[1-(1-adamantaanimetyyli)-2,4-diokso-5-[3-hydroksi-2(R)-(dimetyylietyylioksikarbonyyli)amino-1-propyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea, isomeerit 1 ja 2**  
20

Liuosta, jossa oli välituotetta 34 (3,30 g) trifluorietikkahappo/dikloorimetaanissa (50 ml, 0,5 M), sekoitettiin 20 °C:ssa tunnin ajan; lisättiin 5-%:ista natriumvetykarbonaattiliuosta (100 ml), erotettiin orgaaninen faasi, joka pestiin suolaliuksella (100 ml), kuivattiin ja haihdutettiin tyhjöissä kuiviin, jolloin saatiin jäänös, joka lietettiin asetonitriiliin (50 ml).

Saatuun liuokseen lisättiin fenyyli-isosyanaattia  
30 (0,072 ml); reaktioseosta sekoitettiin 23 °C:ssa 15 tunnin ajan, minkä jälkeen se tyhjöissä kuiviin haihduttamalla saatiin otsikkoyhdistettä isomeerien 1 ja 2 seoksena. Tämä seos erotettiin puhdistamalla paisuntakromatografialla silikageelissä käyttäen eluenttina CH-EA:ta 9:1, jolloin  
35 saatiin otsikkoyhdisteen isomeeriä 1 valkoisena kiinteänä aineena (0,6 g).

Sp. 188 °C; tlc CH-EA (1:1):  $R_f$  0,6; IR: 3431 (NH, OH), 1699 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ : 7,66 (m); 7,46 - 7,24 (m); 7,05 (m); 6,99 (s); 6,34 (d); 5,42 (d); 5,16 (d); 4,39 (d); 4,30 - 4,18 (m); 3,96 - 3,80 (m); 3,66 (t); 3,49 (kaksois-d); 3,19 (d); 1,83 (m); 1,66 - 1,10 (m); 1,44 (s).

Eluointia jatkettaessa saatiin jonkin verran sekafraktioita (0,34 g), minkä jälkeen eluoitui otsikkoyhdisteen isomeeri 2 (0,9 g).

10 Tlc CH-EA (1:1):  $R_f$  0,6; IR: 3364 (NH, OH), 1697 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ : 7,70 - 7,10 (m); 6,92 (m); 6,69 (d); 5,37 (leveä d); 5,16 (d); 4,38 (d); 4,24 - 4,0 (m); 3,96 - 3,68 (m); 3,70 - 3,44 (m); 3,35 (d); 1,85 (m); 1,68 - 1,20 (m); 1,41 (s).

#### 15 Välituote 36

##### **N-sykloheksyyylimetyyli-1,2-fenyleenidiamiini**

Liuosta, jossa oli 1,2-fenyleenidiamiinia (5,0 g), sykloheksyyylimetyylibromidia (7,0 g) ja natriumjodidia (7,0 g) kuivassa dimetyyliformamidissa (250 ml), sekoitettiin 20 32 °C:ssa 24 tunnin ajan typpisuojakaasussa. Liuosta laimennettiin lisäämällä vettä (200 ml) ja sitä uutettiin etyyliasetaatilla (4 x 200 ml); yhdistetyt orgaaniset uut- teet pestiin suolaliuoksella (500 ml), kuivattiin ja haih- dutettiin tyhjässä öljyksi, jota puhdistettiin paisunta- 25 kromatografialla (eluoiden CH-EA:lla 8:2), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (1,8 g).

Tlc HC-EA (1:1):  $R_f$  0,55; IR: 3400, 3371 ja 3271 (NH<sub>2</sub> ja NH)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Välituote 37

##### 30 **N-sykloheksyyylimetyyli-N'-[2-(dietyyliamino)etyy- li]-1,2-fenyleenidiamiini**

Liuosta, jossa oli välituotetta 36 (2,42 g), nat- riumjodidia (1,22 g) ja 2-dietyyliaminoetyylikloridihydro- kloridia (2,0 g) kuivassa dimetyyliformamidissa (100 ml), 35 kuumennettiin 160 °C:ssa 4 tunnin ajan typpisuojakaasussa. Liuos jäädytettiin 23 °C:seen ja haihdutettiin tyhjässä

kuiviin. Jäännöstä laimennettiin lisäämällä 10-%:ista natriumhydroksidiliuosta (100 ml) ja sitä uutettiin etyyliasetaatilla (200 ml). Orgaaninen faasi pestiin suolaliuoksella (150 ml), kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä öljyksi, jota puhdistettiin paisuntakromatografialla (eluoiden CH-EA:lla 4:6), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä ruskeana öljynä (1,7 g).

Tlc CH-EA (1:1):  $R_f$  0,26; IR 1601 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Välituote 38

10 **1-sykloheksyyylimetyyli-2,4-diokso-5-[2-dietyyliamino)etyyli]-3-fenyylihydratsono-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepiini**

Liuos, jossa oli välituotetta 37 (1,7 g) etyyliasetaatissa (50 ml), lisättiin tipoittein liuokseen, jossa oli 2-fenyylihydratsonomalonylidikloridia (1,37 g) etyyliasetaatissa (50 ml), 23 °C:ssa typpisuojausessa. Lisäyksen tultua suoritetuksi liuosta kuumennettiin 80 °C:ssa 4 tunnin ajan. Liuos jäädytettiin 23 °C:seen ja pestiin 10-%:isella natriumhydroksidiliuoksella (50 ml) ja suolaliuoksella. Orgaaninen faasi kuivattiin, se haihdutettiin tyhjössä kuiviin ja jäännöstä puhdistettiin paisuntakromatografialla (eluoiden CH-EA:lla 6:4), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä keltaisena vaahtona (1,0 g).

25 Tlc CH-EA (1:1):  $R_f$  0,34; IR: 3441 - 3186 (NH), 1661 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Välituote 39

**3-amino-1-sykloheksyyylimetyyli-5-[2-(dimetyyliamino)etyyli]-2,4-diokso-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepiini**

30 Sinkkipölyä (0,3 g) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 38 (0,38 g) jääetikassa (5 ml). Seosta sekoitettiin 23 °C:ssa 3 tunnin ajan, minkä jälkeen sinkki dekantoitiin eroon. Suodos tehtiin emäksiseksi lisäämällä 10-%:ista natriumhydroksidiliuosta pH:hon 10 ja sitä uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 40 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin suolaliuoksella (60 ml), ne kuivattiin

ja haihdutettiin tyhjöissä öljyksi, jota puhdistettiin paisuntakromatografialla (eluoiden DCM-MeOH:lla 9:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä keltaisena kiinteänä aineena (0,17 g).

- 5           Sp. 94 - 95 °C; tlc DCM-MeOH (85:15):  $R_f$  0,78; IR 1695 ja 1664 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Välituote 40

##### 5-fluori-N-[2-(4-morfolino)etyyli]-2-nitroaniliini

- Liuos, jossa oli 2-(N-morfolino)etyyliamiinia  
10 (2,45 g) tetrahydrofuraanissa (10 ml), lisättiin tipoit-  
tain liuokseen, jossa oli 2,4-difluorinitroben-  
tseeniä (3,0 g) tetrahydrofuraanissa (30 ml), ja seosta sekoitettiin  
23 °C:ssa 1,5 tunnin ajan. Seos haihdutettiin tyhjöissä  
kuiviin, jäännös kiteytettiin DCM-petrolista ja sitä puh-  
15 distettiin paisuntakromatografialla (eluoiden CH-EA:lla  
1:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä keltaisena kiin-  
teänä aineena (3,0 g).

Tlc CH-EA (1:1):  $R_f$  0,39; sp. 103 - 104 °C; IR (nu-  
joliöljy): 3400 (N-H), 1632 (C=C), 1570, 1312 (NO<sub>2</sub>)  $\text{cm}^{-1}$ .

- 20           Välituote 41

##### 5-fluori-N'-[2-(4-morfolino)etyyli]-1,2-bentseeni- diamiini

- Kaliumkarbonaattia (9,7 g) ja natriumhydrosulfiit-  
tia (8,4 g) lisättiin suspensioon, jossa oli välituotetta  
25 40 etanoli-vedessä 1:1 (150 ml), ja seosta sekoitettiin  
23 °C:ssa tunnin ajan. Seos haihdutettiin tyhjöissä kui-  
viin, jäännös tehtiin happamaksi pH:hon 3 lisäämällä kons.  
kloorivetyhappoa ja sitä uutettiin etyyliasetaatilla (150  
ml). Vesifaasi tehtiin emäksiseksi lisäämällä 10-%:ista  
30 natriumhydroksidiliuosta, minkä jälkeen sitä uutettiin  
etyyliasetaatilla (2 x 150 ml). Orgaaninen faasi pestiin  
suolaliuoksella (200 ml), kuivattiin ja haihdutettiin tyh-  
jössä kuiviin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä ruskeana  
öljynä (1,9 g).

- 35           Tlc EA-MeOH (9:1):  $R_f$  0,28; IR (nujoliöljy): 3337  
(NH), 1614 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Välituote 42a****N-(1-adamantyylikarbonyyli)-4-fluori-N'-[2-(4-morfolino)etyyli]-1,2-bentseenidiamiini**

Liuos, jossa oli 1-adamantaanikarbonyylikloridia  
 5 (1,78 g) kuivassa THF:ssä (30 ml), lisättiin tipoittain seokseen, jossa oli välituotetta 41 (1,9 g) ja trietyyliamiinia (1,36 g) kuivassa THF:ssä (70 ml). Seosta kuumentettiin 60 °C:ssa 1,5 tunnin ajan, minkä jälkeen liuottimet poistettiin tyhjöissä haihduttamalla. Jäännös lieteti-  
 10 tiin etyyliasetaattiin (200 ml), liuos pestiin vedellä (100 ml) ja suolaliuoksella (50 ml), kuivattiin ja haihdutettiin tyhjöissä kuiviin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (3,23 g).

Tlc CH-EA (1:1):  $R_f$  0,31; sp. 172 - 174 °C; IR (nujoliöljy): 3375, 3314 (NH), 1647 (C=O), 1618, 1600 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Välituote 42b****N-(1-adamantyyylimetyyli)-4-fluori-N'-[2-(4-morfolino)etyyli]-1,2-bentseenidiamiini**

20 Liuos, jossa oli vitridiä [natriumdihydrobis(2-metoksietoksi)aluminaatti] (5,7 ml) tolueenissa (10 ml), lisättiin tipoittain 15 minuutissa jäähdytettyyn (0 °C) suspensioon, jossa oli välituotetta 42a (3,23 g) tolueenissa (40 ml). Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa vielä 10 minuutin ajan ja sitten 23 °C:ssa 30 minuutin ajan. Reaktio  
 25 keskeytettiin lisäämällä etyyliasetaattia (20 ml) 0 °C:ssa 15 minuutissa. Vielä 15 minuutin kuluttua seosta laimennettiin lisäämällä etyyliasetaattia (100ml) ja se pestiin vedellä (3 x 100 ml); vesifaasia uutettiin etyyliasetaatilla (200 ml), yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin suolaliuoksella (150 ml), kuivattiin ja haihdutettiin tyhjöissä kuiviin. Jäännöstä puhdistettiin paisuntakromatografi-  
 30 sestä (eluoiden CH-EA:lla 7:3), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä vahana (2,2 g).

35 Tlc CH-EA (1:1):  $R_f$  0,49; IR (nujoliöljy): 3300 (NH), 612 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Välituote 43**

**1-adamantyyylimetyyli-2,4-diokso-7-fluori-5-[2-(4-morfolino)etyyli]-3-fenyylihydratsono-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepiini**

- 5 Liuos, jossa oli fenyylihydratsonomalonyylidikloridia (1,43 g) etyyliasetaatissa (50 ml), lisättiin ti-  
poittain liuokseen, jossa oli välituotetta 42b (2,05 g)  
etyyliasetaatissa (30 ml), ja seosta kuumennettiin 60  
°C:ssa 3 tunnin ajan. Seosta laimennettiin lisäämällä  
10 etyyliasetaattia (150 ml) ja se pestiin 5-%:isella natri-  
umhydroksidiliuoksella (100 ml); vesifaasia uutettiin vie-  
lä etyyliasetaatilla (100 ml) ja yhdistetyt orgaaniset  
faasit pestiin suolaliuoksella (100 ml), kuivattiin ja  
haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Jäännöstä puhdistettiin  
15 paisuntakromatografialla (eluoiden CH-EA:lla 7:3), jolloin  
saatiin otsikkoyhdistettä keltaisena vaahtona (2,05 g).

Tlc CH-EA (1:1): $R_f$  0,42; IR (nujoliöljy): 1663  
(C=O), 1603, 1590 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Välituote 44**

- 20 **1-adamantyyylimetyyli-3-amino-2,4-diokso-7-fluori-5-[2-(4-morfolino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bent-  
sodiatsepiini**

- Sinkkipölyä (1,76 g) lisättiin liuokseen, jossa  
oli välituotetta 43 (2,05 g) jääetikassa (30 ml),  
25 ja seosta sekoitettiin 23 °C:ssa 4 tunnin ajan; sitten  
se suodatettiin Celitellä pesten kiinteä aine etyyliase-  
taatilla, ja suodos tehtiin emäksiseksi lisäämällä 10-  
%:ista natriumhydroksidiliuosta. Faasit erotettiin ja ve-  
sifaasia uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 50 ml); yhdiste-  
30 tyt orgaaniset uutteet pestiin suolaliuoksella (50 ml),  
kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Jäännöstä  
puhdistettiin paisuntakromatografisesti (eluoiden EA-  
MeOH:lla 9:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoise-  
na vaahtona (1,1 g).

- 35 Tlc EA-MeOH (8:2):  $R_f$  0,5; IR (nujoliöljy): 3400  
(NH), 1693 - 1663 (CO), 1605 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Välituote 45****N-(3-metyyli-1-butyli)-N'-[(2-(4-morfolino)etyyli)-1,2-bentseenidiamiini]**

Jäätikkoa (1,5 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli  
 5 2-[2-(4-morfolinoetyyli)amino]aniliinia (5,7g) ja 3-metyylibutyryialdehydiä (2,7 ml) metanolissa (100 ml). Seosta sekoitettiin 23 °C:ssa 10 minuutin ajan, minkä jälkeen lisättiin pieninä erinä natriumsyanoboorihydridiä (3,5 g). Sekoittamista jatkettiin 3 tunnin ajan, minkä  
 10 jälkeen seos haihdutettiin tyhjössä kuiviin; jäännöstä laimennettiin etyyliasetaatilla (500 ml), se pestiin 5-%:isella natriumbikarbonaattiliuoksella (2 x 100 ml) ja suolaliuoksella (150 ml), kuivattiin ja liuottimet haihdutettiin tyhjössä eroon. Puhdistamalla raakamateriaalia  
 15 paisuntakromatografisesti (eluoiden CH-EA:lla 55:45) saatiin otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä (3,3 g).

Tlc CH-EA (1:1):  $R_f$  0,33; IR: 1601 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ : 6,79; 6,66 (m); 3,71; 3,13 (m); 2,69; 2,49; 1,79; 1,58; 0,97.

**20 Välituote 46****2,4-diokso-1-(3-metyyli-1-butyli)-5-[(2-(4-morfolino)etyyli)-3-fenyylihydratsono-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepiini]**

Liuos, jossa oli 2-fenyylihydratsonomalonyylidikloridia (3,6 g) etyyliasetaatissa (250 ml), lisättiin ti-  
 25 poittain liuokseen, jossa oli välituotetta 45 (3,3 g) etyyliasetaatissa (150 ml) ja seosta keitettiin palautusjäähdyttäen ja sitä samalla sekoittaen 2 tunnin ajan. Seos haihdutettiin tyhjössä kuiviin, ja jäännöstä puhdistettiin  
 30 paisuntakromatografisesti (eluoiden EA:lla), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä keltaisena kiinteänä aineena (3,6 g).

Tlc CH-EA (1:1):  $R_f$  0,13; sp. 76 - 78 °C; IR: 1653 ja 1626 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Välituote 47**

**3-amino-2,4-diokso-1-(3-metyyli-1-butyli)-5-[2-(4-morfolino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepiini**

5 Sinkkimetallia (3,8 g) lisättiin pieninä erinä liuokseen, jossa oli välituotetta 46 (3,6 g) jääetikassa (60 ml); seosta sekoitettiin 23 °C:ssa 15 minuutin ajan, minkä jälkeen sitä laimennettiin lisäämällä etyyliasetaat-  
 10 liasetaatilla (100 ml) ja 10-%:isella natriumhydroksidiliuoksella (20 ml). Suodokseen lisättiin lisää 10-%:ista natriumhydroksidiliuosta (150 ml) pH:hon 10, minkä jälkeen liuosta uutettiin etyyliasetaatilla (150 ml). Orgaaninen faasi pestiin suolaliuoksella (100 ml), kuivattiin ja  
 15 haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Jäännöstä puhdistettiin paisuntakromatografialla (eluoiden EA-MeOH:lla 10:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena kiinteänä aineena (1,5 g).

Tlc EA-MeOH (10:1):  $R_f$  0,37; sp. 117 - 119 °C; IR  
 20 1691 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Välituote 48**

**N-[2-(heksametyleenimino)etyyli]-N'-fenyyli-1,2-bentseenidiamiini**

N-fenyyli-1,2-bentseenidiamiinia (2,0 g) ja  
 25 2-(heksametyleenimino)etyylikloridihydrokloridia (2,57 g) lisättiin seokseen, jossa oli kaliumkarbonaattia (4,48 g) ja kaliumjodidia (2,16 g) kuivassa ksyleenissä, ja seosta keitettiin palautusjäähdyttäen typpisuojakaasussa 2 tunnin ajan. Seosta laimennettiin metyleenikloridilla (100  
 30 ml), se pestiin 5-%:isella ammoniakiliuoksella (50 ml), vedellä (50 ml) ja suolaliuoksella (70 ml), kuivattiin ja liuottimet haihdutettiin tyhjössä eroon. Puhdistamalla raakamateriaalia paisuntakromatografisesti (eluoiden CH-EA:lla 6:4) saatiin otsikkoyhdistettä (2,09 g) tummana  
 35 öljynä.

Tlc CH-EA (4:6):  $R_f$  0,45; IR: 3252 (NH), 1597 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Välituote 49

2,4-diokso-1-[2-(heksametyyleeni-imino)etyyli]-5-fenyyli-3-fenyylihydratsono-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepiini

Liuos, jossa oli 2-fenyylihydratsonomalonyylidikloridia (1,81 g) etyyliasetaatissa (115 ml), lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli välituotetta 48 (2,08 g) etyyliasetaatissa (115 ml), ja seosta sekoitettiin 23 °C:ssa tunnin ajan ja sitten 50 °C:ssa tunnin ajan. Seos pestiin 10-%:isella natriumhydroksidiliuoksella (100 ml) ja suolaliuoksella (100 ml), kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Jäännöstä paisuntakromatografialla puhdistamalla (eluoiden EA:lla) saatiin otsikkoyhdistettä keltaisena vaahtona (2,03 g).

Tlc (EA):  $R_f$  0,34; IR: 1664 (C=O), 1591 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Välituote 50

3-amino-2,4-diokso-1-[2-(heksametyyleeni-imino)etyyli]-5-fenyyli-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepiini

Ammoniumformaattia (0,656 g) ja katalysaattoria 10 % Pd/C (0,463 g) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 49 (0,50 g) kuivassa metanolissa (20 ml). Seosta keitettiin palautusjäähdyttäen 30 minuutin ajan typ-  
 pisuojakaasussa, minkä jälkeen se jäähdytettiin 23 °C:seen ja suodatettiin Celitellä. Suodos haihdutettiin tyhjössä kuiviin; jäännös lietettiin dietyylieetteriin (50 ml) ja liuosta uutettiin 10-%:isella kloorivetyhappoliuoksella (50 ml). Vesifaasi neutraloitiin lisäämällä kiinteää natriumbikarbonaattia, minkä jälkeen sitä uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 50 ml). Orgaaninen faasi pestiin suolaliuoksella (50 ml), kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä kuiviin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä oranssin värisenä vaahtona (0,36 g).

Tlc DCM-MeOH (95:5):  $R_f$  0,42.

**Välituote 51****(S)-(+)-2-(4-tolueenisulfonyylioksi)fenyylietikka-happometyyliesteri****Menetelmä A:**

5 (S)-(+)-metyylimandelaattia (3,0 g) ja trietyyliamiinia (6,13 ml) liuotettiin kuivaan dikloorimetaaniin (40 ml). Seos jäähdytettiin 0 °C:seen, minkä jälkeen siihen lisättiin 4-tolueenisulfonyylikloridia (6,87 g) samalla sekoittaen. Liuosta pidettiin tässä lämpötilassa 40  
 10 minuutin ajan, minkä jälkeen sen annettiin lämmetä 23 °C:seen 20 minuutissa. Tämän ajan kuluttua seosta laimennettiin lisäämällä dikloorimetaania (20 ml), se pestiin suolaliuoksella (50 ml), kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Raakamateriaalia puhdistettiin paisuntakromatografialla (eluoiden CH-EA:lla 5:1, sitten 2:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena vahana (5,75 g).

Tlc CH-EA (2:1):  $R_f$  0,54; HPLC: (+)/(-): 91,4/8,6; e.e.: 82,8 %; sp. 57 - 58 °C.

**Menetelmä B:**

20 (S)-(+)-metyylimandelaattia (3,0 g) ja pyridiiniä (2,9 ml) liuotettiin kuivaan dikloorimetaaniin (40 ml). Seos jäähdytettiin 0 °C:seen, minkä jälkeen siihen lisättiin samalla sekoittaen 4-tolueenisulfonyylikloridia (6,87 g). Liuosta pidettiin tässä lämpötilassa 15 minuutin ajan,  
 25 minkä jälkeen sen annettiin lämmetä 23 °C:seen. 4 tunnin kuluttua seosta laimennettiin lisäämällä dikloorimetaania (50 ml), se pestiin 5-%:isella HCl-liuoksella (80 ml) ja suolaliuoksella (80 ml), kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Raakamateriaalia paisuntakromatografisesti  
 30 puhdistamalla (eluoiden CH-EA:lla 4:1, sitten 2:1) saatiin väritöntä öljyä, jota edelleen paisuntakromatografialla puhdistamalla (eluoiden CH-EA:lla 5:1) saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena vahana (2,2 g).

Tlc CH-EA (2:1):  $R_f$  0,54; HPLC: (+)/(-): 99,8/0,2;  
 35 e.e.: 99,6 %; sp. 57 - 58 °C.

**Välituote 52**

**[1-(1-adamantyyylimetyyli)-2,4-diokso-5-[2-(4-morfolino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]aminofenyylitikkahappometyyliesteri (isomeerit 1 ja 2)**

Di-isopropyylietyyliamiinia (0,348 ml) lisättiin seokseen, jossa oli välituotetta 28 (0,905 g) ja välituotetta 51 (1,28 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (30 ml). Seosta keitettiin palautusjäähdyttään 8 tunnin ajan, minkä jälkeen sitä laimennettiin lisäämällä dikloorimetania (100 ml), se pestiin kyllästetyllä ammoniumkloridiliuoksella (100 ml) ja suolaliuoksella (100 ml), minkä jälkeen se kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Raakamateriaalia puhdistettiin kahdesti paisuntakromatografi-  
alla (eluoiden CH-EA:lla käyttäen gradienttia 1:3 → 1:9, sitten EA-MeOH 4:1), jolloin saatiin:

otsikkoyhdisteen isomeeriä 1 (0,336 g) valkoisena vaahtona; tlc EA-MeOH (24:1):  $R_f$  0,65; IR: 1742, 1700, 1666 (C=O);

otsikkoyhdisteen isomeeriä 2 (0,081 g) valkoisena vaahtona; tlc EA-MeOH (24:1):  $R_f$  0,61; HPLC: d.e.: 90,6 %.

**Välituote 53**

**N-(tert-butoksikarboxyyli)-D-fenyylialaniini**

Di-tert-butyylidikarbonaattia (4,32 g) lisättiin liuokseen, jossa oli D-fenyylialaniinia (3 g) seoksessa dioksaani-vesi (2:1, 54 ml) ja 1 N natriumhydroksidiliuosta (18 ml). Seosta sekoitettiin 23 °C:ssa 3 tunnin ajan, minkä jälkeen dioksaani haihdutettiin tyhjössä eroon ja jäähdytettyä vesifaasia uutettiin etyyliasetaatilla (30 ml). Vesiliuos tehtiin happamaksi pH:hon 3 lisäämällä kiinteää sitruunahappoa ja sitä uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 30 ml). Orgaaninen faasi pestiin suolaliuoksella (30 ml), kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin epäpuhdasta otsikkoyhdistettä öljynä (4,3 g).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,4 - 7,1 (m); 5,0 - 4,5 (leveä m); 3,3 - 2,7 (leveä m); 1,4 (s).

**Välituote 54**

**N-{1-adamantyyylimetyyli-5-[2-(4-morfolino)etyyli]-  
2,4-diokso-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli}-  
2-D-(3-tert-butoksikarbonyyli)-3-fenyylipropionamidi**

5 N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä (0,784 g) ja  
1-hydroksibentsotriatsolia (0,565 g) lisättiin liuokseen,  
jossa oli välituotetta 53 etyyliasetaatissa (150 ml). Liu-  
osta sekoitettiin 23 °C:ssa 2 tunnin ajan, minkä jälkeen  
siihen lisättiin liuos, jossa oli välituotetta 28 (1,5 g)  
10 etyyliasetaatissa (10 ml). Saatua liuosta sekoitettiin 3  
tunnin ajan 23 °C:ssa, minkä jälkeen se suodatettiin ja  
haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Jäännöstä puhdistettiin  
paisuntakromatografialla käyttäen eluoinnissa EA-CH-gra-  
dienttia (1:1 → pelkkä EA), jolloin saatiin otsikkoyhdis-  
15 tettä (1,84 g) vaahtona.

Tlc EA-CH (2:1):  $R_f$  0,2; IR: 3400 (N-H), 1707,  
1672 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Välituote 55**

**N-{1-adamantyyylimetyyli-5-[2-(4-morfolino)etyyli]-  
20 2,4-diokso-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yy-  
li}-2-D-amino-3-fenyylipropionamidi (isomeerit 1 ja 2)**

Välituotetta 54 (1,84 g) liuotettiin trifluori-  
etikkahapon (6 ml) ja dikloorimetaanin (6 ml) seokseen, ja  
sekoitettiin 23 °C:ssa 30 minuutin ajan. Reaktioseos haih-  
25 dutettiin tyhjössä kuiviin, minkä jälkeen jäännöstä di-  
etyylieetterissä trituroimalla saatiin otsikkoyhdisteen  
trifluorietikkahapposuola, joka suodatettiin eroon ja kui-  
vattiin (1,78 g). Tämä suola suspendoitiin etyyliasetaat-  
tiin (50 ml) ja suspensiota uutettiin 5-%:isella ammoniak-  
30 kiliuoksella (70 ml). Orgaaninen faasi pestiin suolaliuok-  
sella, kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä kuiviin, jol-  
loin saatiin valkoista vaahtoa (1,24 g). Kaksi diastereo-  
isomeeriä erotettiin paisuntakromatografialla eluoiden EA-  
MeOH-gradienttia (98:2 → 95:5) käyttäen, jolloin saatiin:  
35 otsikkoyhdisteen isomeeriä 1 (0,618 g) valkoisena vaahto-  
na; tlc EA-MeOH (9,25:0,75):  $R_f$  0,38; otsikkoyhdisteen

isomeeriä 2 (0,440 g) valkoisena vaahtona; tlc EA-MeOH (9,25:0,75):  $R_f$  0,22; IR: 1705, 1666 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Välituote 56

N-{1-adamantyyylimetyyli-5-[2-(4-morfolino)etyyli]-  
5 2,4-diokso-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yy-  
li}-3-fenyyli-2D-(3-fenyylioureido)propionamidi

Fenyyli-isotiosyanaattia (0,149 g) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 55 (isomeeri 1) (0,61 g) dikloorimetaanissa (50 ml). Liuosta sekoitettiin 23 °C:ssa  
10 3 tunnin ajan ja 50 °C:ssa 30 minuutin ajan. Liuotin haihdutettiin eroon ja jäännöstä puhdistettiin paisuntakromatografialla käyttäen eluenttina EA-CH:ta (1:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä vaahtona (0,66 g).

Tlc EA-CH (1:1):  $R_f$  0,38; IR: 1705, 1666 (C=O)  
15  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Välituote 57

(-)-3-amino-1-(1-adamantyyylimetyyli)-2,4-diokso-5-[2-(4-morfolino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepiini

#### 20 Menetelmä A:

Katalysaattoria 20 % Pd(2)OH/C (0,218 g) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 52 (isomeeri 1) (0,187 g) metanolissa (10 ml). Seosta hydrattiin ilmakehänpaineessa 5 tunnin ajan, minkä jälkeen se suodatettiin Celite-kakulla. Kun liuottimet oli haihdutettu eroon, raakamateriaalia puhdistettiin paisuntakromatografialla (eluoiden CH-EA:lla 1:1, sitten EA-MeOH:lla 3:2), jolloin saatiin  
25 otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (0,140 g).

Tlc (EA-MeOH 1:1):  $R_f$  0,44; sp. 180 - 185 °C;  $\alpha_D$ :  
30 -36°; IR: 3480 - 3350 (N-H), 1695, 1664 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Menetelmä B:

Välituotetta 57 (0,65 g) liuotettiin trifluori-etikkahappoon (15 ml) ja liuosta sekoitettiin 60 °C:ssa 30 minuutin ajan. Liuos haihdutettiin tyhjössä kuiviin, jäännöstä laimennettiin lisäämällä etyyliasettaattia (60 ml) ja  
35 se pestiin 5-%:isella natriumbikarbonaattiliuoksella (20

ml) ja suolaliuoksella. Orgaaninen faaasi kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä kuiviin; jäännöstä puhdistettiin paisuntakromatografialla käyttäen eluentteina ensin EA-CH:ta (1:1) ja sitten EA-MeOH:ta (9:1), jolloin saatiin  
 5 otsikkoyhdistettä (0,05 g) ja talteen saadun lähtömateriaalituotteen (0,508 g), joka saatiin otsikkoyhdisteen reaktiolla fenyyli-isosyanaatin kanssa, oli sama retentioaika (5,2 min) kuin esimerkin 11 isomeerillä 1 (kolonni: Pirkle D-DNBPG C5 (25 x 2,4), eluentti DCM-IPA 93:7).

10 Talteen saatua lähtömateriaalia (0,169 g) prosessoitiin uudelleen sekoittamalla trifluorietikkahapossa (10 ml) 40 °C:ssa 22 tunnin ajan. Tavanomaisesti jatkotyöstämällä jälkeen saatiin lisää otsikkoyhdistettä (0,050 g) (enantiomeerinen puhtaus 97:3).

15 **Esimerkki 1**

**N-[2,4-diokso-1-(3-metyyli-1-butyli)-5-[2-(4-morfolinyyli)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea**

**Menetelmä A:**

20 Natriumhydridiä (19,8 g) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 7 (110 mg) kuivassa DMF:ssä (5 ml), typpisuojakaasussa. Seosta sekoitettiin 23 °C:ssa 30 minuutin ajan, minkä jälkeen siihen lisättiin 4-(2-kloorietyyli)morfoliinihydrokloridia (67,6 g). Seosta kuumennettiin  
 25 70 °C:ssa 5 tunnin ajan. Seos jäädytettiin 23 °C:seen, minkä jälkeen sitä laimennettiin lisäämällä 5%:ista natriumvetykarbonaattiliuosta (30 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 30 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin suolaliuoksella (60 ml), kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä öljyksi. Viimeksi mainittua puhdistettiin  
 30 paisuntakromatografialla (eluoiden EA:lla) ja saatua kiinteää ainetta puhdistettiin edelleen trituroimalla dietyylieetterissä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (78 g).

35 Sp. 129 - 130 °C; tlc EA-MeOH (95:5): R<sub>f</sub> 0,46.

**Menetelmä B:**

Seosta, jossa oli välituotetta 7 (50 mg), kaliumkarbonaattia (54 mg), 4-(2-kloorietyyli)morfoliinihydrokloridia (26,6 mg), asetonia (10 ml) ja vettä (1 ml), sekoitettiin 75 °C:ssa 17 tunnin ajan. Suspensio jäädytettiin 23 °C:seen; epäorgaaniset yhdisteet suodatettiin eroon ja suodos haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Jäännöstä asetonitrilissä trituroimalla saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (45 mg).

10 Sp. 129 - 130 °C; tlc EA-MeOH (95:5):  $R_f$  0,46; IR: 3400 (NH), 1695 ja 1637 (C=O), 1601 ja 1558 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ : 7,6 - 7,54 (m); 7,46 - 7,24 (m); 7,05 (t); 6,75 (s); 6,22 (d); 5,09 (d); 4,4 - 4,2 (m); 3,8 - 3,6 (m); 2,6 - 2,35 (m); 1,6 - 1,35 (m); 0,88 (d); 0,86 (d).

15 **Esimerkki 2**

**N-[2,4-diokso-1-(3-metyyli-1-butyli)-5-[2-(1-piperidino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea**

Seosta, jossa oli välituotetta 7 (50 mg), kaliumkarbonaattia (54 mg), 4-(2-kloorietyyli)piperidiinihydrokloridia (26,33 mg), asetonia (10 ml) ja vettä (1 ml), sekoitettiin 75 °C:ssa 18 tunnin ajan. Suspensio jäädytettiin 23 °C:seen; epäorgaaniset yhdisteet suodatettiin eroon ja suodos haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Jäännöstä 25 dietyylieetterissä trituroimalla saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (44 mg).

30 Sp. 107 - 109 °C; tlc EA-MeOH (95:5):  $R_f$  0,2; IR: 3429 ja 3192 (NH), 1699 ja 1647 (C=O), 1601 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ : 7,6 (m); 7,44 - 7,30 (m); 7,05 (t); 6,75 (s); 6,22 (d); 5,08 (d); 4,4 - 4,2 (m); 3,8 - 3,65 (m); 2,5 - 2,3 (m); 1,56 - 1,3 (m); 0,87 (d); 0,84 (d).

**Esimerkki 3**

**N-[5-[2-(dimetyyliamino)etyyli]-2,4-diokso-1-(3-metyyli-1-butyli)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea**

5 Seosta, jossa oli välituotetta 7 (50 mg), kaliumkarbonaattia (54 mg), 2-dimetyyliaminoetyylikloridihydrokloridia (20,6 mg), asetonia (10 ml) ja vettä (1 ml), kuumennettiin 75 °C:ssa 20 tunnin ajan. Suspensio jäädytettiin 23 °C:seen; epäorgaaniset yhdisteet suodatettiin  
 10 eroon ja suodos haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Jäännöstä puhdistettiin paisuntakromatografialla (eluoiden EA-MeOH:lla 95:5), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (45 mg).

Sp. 159 - 161 °C; tlc EA-MeOH (95:5):  $R_f$  0,39; IR:  
 15 3350 (NH), 1695 ja 1641 (C=O), 1601 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ : 7,54 - 7,2 (m); 7,055 (t); 6,71 (s); 6,20 (d); 5,08 (d); 4,4 - 4,25 (m); 3,8 - 3,6 (m); 2,5 - 2,3 (m); 2,17 (s); 1,5 (m); 1,45 - 1,35 (m); 0,87 (d); 0,85 (d).

**Esimerkki 4**

20 **N-[2,4-diokso-1-(3-metyyli-1-butyli)-5-[2-(4-morfolino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-(4-metoksifenyyli)urea**

Seosta, jossa oli välituotetta 8 (0,175 g), kaliumkarbonaattia (0,178 g), 4-(2-kloorietyyli)morfoliinihydrokloridia (0,087 g), asetonia (20 ml) ja vettä (2 ml),  
 25 sekoitettiin 75 °C:ssa 18 tunnin ajan. Suspensio jäädytettiin 23 °C:seen; epäorgaaniset yhdisteet suodatettiin eroon ja suodos haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Jäännöstä puhdistettiin paisuntakromatografialla (eluoiden EA-MeOH:lla 98:2), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (178 mg).

Sp. 161 - 163 °C; tlc EA-MeOH (9:1):  $R_f$  0,53; IR:  
 3346 (NH), 1728, 1700 ja 1653 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ : 7,54 (m); 7,42 - 7,32 (m); 7,26 (d); 6,86 (d); 6,43 (s); 6,06 (d);  
 35 5,06 (d); 4,4 - 4,1 (m); 3,78 (s); 3,8 - 3,6 (m); 3,62 (t); 2,6 - 2,2 (m); 1,6 - 1,3 (m); 0,87 (d); 0,84 (d).

**Esimerkki 5**

**N-[2,4-diokso-1-(3-metyyli-1-butyli)-5-[2-(4-morfolinyyli)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-(4-hydroksifenyyli)urea**

5           Aluminiumjodidia (0,194 g) lisättiin liuokseen, jossa oli esimerkin 4 mukaista yhdistettä (0,05 g) kuivassa asetonitriilissä (20 ml), typpisuojakaasussa. Liuosta kuumennettiin 90 °C:ssa 24 tunnin ajan. Lisättiin lisää aluminiumjodidia (0,194 g) ja seosta kuumennettiin 10 90 °C:ssa vielä 24 tunnin ajan. Seos jäähdytettiin 23 °C:seen, sitä laimennettiin lisäämällä vettä (5 ml) ja 5-%:ista natriumtiosulfaattiliusta (25 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 30 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin suolaliuoksella (50 ml), kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä jäännökseksi, jota dietyylieetterissä trituroimalla saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (0,030 g).

Sp. 104 - 105 °C (haj.); tlc EA-MeOH (95:5):  $R_f$  0,2; IR: 3450 ja 3340 (NH ja OH), 1697 ja 1663 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ; 20  $^1\text{H-NMR}$ : 7,55 (m); 7,46 - 7,32 (m); 7,07 (m); 6,62 (m); 6,46 - 6,10 (m); 5,07 (d); 4,34 (m); 4,20 (m); 3,9 - 3,6 (m); 2,7 - 2,3 (m); 1,8 - 1,3 (m); 0,86 (d); 0,84 (d).

**Esimerkki 6**

**N-[5-[2-(dietyyliamino)etyyli]-2,4-diokso-1-(3-metyyli-1-butyli)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea**

25           Fenyyli-isosyanaattia (0,022 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 16 (0,07 g) asetonitriilissä (3,5 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 23 °C:ssa 20 minuutin 30 ajan ja kiinteä aine suodatettiin eroon, minkä jälkeen se asetonitriilillä pesemällä saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (0,066 g).

Sp. 147 °C; tlc EA-MeOH (8:2):  $R_f$  0,64; IR: 3315 (NH), 1703 ja 1666 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ : 7,57 (m); 7,39 (m); 35 7,37 - 7,29 (m); 7,04 (t); 6,84 (leveä s); 6,26 (d); 5,08

(d); 4,36 - 4,2 (m); 3,74 (m); 3,62 (m); 2,63 (m); 2,49 (q); 1,48 (m); 1,38 (m); 0,94 (t); 0,86 (d); 0,83 (d).

#### **Esimerkki 7**

**N-[1-(1-adamantyyylimetyyli)-5-[2-(dimetyyliamino) etyyli]-2,4-diokso-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea**

Seosta, jossa oli välituotetta 22 (0,134 g) ja natriumhydridin 80-%:ista suspensiota öljyssä (0,020 g) kuivassa DMF:ssä (5 ml), sekoitettiin 20 °C:ssa 15 minuutin ajan, minkä jälkeen lisättiin 2-dimetyyliaminoetyyli-kloridihydrokloridia (0,052 g) ja saatua seosta kuumennettiin 80 °C:ssa 4 tunnin ajan. Suspensio jäähdytettiin 23 °C:seen, sitä laimennettiin lisäämällä etyyliasetaattia (50 ml) ja kyllästettyä natriumvetykarbonaattiliuosta (50 ml); kerätyt orgaaniset faasit pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Jäännöstä (0,16 g) puhdistettiin paisuntakromatografialla (eluoiden EA-MeOH:lla 9:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (0,13 g).

Sp. 150 - 152 °C; tlc EA-MeOH (9:1):  $R_f$  0,31; IR: 3400 (NH), 1697 ja 1666 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ : 7,66 - 7,41 (m); 7,40 - 7,20 (m); 7,07 (m); 6,50 (leveä s); 6,08 (d); 5,10 (d); 4,39 (d); 4,11 - 3,79 (m); 3,23 (d); 2,9 - 2,66 (m); 2,33 (s); 1,83 (m); 1,66 - 1,40 (m); 1,24 (m).

#### **Esimerkki 8**

**N-[1-(1-adamantyyylimetyyli)-5-[3-(dimetyyliamino) propyyli]-2,4-dikso-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea**

Seosta, jossa oli välituotetta 22 (0,103 g) ja natriumhydridin 80-%:ista suspensiota öljyssä (0,017 g) kuivassa DMF:ssä (5 ml), sekoitettiin 20 °C:ssa 15 minuutin ajan, minkä jälkeen lisättiin 3-(dimetyyliamino)propyyli-kloridihydrokloridia (0,043 g) ja saatua seosta kuumennettiin 80 °C:ssa 4 tunnin ajan. Suspensio jäähdytettiin 23 °C:seen, sitä laimennettiin lisäämällä etyyliasetaattia (50 ml) ja kyllästettyä natriumvetykarbonaattiliuosta (50

ml); kerättyt orgaaniset faasit pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Jäännöstä (0,12 g) puhdistettiin paisuntakromatografialla (eluoiden EA-MeOH:lla 9:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (0,09 g).

Sp. 138 - 140 °C; tlc DCM-MeOH (9:1):  $R_f$  0,24; IR: 3315 (NH), 1699 ja 1639 (C=O), 1610 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ : 7,52 - 7,24 (m); 7,04 (t); 6,87 (leveä s); 6,27 (d); 5,09 (d); 4,39 (d); 4,08 - 3,80 (m); 3,24 (d); 2,45 (m); 2,28 (s); 2,2 - 2,0 (m); 1,98 - 1,70 (m); 1,6 - 1,2 (m).

#### Esimerkki 9

**N-[1-(1-adamantyyylimetyyli)-2,4-diokso-5-[2-(4-morfolino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea**

Fenyyli-isosyanaattia (0,041 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 28 (0,16 g) asetonitriilissä (7 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 23 °C:ssa 30 minuutin ajan, minkä jälkeen se haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Jäännöstä dietyylieetterissä trituruimalla saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (0,1 g).

Sp. 188 - 190 °C; tlc CH-EA (1:1):  $R_f$  0,18; IR: 3317 (NH), 1699 ja 1666 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ : 7,80 (m); 7,5 - 7,2 (m); 7,05 (t); 6,81 (s); 6,24 (d); 5,12 (d); 4,39 (d); 4,14 (m); 3,9 - 3,6 (m); 3,23 (d); 2,94 - 2,76 (m); 1,83 (s); 1,7 - 1,1 (m).

#### Esimerkki 10

**N-[1-(1-adamantyyylimetyyli)-2,4-diokso-5-[2-(1-pyrrolidino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea**

Fenyyli-isosyanaattia (0,026 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 31 (0,1 g) dikloorimetaanissa (7 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 23 °C:ssa 30 minuutin ajan, minkä jälkeen se haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Jäännöstä dietyylieetterissä trituruimalla saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (0,08 g).

Sp. 155 - 160 °C; tlc EA-MeOH (10:1):  $R_f$  0,43; IR: 3200 (NH), 1695 ja 1664 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ : 7,65 (m); 7,4 - 7,28 (m); 7,03 (t); 6,91 (s); 6,31 (d); 5,11 (d); 4,38 (d); 4,15 (m); 3,88 (m); 3,22 (d); 2,94 (m); 2,66 - 2,54 (m); 1,86 - 1,76 (m); 1,58 (d); 1,46 (d); 1,25 (d); 1,20 (d).

### **Esimerkki 11**

**N-[1-(1-adamantyyylimetyyli)-2,4-diokso-5-[2-(4-morfolino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea, isomeerit 1 ja 2**

#### **Menetelmä A:**

Esimerkin 9 mukainen yhdiste erotettiin puhtaiksi enantiomeereiksi (isomeerit 1 ja 2) preparatiivisella HPLC:llä (Pirkle D-DNBPGC 25 x 2,4 cm ja dikloorimetaani-isopropyylialkoholi 93:7 v/v eluenttina);

otsikkoyhdisteen isomeeri 1: retentioaika 5,2 min,  $\alpha_D = -50,0^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ );

otsikkoyhdisteen isomeeri 2: retentioaika 7,8 min,  $\alpha_D = +42,0^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

#### **Menetelmä B:**

Fenyyli-isosyanaattia (0,049 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli menetelmällä A saatua välituotetta 57 (0,102 g) kuivassa asetonitriilissä (5 ml), ja seosta sekoitettiin 23 °C:ssa 5 minuutin ajan. Kiinteä aine suodatettiin eroon, se pestiin asetonitriilillä, minkä jälkeen sitä EE-CH:ssa 1:1 trituroimalla saatiin otsikkoyhdisteen isomeeriä 1 (0,094 g) valkoisena kiinteänä aineena.

Tlc EA-CH (1:1):  $R_f$  0,30; HPLC: e.e.: 94 %;  $\alpha_D = -40^\circ$ ; sp. 157 - 159 °C;  $^1\text{H-NMR}$ : 7,80 (m); 7,44 - 7,24 (m); 7,05 (m); 6,75 (leveä s); 6,21 (leveä d); 5,12 (d); 4,39 (d); 4,14 (m); 3,78 (m); 3,75 (m); 3,22 (d); 2,93 (m); 2,75 (m); 2,57 (m); 1,83 (m); 1,64 - 1,18 (m); IR: 3400 (N-H), 1699, 1668, 1641 (C=O).

**Esimerkki 12**

**N-[1-(1-adamantyyylimetyyli)-2,4-diokso-5-[(3-hydroksi-2(R)-amino)propyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliureahydrokloridi**

5 Liuosta, jossa oli raseemista välituotetta 35 (0,34 g) kloorivetyhapolla aiemmin kyllästetyssä metanolissa (50 ml), sekoitettiin 20 °C:ssa 4 tunnin ajan; reaktioseos haihdutettiin tyhjöissä kuiviin, jäännös lietettiin dietyylieetteriin ja kiteytettiin metanolidietyylietteristä, jolloin saatiin raseemista otsikkoyhdistettä  
10 valkoisena kiinteänä aineena (0,175 g).

Sp. >240 °C (haj.); IR: 3440 - 2500 (NH, OH, NH<sup>3+</sup>), 1697 ja 1684 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR: 9,20 (leveä s); 8,36 (leveä s); 8,09 (leveä s); 7,74 (m); 7,46 (m); 7,33 (m);  
15 7,21 (m); 6,90 (m); 6,90 (m); 5,69 (t); 5,41 (t); 4,92 (d); 4,21 (m); 4,04 - 3,82 (m); 3,82 - 3,56 (m); 3,40 (m); 1,79 (m); 1,64 - 1,08 (m).

**Esimerkki 13**

**N-[1-(sykloheksyyylimetyyli)-2,4-diokso-5-[(2-dietyyliamino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea**

Fenyyli-isosyanaattia (0,018 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 39 (0,057 g) kuivassa asetonitriilissä (2 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 23 °C:ssa  
25 30 minuutin ajan, minkä jälkeen se suodattamalla saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (0,05 g).

Sp. 186 - 188 °C; tlc DCM-MeOH (9:1): R<sub>f</sub> 0,8; IR: 3400 (NH), 1699, 1666 ja 1641 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**Esimerkki 14**

**N-[1-(1-adamantyyylimetyyli)-2,4-diokso-7-fluori-5-[2-(4-morfolino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea**

Fenyyli-isosyanaattia (0,23 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 44 (0,091 g) asetonitriilissä  
35 (4 ml), ja seosta sekoitettiin 23 °C:ssa 30 minuutin ajan. Seos haihdutettiin tyhjöissä kuiviin ja jäännöstä puhdis-

tettiin paisuntakromatografialla (eluoiden DCM:llä), minkä jälkeen sitä petrolissa trituroimalla saatiin otsikkoyhdistettä (0,074 g) valkoisena kiinteänä aineena.

Tlc CH-EA (1:1):  $R_f$  0,37; IR (nujoliöljy): 3327 (NH), 1695 - 1660 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

Esimerkin 14 mukainen yhdiste erotettiin enantiomeereikseen (isomeerit 1 ja 2) kiraalisella HPLC:llä käyttäen Pirkle D-DNBPGC5-kolonnia [25 cm x 2 cm sisähalkaisija; virtausnopeus 1,0 ml/min; 235 nm (UV-detektori); eluointi DCM-IPA:lla 93:7 v/v].

Isomeeri 1 (0,048 g) saatiin valkoisena kiinteänä aineena: HPLC-retentioaika 4,4 min; enantiomeerinen ylimäärä 100 %; IR (nujoliöljy): 3327 (NH), 1695 - 1660 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

Isomeeri 2 (0,045 g) saatiin valkoisena kiinteänä aineena: HPLC-retentioaika 6,0 min; enantiomeerinen ylimäärä 96 %;  $\alpha_D$ : +31,3°; IR (nujoliöljy): 3327 (NH), 1695 - 1660 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Esimerkki 15

**N-[1-(3-metyyli-1-butyli)-2,4-diokso-5-[2-(4-morfolino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-(4-kloorifenyyli)urea**

4-kloorifenyyli-isosyanaattia (0,019 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 47 (0,05 g) asetonitrilissä (2 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 23 °C:ssa 30 minuutin ajan, minkä jälkeen liuottimet haihdutettiin tyhjiössä eroon. Jäännöstä dietyylieetterissä trituroimalla saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (0,046 g).

Sp. 210 - 212 °C; tlc EA-MeOH (95:5):  $R_f$  0,53; IR: 1693 - 1641 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Esimerkki 16**

**N-[2,4-diokso-1-(3-metyyli-1-butyli)-5-[2-(4-morfolino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-(4-trifluorimetyyli)fenyyliurea**

5        4-trifluorimetyylifenyyli-isosyanaattia (0,021 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 47 (0,090 g) kuivassa asetonitriilissä (2 ml). Kiinteä aine suodatettiin eroon, ja se dietyylieetterillä pesemällä saatiin otsikkoyhdistettä (0,06 g) valkoisena kiinteänä aineena.

10        Tlc EA-MeOH (19:1):  $R_f$  0,65; sp. 208 - 210 °C.

**Esimerkki 17**

**N-{2,4-diokso-1-[2-(heksametyleenimino)etyyli]-5-fenyyli-2,3,4,5-tetrahydro-1H-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-(3-tolyli)urea**

15        3-tolyli-isosyanaattia (0,040 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 50 (0,154 g) asetonitriilissä (7 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 23 °C:ssa 10 minuutin ajan, minkä jälkeen kiinteä aine suodatettiin eroon ja kuivattiin uunissa, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä  
20 valkoisena kiinteänä aineena (0,130 g).

Sp. 120 - 121 °C; tlc EA-MeOH (95:5):  $R_f$  0,53; IR: 1703, 1643 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Esimerkki 18**

25        **(-)-{[1-(1-adamantyyylimetyyli)-2,4-diokso-5-[2-(4-morfolino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea, hydrokloridisuola**

Esimerkin 11 mukaista isomeeriä 1 (0,89 g) liuotettiin metanoliin (15 ml), joka oli etukäteen kyllästetty kaasumaisella kloorivetyhapolla, ja seosta sekoitettiin  
30 0 °C:ssa 2 tunnin ajan. Seos haihdutettiin tyhjössä kuiviin ja haihdutettiin yhdessä ensin dikloorimetaanin ja sitten dietyylieetterin kanssa. Jäännöstä dietyylieetterissä trituroimalla saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (0,065 g).

35        Sp. 260 - 263 °C; tlc EA-MeOH (9:1):  $R_f$  0,66; IR (CHCl<sub>3</sub>): 3300 - 2500 (NH), 1701, 1666 (C=O), 1599 (C=C)

cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR: 13,2 (leveä); 7,56 (m); 7,45 - 7,20 (m); 7,06 (m); 6,44 (leveä d); 5,03 (d); 4,51 (m); 4,36 (d); 4,20 (m); 3,98 (m); 3,52 (m); 3,22 (d); 3,01 (m); 1,85 (m); 1,70 - 1,10 (m).

5 **Farmasiaesimerkki**  
**Kapselit tai tabletit**

|    |                          | mg/annostusmuoto |
|----|--------------------------|------------------|
|    | vaikuttava aineosa       | 0,1              |
|    | polyetyleeniglykoli      | 15,0             |
| 10 | laktoosi                 | 52,4             |
|    | tärkkelys                | 30,0             |
|    | magnesiumstearaatti      | 0,5              |
|    | piidioksidi              | 1,0              |
|    | natriumlauryylisulfaatti | <u>1,0</u>       |
| 15 |                          | 100,0            |

Vaikuttava aineosa dispergoidaan sopivaan liuottimeen (esim. etanoliin) yhdessä polyetyleeniglykolin kanssa. Liuotin poistetaan. Näin saatu jauhe sekoitetaan muihin täyteaineisiin. Seosta voidaan käyttää gelatiinikapselien täyttöön tai se voidaan puristaa käyttäen tarkoituksenmukaisia punsseja. Tabletit voidaan päällystää käyttäen tavanomaisia tekniikoita ja päällysteitä.

|    |                          |            |
|----|--------------------------|------------|
| 25 | vaikuttava aineosa       | 0,1        |
|    | povidoni                 | 15,4       |
|    | laktoosi                 | 74,0       |
|    | hydrattuja kasviöljyjä   | 3,0        |
|    | piidioksidi              | 1,0        |
| 30 | natriumlauryylisulfaatti | 1,5        |
|    | krospovidoni             | <u>5,0</u> |
|    |                          | 100,0      |

35 Vaikuttava ainesosa dispergoidaan sopivaan liuottimeen (esim. etanoliin) yhdessä povidonin kanssa. Liuos sumutetaan laktoosiin ja liuotin poistetaan. Saatu jauhe sekoitetaan muihin täyteaineisiin. Seosta käytetään gela-

tiinikapselien täyttöön tai se voidaan puristaa käyttäen tarkoituksenmukaisia punsseja. Tabletit voidaan päällystää käyttäen tavanomaisia tekniikoita ja päällysteitä.

#### **Oraalinen neste**

|    |                      |                   |
|----|----------------------|-------------------|
| 5  |                      |                   |
|    | vaikuttava aineosa   | 70 - 100 µg/annos |
|    | etanoli              | 5 - 15 %          |
|    | natriumsakkarinaatti | 0,1 - 1 %         |
|    | propyleeniglykoli    | 10 - 100 %        |
| 10 | puhdistettu vesi     | q.s. 100 %        |

Pakataan muovi- tai lasipulloon tai muuhun sopivaan pakkaukseen.

#### **Ruiskekoostumus**

|    |                    |                         |
|----|--------------------|-------------------------|
| 15 |                    |                         |
|    | vaikuttava aineosa | 0,1 - 100 µg            |
|    | natriumfosfaatti   | 1,50 mg/ml              |
|    | NaOH               | q.s. haluttu pH (3 - 9) |
|    | propyleeniglykoli  | 10 - 500 mg/ml          |
| 20 | injisointivesi     | q.s. 0,5 - 10 ml        |

Pakataan lasiampulleihin, joissa on kumikorkki (ampullit, ruiskut) ja muovinen/metallinen sinetti (vain ampullit) tai muuhun sopivaan pakkaukseen. Säiliön tyhjään  
25 tilaan voidaan muodostaa inertti kaasuilmakehä (esimerkiksi typpi-).

#### **CCK-reseptorisitoutuminen**

Keksinnön mukaisten yhdisteiden sitoutumisaffiniteetti CCK-A-reseptorin suhteen (haimamääritys) ja  
30 CCK-Breseptorin suhteen (marsun aivokuorimääritys) määritettiin käyttäen G. Dal Fornon et al. menettelyä, J. Pharmacol. Exp. & Ther. 261 1056 - 1063. Keksinnön mukaisille edustaville yhdisteille määritetyt pKi-arvot olivat seuraavat:

| Yhdiste esim. nro |                 | pKi   |       |
|-------------------|-----------------|-------|-------|
|                   |                 | CCK-A | CCK-B |
| 5                 | 1               | 6,17  | 8,54  |
|                   | 2               | 5,69  | 8,17  |
|                   | 3               | 5,48  | 8,33  |
|                   | 4               | 5,29  | 8,10  |
|                   | 5               | 5,08  | 8,13  |
| 10                | 6               | 5,39  | 8,80  |
|                   | 7               | 5,49  | 8,89  |
|                   | 8               | 4,69  | 8,44  |
|                   | 9               | 5,69  | 9,24  |
|                   | 10              | 5,02  | 8,98  |
| 15                | 11 (isomeeri 1) | 5,69  | 9,67  |
|                   | 12              | 5,04  | 8,18  |
|                   | 13              | 5,82  | 8,99  |
|                   | 14              | 5,88  | 8,36  |
|                   | 15              | 5,99  | 8,71  |
| 20                | 16              | 5,83  | 8,44  |
|                   | 17              | 5,08  | 8,7   |

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat oleellisesti ei-myrkyllisiä terapeuttisesti käyttökelpoisina annoksina.

25 Täten esimerkiksi mitään ikäviä vaikutuksia ei havaittu, kun esimerkin 18 mukaista yhdistettä tai sen vastaavaa vapaata emästä (esimerkki 11) annettiin oraalisesti hiirille ja rotille annoksina, joina yhdisteet osoittavat ahdistusta lievittävää aktiivisuutta.

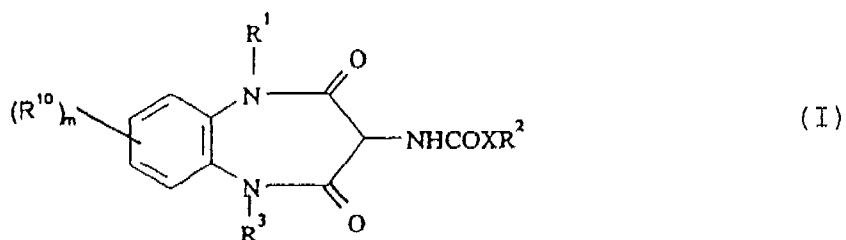
30

35

d 8

# Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien CCK- tai gastriiniantagonisteina käyttökelpoisten kaavan (I) mukaisten 1,5-bentso-  
 5 diatsepiini johdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen ja metabolisesti labiilien estereiden valmistamiseksi,



jossa kaavassa

10 R¹ on fenyyli-, C₃-₇-sykloalkyyli-, C₇-₁₁-siltasykloalkyyli- tai C₁-₆-alkyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu C₃-₇-sykloalkyyli-ryhmällä;

R² on fenyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu yhdellä substituentilla, joka on valittu ryhmästä halogeeni, C₁-₄-alkyyli, trifluorimetyyli, hydroksi ja C₁-₄-alkoksi;  
 15

R³ on AlkNR⁸R⁹;

R⁸ ja R⁹ tarkoittavat toisistaan riippumatta C₁-₄-alkyyliä, joka on substituoitu hydroksiryhmällä, tai R⁸ ja R⁹ muodostavat yhdessä typpi-atomin kanssa, johon ne ovat  
 20 liittyneet, 5 - 7-jäsenisen tyydyttyneen heterosyklisen renkaan, joka voi sisältää lisäheteroatomin, joka on happi;

Alk on suoraketjuinen tai haarautunut C₂-₆-alkyleeniketju;

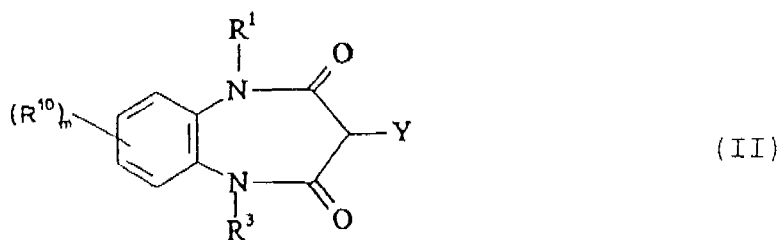
R¹⁰ on vety tai halogeeni;

25 m on 1 tai 2; ja

X on NH;

t u n n e t t u siitä, että

(a) yhdiste, jonka kaava on (II), jossa R¹, R³, R¹⁰ ja m tarkoittavat samaa kuin edellä ja Y on ryhmä  
 30 NHCOR¹¹, jossa R¹¹ on mahdollisesti substituoitu fenoksi-ryhmä tai 1-imidatsoliryhmä,

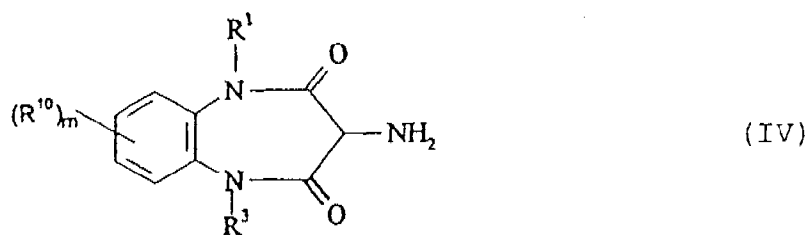


saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on



5

(b) yhdiste, jonka kaava on



saatetaan reagoimaan isosyanaatin kanssa, jonka kaava on

10

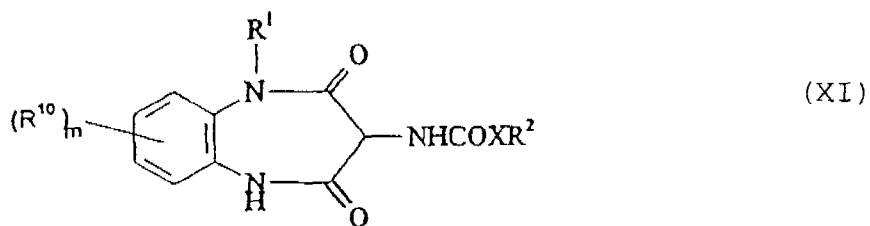


tai asyylikloridin kanssa, jonka kaava on

15

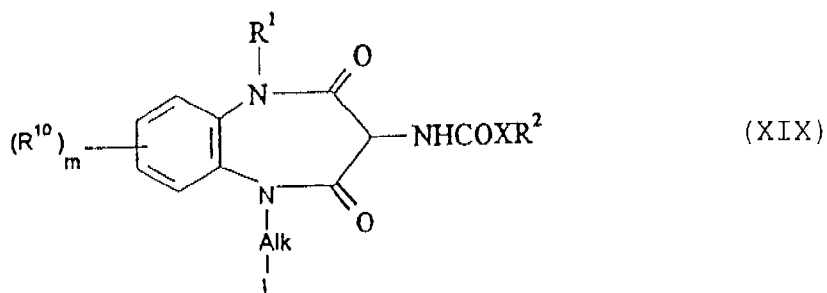


(c) yhdiste, jonka kaava on



saatetaan reagoimaan alkylointiaineen kanssa, jonka kaava on  $R^8R^9NAlkL$ , jossa  $R^8R^9$  ja Alk tarkoittavat samaa kuin edellä ja L on poistuva ryhmä,

(d) yhdiste, jonka kaava on (XIX), jossa  $R^1$ ,  $R^2$ ,  
5  $R^{10}$ , m, Alk ja X tarkoittavat samaa kuin edellä ja L on poistuva ryhmä,



saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on  $R^8_aR^9_bNH$ , jossa  $R^8_a$  ja  $R^9_b$  tarkoittavat samaa kuin  $R^8$  ja  $R^9$   
10 tai  $R^8_a$  tai  $R^9_b$  ovat typensuojaryhmiä, minkä jälkeen tarvittaessa saadulle yhdisteelle suoritetaan yksi tai useampi seuraavista vaiheista:

- (i) yhden tai useamman suojaryhmän poisto;
- (ii) kaavan (I) mukaisen yhden yhdisteen muuttaminen toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi;  
15
- (iii) kaavan (I) mukaisen yhdisteen muuttaminen happoadditiosuolakseen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I)  
20 mukainen yhdiste, jossa  $R^1$  on fenyyli-, sykloheksyyli-, metyyli-, 3-metyyllibutyyl- tai 1-adamantyyylimetyyliryhmä.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa  $R^1$  on 1-adamantyyylimetyyli.

25 4. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa  $R^2$  on fenyyli- tai fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu substituentilla, joka on valittu ryhmästä fluori, kloori, bromi, metyyli, metoksi,  
30 hydroksi ja trifluorimetyyli.

5. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa  $R^2$  on fenyyli, 3-metyylifenyyli, 4-fluorifenyyli tai 4-metoksifenyyli.

5 6. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa Alk on etyleeni, propyleeni tai 2-hydroksimetyylietyleeni.

10 7. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa  $NR^8R^9$  on amino, dimetyyliamino, dietyyliamino, morfolino, pyrrolidino, piperidino tai heksametyyleeni-imino.

15 8. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa  $R^3$  on morfolinoetyyli, pyrrolidinoetyyli, piperidinoetyyli, dimetyyliaminoetyyli, dietyyliaminoetyyli, dimetyyliaminopropyyli, aminopropyyli tai 2-hydroksimetyyli-2-aminoetyyli.

20 9. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa  $R^3$  on morfolinoetyyli.

25 10. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa  $R^{10}$  on vety.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan

30  $(-)-[1-(1\text{-adamantyyylimetyyli})-2,4\text{-diokso-5-[2-(N-morfolino)etyyli]}-2,3,4,5\text{-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli}]-N'\text{-fenyyliurea}$  tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan

35  $N-[1-(1\text{-adamantyyylimetyyli})-2,4\text{-diokso-5-[2-(4-morfolino)etyyli]}-2,3,4,5\text{-tetrahydro-1H-bentsodiatsepin-3-yyli}]-N'\text{-fenyyliurea}$ ;

N-[1-(1-adamantyyylimetyyli)-2,4-diokso-5-[2-(4-morfolino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-bentsodiatsepin-3-yyli]-N<sup>1</sup>-(4-fluorifenyyli)urea;

5 N-[2,4-diokso-1-(3-metyyli-1-butyli)-5-[2-(4-morfolino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea;

N-[2,4-diokso-1-(3-metyyli-1-butyli)-5-[2-(1-piperidino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea;

10 N-[5-[2-(dimetyyliamino)etyyli]-2,4-diokso-1-(3-metyyli-1-butyli)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea;

15 N-[5-[2-(dimetyyliamino)etyyli]-2,4-diokso-1-(3-metyyli-1-butyli)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-(4-metoksifenyyli)urea;

N-[2,4-diokso-1-(3-metyyli-1-butyli)-5-[2-(4-morfolino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-(4-metoksifenyyli)urea;

20 N-[2,4-diokso-1-(3-metyyli-1-butyli)-5-[2-(4-morfolino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-(4-hydroksifenyyli)urea;

N-[5-[2-(dietyyliamino)etyyli]-2,4-diokso-1-(3-metyyli-1-butyli)]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea;

25 N-[5-[2-(dietyyliamino)etyyli]-2,4-diokso-1-(3-metyyli-1-butyli)]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-N'-(4-fluorifenyyli)urea;

30 N-[(1-adamantyyylimetyyli)-5-[2-(dimetyyliamino)etyyli]-2,4-diokso-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea;

N-[1-(1-adamantyyli)metyyli-5-[3-(dimetyyliamino)propyyli]-2,4-diokso-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea;

35 N-[1-(1-adamantyyylimetyyli)-2,4-diokso-5-[3-hydroksi-2(R)aminopropyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliureahydrokloridi;

N-[1-(1-sykloheksyylimetyyli)-2,4-diokso-5-[2-(dietyyliamino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea;

5 N-[1-(1-adamantylimetyyli)-2,4-diokso-7-fluori-5-[2-(4-morfolino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-fenyyliurea;

N-[1-(3-metyyli-1-butyli)]-2,4-diokso-5-(2-(4-morfolino)etyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-(4-kloorifenyyli)urea;

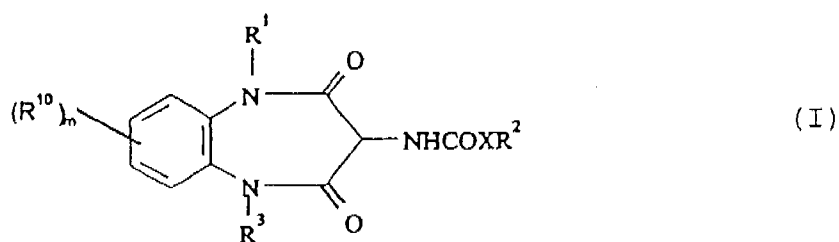
10 N-[2,4-diokso-1-(3-metyylibut-1-yyli)-5-[2-(4-morfolino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-(4-trifluorimetyyli)fenyyliurea;

N-[1-(1-adamantylimetyyli)-2,4-diokso-5-[2-(1-pyrrolidino)etyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-bentsodiatsepin-15 3-yyli]-N'-fenyyliurea;

N-[2,4-diokso-1-[2-(heksametyleenimino)etyyli]-5-fenyyli-2,3,4,5-tetrahydro-1H-bentsodiatsepin-3-yyli]-N'-(3-tolyli)urea.

### Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya 1,5-benso-  
diazepinderivat med formeln (I) och farmaceutiskt godtag-  
5 bara salter och metaboliskt labila estrar därav, vilka är  
användbara som CCK- och gastrinantagonister,



i vilken formel

10  $R^1$  är en fenyl-,  $C_{3-7}$ -cykloalkyl,  $C_{7-11}$ -brygg-  
cykloalkyl- eller  $C_{1-6}$ -alkylgrupp, som kan vara substi-  
tuerad med en  $C_{3-7}$ -cykloalkylgrupp;

$R^2$  är en fenylgrupp, som kan vara substituerad med  
en substituent, som är vald ur gruppen halogen,  $C_{1-4}$ -alkyl,  
15 trifluormetyl, hydroxi och  $C_{1-4}$ -alkoxi;

$R^3$  är  $AlkNR^8R^9$ ;

$R^8$  och  $R^9$  betecknar oberoende av varandra  $C_{1-4}$ -  
alkyl, som är substituerad med en hydroxigrupp, eller  $R^8$   
och  $R^9$  bildar tillsammans med kväveatomen, till vilken de  
20 är bundna, en 5 - 7-ledad mättad heterocyklisk ring, som  
kan innehålla en ytterligare heteroatom, som är syre;

Alk är en rakkedjad eller förgrenad  $C_{2-6}$ -alkylen  
kedja;

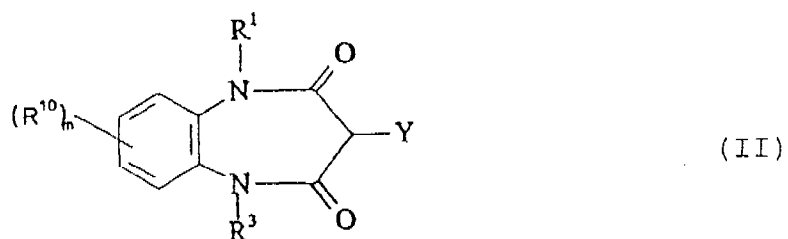
$R^{10}$  är väte eller halogen;

25 m är 1 eller 2; och

X är NH;

k ä n n e t e c k n a t därav, att

(a) en förening med formeln (II), där  $R^1$ ,  $R^{10}$  och m  
betecknar samma som ovan och Y är en grupp  $NHCOR^{11}$ , dära  
30  $R^{11}$  är en eventuellt substituerad fenoxigrupp eller en 1-  
imidazolgrupp,

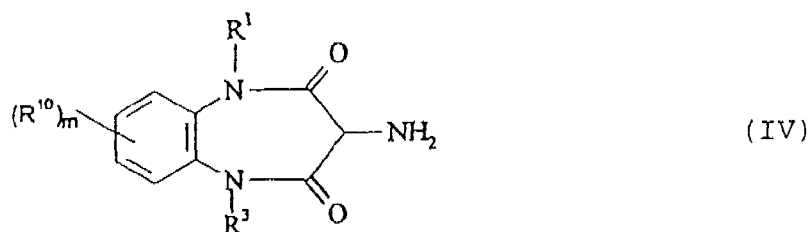


omsätts med en amin med formeln

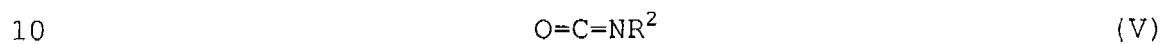


5

(b) en förening med formeln



omsätts med en isocyanat med formeln



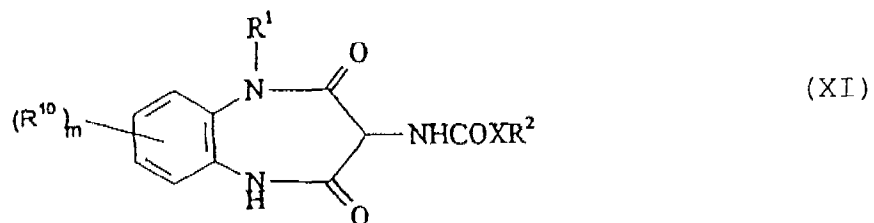
10

eller en acylkloride med formeln



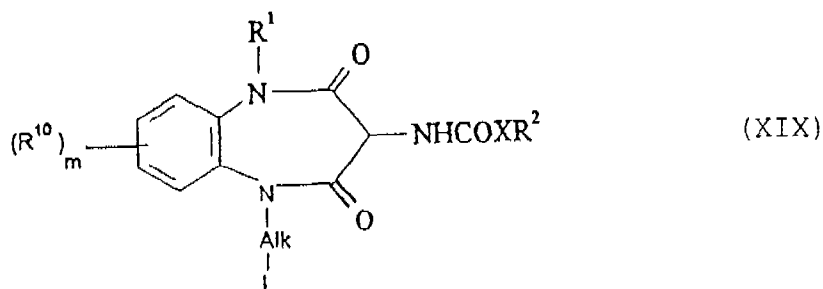
15

(c) en förening med formeln



med ett alkyleringsmedel med formeln  $\text{R}^8\text{R}^9\text{AlkL}$ , där  $\text{R}^8\text{R}^9$  och Alk betecknar samma som ovan och L är en avgående grupp ,

(d) en förening med formeln (XIX), där  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{10}$ , m, Alk, och X betecknar samma som ovan och L är en avgående grupp,



5 omsätts med en amin med formeln  $R^8_a R^9_b NH$ , där  $R^8_a$  och  $R^9_b$  betecknar samma som  $R^8$  och  $R^9$  eller  $R^8_a$  och  $R^9_b$  är kväve skyddsgrupper, varefter vid behov den erhållna föreningen underkastas ett eller flera av följande steg:

- (i) avlägsning av en eller flera skyddsgrupper;
- 10 (ii) omvandling av en förening med formeln (I) till en annan förening med formeln (I);
- (iii) omvandling av en förening med formeln (I) till ett syraadditionssalt därav.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -  
15 t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln (I), där  $R^1$  är en fenyl-, cyklohexylmetyl-, 3-metylbutyl- eller 1-adamantylmetylgrupp.

3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n -  
n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening  
20 med formeln (I), där  $R^1$  är en 1-adamantylmetylgrupp.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 3,  
k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en  
förening med formeln (I), där  $R^2$  är en fenylgrupp eller en  
fenylgrupp, som är substituerad med en substituent, som är  
25 vald ur gruppen fluor, klor, brom, metyl, metoxi, hydroxi  
eller trifluormetyl.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 4,  
k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en  
förening med formeln (I), där  $R^2$  är fenyl, 3-metylfenyl,  
30 4-fluorfenyl eller 4-metoxifenyl.

6. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln (I), där Alk är etylen, propylen eller 2-hydroximetyletylen.

5 7. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln (I), där  $\text{NR}^8\text{R}^9$  är amino, dimetyl-amino, dietyl-amino, morfolino, pyrrolidino, piperidino eller hexametylenimino.

10 8. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln (I), där  $\text{R}^3$  är morfolinoetyl, pyrrolidinoetyl, piperidinoetyl, dimetylaminoetyl, dietylami-noetyl, dimetylaminoethyl, aminopropyl eller 2-hydroxi-  
15 metyl-2-aminoetyl.

9. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 8, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln (I), där  $\text{R}^3$  är morfolinoetyl.

10. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 9,  
20 k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln (I), där  $\text{R}^{10}$  är väte.

11. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att man framställer

(-)-[1-(1-adamntylmetyl)-2,4-dioxo-5-[2-(N-morfo-  
25 lino)etyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin-3-yl]-  
N'-fenylurea eller ett fysiologiskt godtagbart salt därav.

12. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att man framställer

N-[1-(1-adamantylmetyl)-2,4-dioxo-5-[2-(4-morfo-  
30 lino)etyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin-3-yl]-  
N'-fenylurea;

N-[1-(1-adamantylmetyl)-2,4-dioxo-5-[2-(4-morfo-  
lino)etyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin-3-yl]-  
N<sup>1</sup>-(4-fluorfenyl)urea;

N-[2,4-dioxo-1-(3-metyl-1-butyl)]-5-[2-(4-morfolino)etyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bensodiazepin-3-yl]-N'-fenylurea;

5 N-[2,4-dioxo-1-(3-metyl-1-butyl)]-5-[2-(1-piperidino)etyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bensodiazepin-3-yl]-N'-fenylurea;

N-[5-[2-(dimetylamino)etyl]-2,4-dioxo-1-(3-metyl-1-butyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bensodiazepin-3-yl]-N'-fenylurea;

10 N-[5-[2-(dimetylamino)etyl]-2,4-dioxo-1-(3-metyl-1-butyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bensodiazepin-3-yl]-N'-(4-metoxifenyl)urea;

15 N-[2,4-dioxo-1-(3-metyl-1-butyl)]-5-[2-(4-morfolino)etyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bensodiazepin-3-yl]-N'-(4-metoxifenyl)urea;

N-[2,4-dioxo-1-(3-metyl-1-butyl)]-5-[2-(4-morfolino)etyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bensodiazepin-3-yl]-N'-(4-hydroksifenyl)urea;

20 N-[5-[2-(dietylamino)etyl]-2,4-dioxo-1-(3-metyl-1-butyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bensodiazepin-3-yl]-N'-fenylurea;

N-[5-[2-(dietylamino)etyl]-2,4-dioxo-1-(3-metyl-1-butyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bensodiazepin-3-yl]-N'-(4-fluorfenyl)urea;

25 N-[1-(1-adamantylmetyl)-5-[2-(dimetylamino)etyl]-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bensodiazepin-3-yl]-N'-fenylurea;

30 N-[1-(1-adamantylmetyl)-5-[3-(dimetylamino)propyl]-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bensodiazepin-3-yl]-N'-fenylurea;

N-[1-(1-adamantylmetyl)-2,4-dioxo-5-[3-hydroxi-2-(R)-aminopropyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bensodiazepin-3-yl]-N'-fenylureahydroklorid;

35 N-[1-(1-cyklohexylmetyl)-2,4-dioxo-5-[2-(dietylamino)etyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bensodiazepin-3-yl]-N'-fenylurea;

N-[1-(1-adamantylmetyl)-2,4-dioxo-7-fluor-5-[2-(4-morfolino)etyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bensodiazepin-3-yl]-N'-fenylurea;

5 N-[1-(3-metyl-1-butyl)-2,4-dioxo-5-[2-(4-morfolino)-etyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bensodiazepin-3-yl]-N'-(4-klorfenyl)urea;

N-[2,4-dioxo-1-(3-metylbut-1-yl)]-5-[2-(4-morfolino)etyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bensodiazepin-3-yl]-N'-(4-trifluormetylfenyl)urea;

10 N-[1-(1-adamantylmetyl)-2,4-dioxo-5-[2-(1-pyrrolidino)etyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bensodiazepin-3-yl]-N'-fenylurea;

N-[2,4-dioxo-1-[2-(hexametylenimino)etyl]-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-bensodiazepin-3-yl]-N'-(3-tolyl)-  
15 urea.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

943421 (vast. WO-A-9314074) ja  
952709 (vast. WO-A-9413648)

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

FI \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
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:

7.10.2003

*TUX*

Allekirjoitus