

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 792111 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 792111

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **04.07.1979**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **04.07.1979**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.01.1981**

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

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

07.07.1978 CH 7420/78-6

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • CIBA-GEIGY AG, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Blattner, Hans, Switzerland, SVEITSI, (CH)

2 • Storni, Angelo, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

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

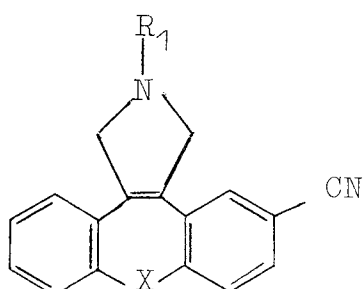
Menetelmä atsatetrasyklisten karbonitriliien valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av azatetrasykliska karbonitriler.

Atsatetrasykliset karbonitriilit, niiden valmistaminen, farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät niitä, ja niiden käyttäminen - Azatetracykliska karbonitriler, deras framställning, dessa innehållande farmaceutiska preparat och deras användning

Keksintö koskee uusia, atsatetrasyklisiä karbonitriilejä, erityisesti 2-substituoituja 5-syano-2,3-dihydro-1H-dibentso[2,3:6,7]-tiepino[4,5-c]pyrroleja ja vastaavia oksepino-, atsepino- ja sykloheptatrienoyhdisteitä, ja tällaisten yhdisteiden suoloja, menetelmää niiden valmistamiseksi, lääkeaineita, jotka sisältävät uusia yhdisteitä, ja niiden käyttöä.

Keksinnön mukaiset atsatetrasykliset karbonitriilit ovat kaavan I mukaisia



(I)

jossa R_1 on vety, alempialkyyli, sykloalkyylialempialkyyli, alempialkenyyli, vapaa, eetteröity tai esteröity hydroksialempialkyyli, ja X on epoksi, epitio, metyleeni tai kaksiarvoinen tähde, jonka osakaava on



jossa R_2 on vety tai alempialkyyli.

Kun tähde R_1 on alempialkyyli, se sisältää mieluummin 1-7 hiiliatomia. Nämä alempialkyyli-ryhmät, jotka voivat olla suoraketjuisia tai haarautuneita, ovat esim. metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli tai tert.-butyyli.

Kun tähde R_1 on sykloalkyylialempialkyyli, se sisältää mieluummin 4-8 hiiliatomia. Sykloalkyylialempialkyyli on täten esim. syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli ja erityisesti syklopentyyli, sykloheksyyli, myös esim. syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli.

Kun tähde R_1 on alempialkenyyli, se sisältää mieluummin 3-4 hiiliatomia ja erityisesti 3 hiiliatomia. Alempialkenyyli on esim. allyyli tai 2-metyyliallyyli.

Alempialkyylin substituentteja ovat vapaa, eetteröity tai esteröity hydroksi. Tällaisia tähteitä ovat esim. hydroksialempialkyyli, alempialkokksialempialkyyli tai alkanoyylioksialempialkyyli.

Tähteenä R_1 olevassa hydroksialempialkyyli-ryhmä vähintään kahden hiiliatomin päässä rengastyyppi-atomista. Tämä tähde sisältää 2-8 ja mieluummin 2-4 hiiliatomia. Hydroksialempialkyyli, joka voi olla suoraketjuinen tai haarautunut, on esim. 1-metyyli-2-hydroksietyyli, 2-hydroksipropyyli, 1- tai 2-metyyli-2-hydroksipropyyli ja erityisesti 2-hydroksietyyli ja 3-hydroksipropyyli.

Tähteenä R_1 olevassa alempialkokksialempialkyyli-ryhmä vähintään kahden hiiliatomin päässä rengastyyppi-atomista. Tämä tähde sisältää esim. 3-10 ja mieluummin 3-6 hiiliatomia. Tämä alempialkokksialempialkyyli on esim. 2-metoksipropyyli, 2- tai 3-etoksi-

propyyli, 2- tai 3-propoksispropyyli, 3-isopropoksispropyyli ja erityisesti 2-metoksi- tai 2-etoksietyyli ja ennen muita 3-metoksi-propyyli.

Tähteenä R_1 olevassa alkanoyylioksialempialkyyliissä on happiatomi vähintään kahden hiiliatomin päässä rengastyyppiatomista. Tämä tähde sisältää esim. 3-21 ja mieluimmin 4-11 hiiliatomia. Tämä tähde on esim. 2-formyylioksietyyli, 2-asetyylioksietyyli, 2-propionyylioksietyyli, 2-asetyylioksispropyyli, 2-metyyli-3-asetyylioksispropyyli tai 2- tai 3-propionyylioksispropyyli ja erityisesti 3-asetyylioksispropyyli ja 3-oktanoylioksispropyyli.

R_2 on mieluimmin vety tai alempialkyyli, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia, kuten propyyli, butyyli, isobutyyli ja ennen muita metyyli tai etyyli.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat ovat happoadditiosuoloja, erityisesti farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja, esim. epäorgaanisten happojen, kuten kloorivetyhapon, bromivetyhapon, rikkihapon tai fosforihapon kanssa tai orgaanisten happojen, kuten orgaanisten karboni- ja sulfonihappojen, kuten metaanisulfonihapon, etaanisulfonihapon, 2-hydroksietaanisulfonihapon, etikkahapon, omenahapon, viinihapon, sitruunahapon, maitohapon, oksaalihapon, muurahais-hapon, fumaarihapon, maleiinihapon, bentsoehapon, salisyylihapon, fenyylietikkahapon, mantelihapon tai embonihapon kanssa.

Yleisen kaavan I mukaisilla uusilla atsatetrasyklisillä karbonitriileillä ja niiden happoadditiosuoloilla on arvokkaita farmakologisia, esim. keskushermostoon vaikuttavia ominaisuuksia. Niille on ominaista ensi sijassa pitkävaikutteinen, keskushermostoa vaimentava, kiihtymistä estävä (amfetamiini-antagonistinen) vaikutus, joka voidaan todeta farmakologisilla kokeilla. Rotalla amfetamiini-antagonis-mi-kokeessa (Nemegeers ja Janssen, *Arzneimittelforsch.*, nide 24, s. 45 (1974)) yhdisteillä on annoksessa 0,01-1,0 mg/kg i.p. tai per os kiihtymistä estävä vaikutus. Yleisen kaavan I mukaisia uusia, atsatetrasyklisiä karbonitriilejä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan sen vuoksi käyttää rauhoittavina, antipsykoottisina ja kiihtymistä estävinä yhdisteinä kiihtymisolotilojen hoitamiseksi.

Keksintö koskee ensi sijassa kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, esim. metyyliä, etyyliä, isopropyyliä ja n-butyyliä, sykloalkyylialempialkyyliä, jossa on 4-8 hiiliatomia, esim. syklopentyyli-metyyliä ja sykloheksyyli-metyyliä, alempialkenyyliä, esim. allyyliä, hydroksialempialkyyliä, esim.

2-hydroksietyyliä ja 3-hydroksipropyliä, alempialkoksialempialkyyliä, esim. 3-metoksi- ja 3-etoksipropyliä tai alkanoyylioksialempialkyyliä, esim. 3-asetyylioksipropyliä ja 3-oktanoyylioksipropyliä, X tarkoittaa epoksia, epitioa, metyleeniä tai kaksiarvoista tähdettä, jonka osakaava Ia on

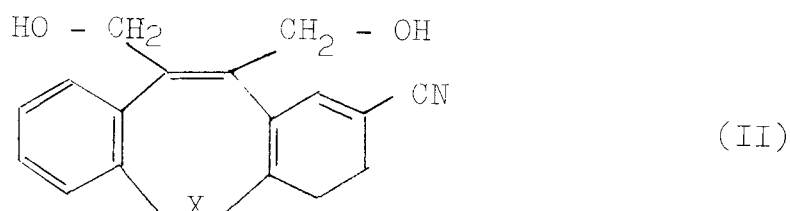


jossa R_2 on vety tai alempialkyyli, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia, mieluummin metyyli tai etyyli, ja niiden suoloja, erityisesti niiden happoadditiosuoloja, ensi sijassa farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja.

Keksintö koskee erityisesti kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, esim. metyyliä, etyyliä tai propyyliä, sykloalkyylialempialkyyliä, jossa on 4-8 hiiliatomia, esim. syklopentyyli-metyyliä, ja sykloheksyyli-metyyliä, alempialkenyyliä, esim. allyyliä tai hydroksialempialkyyliä, esim. 2-hydroksietyyliä ja 3-hydroksipropyliä, X tarkoittaa epoksia tai epitioa, ja niiden suoloja, erityisesti niiden happoadditiosuoloja, ensi sijassa farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja.

Keksintö koskee ennen muita kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 tarkoittaa vetyä, metyyliä, etyyliä, propyyliä, syklopentyyli-metyyliä tai 3-hydroksipropyliä ja X tarkoittaa epoksia tai epitioa, kuten 2-metyyli-5-syano-2,3-dihydro-1H-dibentso[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pyrrolia, 2-etyyli-5-syano-2,3-dihydro-1H-dibentso[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pyrrolia, 2-(syklopentyyli-metyyli)-5-syano-2,3-dihydro-1H-dibentso[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pyrrolia, 2-propyyli-5-syano-2,3-dihydro-1H-dibentso[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pyrrolia, 5-syano-2,3-dihydro-1H-dibentso[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pyrroli-3-propanolia tai 2-etyyli-5-syano-2,3-dihydro-1H-dibentso[2,3:6,7]oksepino[4,5-c]pyrrolia ja niiden suoloja, erityisesti niiden happoadditiosuoloja, ensi sijassa farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja.

Kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla. Niitä saadaan esim. siten, että dimetanolin, jonka kaava on



reaktiokykyinen esteri saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on

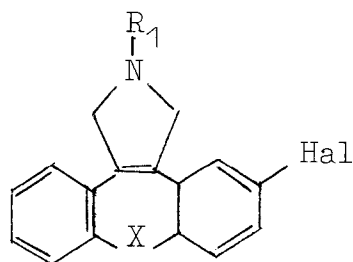


Kaavan II mukaisen dimetanolin reaktiokykyisinä diestereinä voidaan käyttää vahvojen epäorgaanisten happojen, kuten esim. kloorivetyhapon, jodivetyhapon tai erityisesti bromivetyhapon kanssa saatuja estereitä. Edelleen voidaan myös käyttää vahvojen orgaanisten happojen, kuten esim. sulfonihappojen, kuten metaanisulfonihapon, bentseenisulfonihapon, p-kloori- tai p-bromibentseenisulfonihapon tai p-tolueenisulfonihapon vastaavia diestereitä. Nämä kaavan II mukaisen yhdisteiden diesterit saatetaan reagoimaan mieluummin sopivassa, inertissä liuottimessa, reaktiolämpötilassa 20-130°. Inertiksi liuottimeksi sopivat esim. hiilivedyt, kuten bentseeni tai tolueeni, halogeenihiilivedyt, kuten kloroformi, alemmat alkoholit, kuten etanoli ja erityisesti metanoli, eetterintyyppiset nesteet, kuten eetteri tai dioksaani, sekä alemmat alkanolit, kuten asetoni, metyylietyyliketoni tai dietyyliketoni tai tällaisten liuottimien seokset, esim. bentseeni-metanoli.

Reaktiossa, jossa mooliekvivalentti kaavan II mukaisen dimetanolin diesteriä reagoi mooliekvivalentin kanssa kaavan III mukaista vapaata emästä, lohkeaa pois kaksi mooliekvivalenttia happoa, joka sidotaan edullisesti happoositovaan aineeseen. Happoositoviksi aineiksi soveltuvat, esim. alkalikarbonaatit, kuten kaliumkarbonaatti, tai esim. alkalihydroksidit, kuten natriumhydroksi tai kaliumhydroksi tai ylimäärä kaavan III mukaista emästä, myös tertiääriset orgaaniset emäkset, kuten pyridiini ja erityisesti trietyyliamiini tai N-etyyli-di-isopropyliamiini.

Välittömät lähtöaineet, toisin sanoen kaavan II mukaisten dimetanolien reaktiokykyiset diesterit, voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla, esim. vastaavista dimetyyliyhdisteistä bromaamalla, esim. N-bromisukkinimidillä.

Toisen menetelmän mukaan saadaan kaavan I mukaiset yhdisteet siten, että yhdiste, jonka kaava on



(IV)

jossa Hal tarkoittaa halogeeniatomia, saatetaan reagoimaan syanidiyhdisteen kanssa.

Tähteenä Hal, kaavan IV mukaisissa yhdisteissä, valitaan kloori tai jodi, mutta mieluummin bromi. Syanidiyhdisteet ovat ensi sijassa alkalimetalli- tai raskasmetallisyaniideja. Alkalisyanidina on mieluummin natriumsyanidi. Mutta aivan erityisesti sopii kupari-I-syanidi raskasmetallisyaniidina. Reaktio voidaan suorittaa joko liuottimen läsnäollessa tai ilman liuotinta, lämpötila-alueella 80-250°. Liuottimiksi sopivat erityisesti pyridiini, kinoliini, dimetyyli-formamidi, 1-metyyli-2-pyrrolidinoni ja heksametyylifosforihappotriamidi. Molemmat viimeksi mainitut sopivat erityisesti syanoointiaineeksi kupari-1-syanidille.

Kaavan IV mukaiset lähtöaineet ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä, kuten esim. edellä mainittujen menetelmien mukaisesti. Tässä yhteydessä viitataan mm. DOS-julkaisuun 959 405, 1 965 969 ja 2 125 634.

Mahdollisesti voidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R₁ tarkoittaa vetyä, muuttaa menetelmätuotteeksi, jossa R₁:llä on jokin toinen merkitys.

Näin esim. N-substituutio voi tapahtua, joko käsittelemällä kaavan R₁-OH, jossa R₁ tarkoittaa samaa kuin R₁ kaavassa I, paitsi ei vetyä, mukaisen vastaavan alkoholin reaktiokykyisellä esterillä tai reaktiolla vastaavan aldehydin tai ketonin kanssa pelkistävässä olosuhteissa.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa R₁ tarkoittaa vetyä, reaktio kaavan R₁-OH mukaisen hydroksiyhdisteen reaktiokykyisen esterin kanssa tapahtuu mieluummin liuottimessa, lämpötila-alueella 20-130°, erityisesti liuottimen kiehumispisteessä ja mahdollisesti happoasitovan aineen läsnäollessa.

Reaktiokykyisinä estereinä voidaan käyttää esim. halogenideja, kuten klorideja tai bromideja, myös sulfonihappoestereitä, kuten p-tolueenisulfonihappoestereitä tai rikkihappoestereitä. Happoasitoviksi aineiksi soveltuvat alkalimetallikarbonaatit, kuten esim. kaliumkarbonaatti tai alkalihydroksidit, kuten esim. natriumhydroksidi

tai tertiääriset orgaaniset emäkset, kuten esim. pyridiini tai N-etyyli-di-isopropyyliamiini. Sopivia liuottimia ovat sellaiset liuottimet, jotka ovat inerttejä reaktio-olosuhteissa, esim. hiilivedyt, kuten bentseeni tai tolueeni, myös alkanolit, kuten esim. metanoli tai etanoli, tai alkanolit kuten asetonit tai metyylietyyliketonit.

Aldehydit ja ketonit, jotka vastaavat kaavan $R_1'-OH$ alkoholeja, ovat esim. alempia, alifaattisia aldehydejä tai ketoneja sekä alempia vapaita, esteröityjä tai eetteröityjä hydroksioksoalkaaneja. Saatu reaktiotuote, joka muodostuu näiden aldehydien tai ketonien reagoimissa kaavan I mukaisten mainittujen yhdisteiden kanssa, voidaan pelkistää samanaikaisesti tai jälkeinpäin.

Aldehydeja, esim. formaldehydiä tai aset-aldehydiä tai ketoneja, esim. asetonia, kuumennetaan esim. kaavan I mukaisten mainittujen yhdisteiden kanssa inertissä liuottimessa noin $30-100^{\circ}$:ssa, ja samanaikaisesti tai jälkeinpäin hydrataan reaktioseos vedyllä katalysaattorin läsnäollessa. Sopivia liuottimia ovat esim. alkanolit, kuten metanoli tai etanoli, ja sopivia katalysaattoreita jalometallikatalysaattorit, kuten palladium-hiili.

Sen sijaan, että käytetään vetyä katalysaattorin läsnäollessa voidaan pelkistävään alkylointiin käyttää myös muita pelkistysaineita, esim. muurahaishappoa. Menetelmän tämän muunnelman mukaisesti lämmitetään kaavan I mukaisia mainittuja yhdisteitä muurahaishapon ja mainitun tyyppisten aldehydien tai ketonien, erityisesti formaldehydin, edullisimmin ylimäärän kanssa, ilman muita liuottimia.

Myös voidaan mahdollisesti kaavan I mukainen yhdiste, jonka tähde R_1 tarkoittaa hydroksialempialkyyli-ryhmää, asyloida yhdisteeksi, jossa tähde R_1 tarkoittaa esteröityä hydroksialempialkyyli-ryhmää.

Asylointi voidaan suorittaa esim. karbonihappoanhydridillä, mukaan lukien vastaava karbonihappohalogenidi, reaktiolämpötilassa noin $20-100^{\circ}$. Koska kondensaation aikana tapahtuu hapon poislohkeminen, on tarkoituksenmukaista lisätä reaktioseokseen happoasitovaa ainetta, esim. tertiääristä orgaanista emästä, kuten pyridiiniä. Myös tertiäärisen orgaanisen amäksen ylimäärää voidaan käyttää liuottimena. Edelleen voidaan liuottimena käyttää hiilivetyä, esim. bentseeniä tai tolueenia tai halogeenihiilivetyä, esim. kloroformia.

Toisaalta eetteröidään mahdollisesti yleisen kaavan I mukainen saatu yhdiste, jossa tähde R_1 tarkoittaa vapaata hydroksialempialkyyli-ryhmää, reaktiotuotteeksi, jossa tähde R_1 tarkoittaa eetteröityä, alempaa hydroksialkyyli-ryhmää.

Eetteröinti voidaan suorittaa siten, että hydroksialkyyliyhdiste, mieluummin liuottimessa, saatetaan reagoimaan kondensaatioaineen

läsnäollessa alkoholin reaktiokykyisen esterin kanssa. Reaktiokykyisiksi estereiksi sopivat esim. halogeenivetyhappojen esterit, esim. bromivetyhapon- tai jodivetyhapon tai sulfonihappoesterit, esim. p-tolueenisulfonihappoesteri. Kondensaatioaineina voidaan käyttää esim. alkalialkanolaatteja, esim. natriummetylaattia tai natriumetylaattia tai alkalimetallihydridejä, esim. natriumhydridiä tai metalliamideja, kuten natriumamidia tai litiumamidia. Liuottimiksi sopivat inertit liuottimet, esim. hiilivedyt, kuten bentseeni tai tolueeni tai siinä tapauksessa, että alkanolaatteja käytetään kondensaatioaineina, vastaavat alkanolit. Reaktiolämpötilat ovat mieluummin välillä 20-130°.

Myös voidaan mahdollisesti kaavan I mukainen yhdiste, jossa X tarkoittaa kaksiarvoista tähdettä, jonka osakaava on



ja jossa R_2 tarkoittaa vetyä, muuttaa toiseksi menetelmätuotteeksi, jossa R_2 tarkoittaa alempialkyyliä.

Tämä muuttaminen tapahtuu mieluummin siten, että edellämainittu menetelmätuote saatetaan reagoimaan, liuottimen ja emäksisen kondensaatioaineen läsnäollessa, reaktiokykyisen alempialkyyliesterin kanssa.

Reaktiokykyisinä estereinä voidaan käyttää esim. alempialkyylihalogenideja, kuten -klorideja tai -bromideja, edelleen sulfonihappoestereitä, kuten p-tolueenisulfonihappometyyliesteriä tai -etyyliesteriä tai rikkihappoestereitä, kuten esim. dimetyyli- tai dietyylisulfaattia. Emäksisiksi kondensaatioaineiksi sopivat alkalimetallialkanolaatit, kuten kalium-tert.-butylaatti tai vastaavat amidit, kuten natriumamidi tai metallihydridit, kuten natrium- tai litiumhydridi. Sopivia liuottimia ovat sellaiset liuottimet, jotka ovat inerttejä reaktio-olosuhteissa, esim. hiilivedyt, kuten bentseeni tai tolueeni, myös eetterityyppiset liuottimet, esim. tetrahydrofuraani, dioksaani, etyleeniglykolidimetyylieetteri, tai amidit, kuten fosforihappoheksametyylitriamidi tai dimetyyliformamidi.

Aina riippuen valmistusolosuhteista ja lähtöaineista saadaan lopputuotteet mahdollisesti vapaassa muodossa tai suolojensa muodossa, jotka tavalliseen tapaan voidaan muuttaa toinen toisikseen tai toisiksi suoloiksi. Näin voidaan kaavan I mukaiset vapaat yhdisteet muodostaa saaduista happoadditiosuoloista, esim. käsittelemällä emäksillä

tai emäksisillä ioninvaihtimilla, toisaalta kaavan I mukaiset vapaat emäkset voidaan muuttaa happoadditiosuoloiksi, esim. saattamalla ne reagoimaan orgaanisten tai epäorgaanisten happojen, erityisesti sellaisten happojen kanssa, jotka ovat sopivia farmaseuttisesti käyttökelpoisten suolojen valmistukseen.

Uusien yhdisteiden suoloja voidaan myös käyttää puhdistukseen esim. siten, että vapaat yhdisteet muutetaan niiden suoloiksi, nämä eristetään ja mahdollisesti puhdistetaan ja edelleen muutetaan vapaiksi yhdisteiksi. Koska uudet yhdisteet vapaassa muodossa ja suolojen muodossa ovat hyvin samankaltaisia on edelläolevassa ja jäljempänä seuraavassa vapailla yhdisteillä samanaikaisesti ja tarkoituksenmukaisesti ymmärrettävä mahdollisesti tarkoitettavan myös vastaavia suoloja.

Keksintö koskee myös menetelmän niitä suoritusmuotoja, joiden mukaan lähdetään menetelmän missä tahansa vaiheessa välituotteena saadusta yhdisteestä ja suoritetaan puuttuvat menetelmän vaiheet, tai menetelmä keskeytetään missä tahansa vaiheessa, tai joissa lähtöaine muodostetaan reaktio-olosuhteissa, tai joissa reaktiokomponentti mahdollisesti on suolansa muodossa.

Tarkoituksenmukaisesti käytetään keksinnön mukaisen menetelmän suorittamiseen sellaisia lähtöaineita, joista saadaan aluksi erityisesti toivottuja lopputuotteiden ryhmiä ja varsinkin erityisesti mainittuja tai parhaina pidettyjä lopputuotteita.

Uudet yhdisteet voivat olla esim. farmaseuttisten valmisteiden muodossa, jotka sisältävät tehokkaan määrän aktiiviainetta, mahdollisesti yhdessä epäorgaanisten tai orgaanisten, kiinteiden tai neste-mäisten, farmaseuttisesti käyttökelpoisten kantaja-aineiden kanssa ja jotka sopivat enteraaliseen, esim. oraaliseen tai parenteraaliseen annostukseen. Tällöin käytetään tabletteja tai liivatekapseleita, jotka sisältävät aktiiviainetta yhdessä laimennusaineiden, esim. laktoosin, dekstroosin, sakkaroosin, mannitolin, sorbitolin, selluloosan ja/tai glysiinin ja liukastusaineiden esim. piimaan, talkin, steariinihapon tai sen suolojen, kuten magnesium- tai kalsiumstearaatin ja/tai polyetyleeniglykolin kanssa; tabletit sisältävät myös sideaineita, esim. magnesiumaluminiumsilikaattia, tärkkelystä, kuten maissi-, vehnä-, riisi- tai arrowjuuritärkkelystä, liivatetta, traganttia, metyy-liselluloosaa, natriumkarboksimeetyyliselluloosaa ja/tai polyvinyyli-pyrrolidonia, ja haluttaessa hajottamisainetta, esim. tärkkelystä, agaria, algiinihappoa tai sen suolaa, kuten natriumalginaattia ja/tai kuohuseoksia tai adsorptioainetta, väriainetta, makuainetta ja makeut-tamisainetta. Myös voidaan uusia farmakologisesti tehokkaita yhdis-

teitä käyttää ruiskutettavassa muodossa, esim. suonensisäisesti annettavina valmisteina tai infuusioliuoksina. Tällaiset liuokset ovat mieluummin isotonisia, vesipitoisia liuoksia tai suspensioita, jolloin nämä ennen käyttöä valmistetaan esim. lyofilisoiduista valmisteista, jotka sisältävät pelkkää aktiiviainetta tai tätä yhdessä kantaja-aineen, esim. manniitin kanssa. Farmaseuttiset valmisteet voivat olla steriloituja ja/tai sisältää apuaineita, esim. säilöntä-, stabilointi-, kostutus- ja/tai emulgointiaineita, liukoisuutta edistäviä aineita, suoloja osmoottisen paineen säätämiseksi ja/tai pus-kureita.

Nämä farmaseuttiset valmisteet voivat haluttaessa sisältää muita farmakologisesti arvokkaita aineita, ja ne valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. tavanomaisilla sekoitus-, granuloimis-, rakeistamis-, liuottamis- tai lyofilisoimismenetelmillä, ja ne sisältävät noin 0,1 - 100%, erityisesti noin 1 - noin 50%, lyofilisaatit jopa 100% aktiiviainetta. Annostus riippuu lääkkeen antotavasta, lajista, iästä ja yksilöllisestä olotilasta. Vapaiden emästen tai farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen päivittäiset annokset ovat yleensä noin 0,01 mg/kg - 1 mg/kg lämminveriselle ja noin 0,001 g - noin 0,025 g 70 kg painavalle lämminveriselle.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä. Lämpötilat on annettu Celsius-asteina.

Esimerkki 1

42,1 g (0,1 mol) 2-syano-10,11-bis-bromietyyli-dibentso_{6,7}-tiepiinia liuotetaan 250 ml:aan absoluuttista bentseeniä ja lisätään tiipoittain tunnin kuluessa 40^o:ssa liuokseen, jossa on 62 g (2 mol) metyyliamiinia 500 ml:ssa metanolia. Reaktioseosta hämmennetään vielä kaksi tuntia 50^o:ssa ja tislataan sen jälkeen liuotin ja ylimääräinen metyyliamiini pois. Jäännökseen lisätään vettä ja saatu suspensio uutetaan eetterillä. Orgaaninen faasi erotetaan, pestään vedellä, kuivataan kaliumkarbonaatilla ja haihdutetaan. Jäähdytettävä kiteytyy 2-metyyli-5-syano-2,3-dihydro-1H-dibentso_{2,3:6,7}-tiepiino_{4,5-c}pyrroli, jonka sul.p. on 132-136^o.

14,5 g (0,05 mol) saatua emästä liuotetaan 200 ml:aan asetonia ja sen jälkeen lisätään varovasti 4,8 g (0,05 mol) metaanisulfonihappoa, jolloin kiteytyy metaanisulfonaatti, joka absoluuttisesta alkoholista uudelleenkiteytettämisen jälkeen sulaa 263-266^o:ssa.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa on 30,5 g 8-bromi-10,11-dihydro-dibentso_{6,7}-tiepin-10-onia 200 ml:ssa absoluuttista bentseeniä, lisätään 4,3 g

natriumamidia (2%:nen suspensio tolueenissa) 30 minuutin kuluessa. Sen jälkeen keitetään seosta kaksi tuntia palautusjäähdyttären, jäähdytetään 50⁰:seen ja lisätään tipoittain 19,9 g metyyliijodidia. Sen jälkeen hämmennetään suspensiota 20 tuntia 50⁰:ssa, jäähdytetään ja lisätään 200 ml vettä. Orgaaninen faasi erotetaan, pestään 50 ml:lla vettä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös kiteytetään huoneenlämpötilassa 70 ml:sta absoluuttista eetteriä. 8-bromi-11-metyyli-10,11-dihydro-dibents $\sqrt{b}$, f7tiepin-10-oni sulaa 124-126⁰:ssa.

Grignardin-liuokseen, joka valmistetaan lisäämällä 10,2 g metyyliijodidia 1,76 g:aan magnesiumia 17,5 ml:ssa absoluuttista eetteriä, lisätään tipoittain, typen läpivirratessa 0⁰:ssa, liuos, jossa on 11,5 g 8-bromi-11-metyyli-10,11-dihydro-dibents $\sqrt{b}$, f7tiepin-10-onia 50 ml:ssa absoluuttista bentseeniä. Sen jälkeen kaadetaan seos 16 tunnin kuluttua 200 ml:aan jäävettä. Erottunut öljy liuotetaan 100 ml:aan eetteriä, eetteriliuos pestään 20 ml:lla vettä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Lisätään pieni määrä petrolieetteriä, jonka jälkeen saadaan 2-bromi-10,11-dimetyyli-11-hydro-10,11-dihydro-dibents $\sqrt{b}$, f7tiepiini värittöminä kiteinä, sul.p. 96-98⁰.

Suspensiota, jossa on 7,7 g 2-bromi-10,11-dimetyyli-11-hydroksi-10,11-dihydro-dibents $\sqrt{b}$, f7tiepiinia 40 ml:ssa 20%:sta rikkihappoa, keitetään palautusjäähdyttären 36 tuntia, samalla nopeasti hämmennären. Sen jälkeen jäähdytetään seos ja uutetaan kolme kertaa, joka kerta 50 ml:lla eetteriä. Eetteriuutteet yhdistetään, pestään vedellä neutraaliksi, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan 32 ml:aan 20%:sta etanolipitoista kaliumhydroksidiliuosta ja kuumennetaan liuosta 40 tuntia palautusjäähdyttären. Tämän jälkeen liuos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa ja jäännös uutetaan 100 ml:lla eetteriä. Eetteriliuos pestään 20 ml:lla vettä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan 300 ml:aan metanolia, suodatetaan pieni liukenematon osa pois ja suodos haihdutetaan alennetussa paineessa. Tällöin saadaan 2-bromi-10,11-dimetyyli-dibents $\sqrt{b}$, f7tiepiini kellertävinä kiteinä, sul.p. 108-111⁰.

Seosta, jossa on 31,7 g (0,1 mol) 2-bromi-10,11-dimetyyli-dibents $\sqrt{b}$, f7tiepiinia, 10,7 g (0,12 mol) kupari-I-syanidia ja 15 ml dimetyyliformamidia, kuumennetaan kolme tuntia 200⁰:n hauteessa, samalla hämmennären. Sen jälkeen reaktioseos jäähdytetään 40⁰:seen ja sitä hämmennetään voimakkaasti kaksi tuntia 200 ml:n kanssa 50%:sta vesipitoista etyleenidiamiiniliuosta ja 200 ml:n kanssa metyleeni-

kloridia. Sen jälkeen erotetaan orgaaninen faasi ja vesipitoinen faasi uutetaan vielä kaksi kertaa 100 ml:lla metyleenikloridia. Yhdistetyt orgaaniset liuokset pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan. Jäännös 2-syano-10,11-dimetyyli-dibentso[*b,f*]tiepiini uudelleenkiteytetään metanolista ja se sulaa 134-135^o:ssa.

26,3 g (0,1 mol) 2-syano-10,11-dimetyyli-dibentso[*b,f*]tiepiinia liuotetaan 525 ml:aan hiilitetrakloridia ja tähän lisätään 35,6 g (0,2 mol) N-bromisukkinimidiä. Typpi-atmosfäärissä, UV-lampun valossa kuumennetaan seos kiehumispisteeseen, samalla hämmentäen. Seosta pidetään kiehumispisteessä kunnes kaikki N-bromisukkinimidi, joka on astian pohjassa, on muuttunut liuoksessa kelluvaksi sukkinimidiksi, kestää noin 10 minuuttia. Tämän jälkeen jäädytetään reaktioseos 20^o:seen ja erotetaan sukkinimidi pois suodattamalla. Suodos pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan tyhjiössä. Jäädytettäessä kiteytyy 2-syano-10,11-bis-bromimetyyli-dibentso[*b,f*]tiepiini, jonka sul.p. on 165-167^o.

Esimerkki 2

Esimerkin 1 mukaisesti käyttämällä vastaavia lähtöaineita voidaan valmistaa:

- 42,1 g:sta (0,1 mol) 2-syano-10,11-bis-bromimetyyli-dibentso[*b,f*]tiepiinia ja 90 g:sta (2 mol) etyyliamiinia 500 ml:ssa metanolia 2-etyyli-5-syano-2,3-dihydro-1H-dibentso[*2,3:6,7*]tiepino[*4,5-c*]pyrroolia, sul.p. 129-131^o (asetonitriilistä); metaanisulfonaatin sul.p. 258-260^o (abs. etanolista);
- 42,1 g:sta (0,1 mol) 2-syano-10,11-bis-bromimetyyli-dibentso[*b,f*]tiepiinia ja 49,5 g:sta (0,5 mol) (aminometyyli)-syklopentaania 300 ml:ssa metanolia 2-(syklopentyyli-metyyli)-5-syano-2,3-dihydro-1H-dibentso[*2,3:6,7*]tiepino[*4,5-c*]pyrroolia, sul.p. 97-100^o (asetonitriilistä); metaanisulfonaatin sul.p. 162-168^o (abs. etanolista);
- 42,1 g:sta (0,1 mol) 2-syano-10,11-bis-bromimetyyli-dibentso[*b,f*]tiepiinia ja 59 g:sta (1 mol) propyyliamiinia 250 ml:ssa metanolia 2-propyyli-5-syano-2,3-dihydro-1H-dibentso[*2,3:6,7*]tiepino[*4,5-c*]pyrroolia, sul.p. 130-131^o (dietylieetteristä); metaanisulfonaatin sul.p. 135-137^o (abs. etanolista/abs. dietylieetteristä);
- 42,1 g:sta (0,1 mol) 2-syano-10,11-bis-bromimetyyli-dibentso[*b,f*]tiepiinia ja 37,5 g:sta (0,5 mol) 3-aminopropanolia 250 ml:ssa metanolia 5-syano-1,3-dihydro-2H-dibentso[*2,3:6,7*]tiepino[*4,5-c*]pyrroli-2-propanolia, raakatuote; hydrokloridin sul.p. 273-276^o (metanolista).

Esimerkki 3

Esimerkin 1 mukaisesti käyttämällä vastaavia lähtöaineita voidaan valmistaa:

40,5 g:sta (0,1 mol) 2-syano-10,11-bis-bromimetyyli-dibents[b,f]-oksepiinia ja 90 g:sta (2 mol) etyyliamiinia 500 ml:ssa metanolia 2-etyyli-5-syano-2,3-dihydro-1H-dibents[2,3:6,7]oksepino[4,5-c]pyrroolia, 125-127° (dietyylieetteristä); metaanisulfonaatin sul.p. 199-201° (abs. etanolista/asetonista).

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Seosta, jossa on 560,0 g 2-(4-bromi-fenyylioksi)-bentsoehappoa 1940 ml:ssa absoluuttista bentseeniä, 218 ml absoluuttista etanolia ja 32,6 ml väkevää rikkihappoa, keitetään palautusjäähdyttään 32 tuntia, reaktion kuluessa muodostunut vesi poistetaan vedenottoimeen. Reaktioseos jäähdytetään 10°:seen ja pestään, samalla lisätään jäitä, 1000 ml:lla vettä, 500 ml:lla 2-n vesipitoista natriumkarbonaattiliuosta ja sen jälkeen vielä kerran 1000 ml:lla vettä. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan 11 mm Hg:n paineessa 40°:ssa. Jännös tislataan suurtyhjössä ja saadaan 2-(4-bromi-fenyylioksi)-bentsoehappo-etyyliesteriä, kieh.p. 140-150°/0,05 mmHg.

Liuos, jossa on 477,0 g 2-(4-bromi-fenyylioksi)-bentsoehappo-etyyliesteriä 900 ml:ssa absoluuttista dietyylieetteriä, lisätään tipoittain 1 tunnin kuluessa ja samalla typen läpivirratessa, 42,3 g:aan litiumaluminiumhydridiä 500 ml:ssa dietyylieetteriä. Reaktioseosta keitetään 6 tuntia palautusjäähdyttään, jäähdytetään 0-5°:seen ja typen läpivirratessa lisätään 450 ml etikkahappoetyyliesteriä ja sen jälkeen varovasti 350 ml vettä. Sakka suodatetaan pois ja se pestään dietyylieetterillä. Suodoksen vesipitoinen faasi erotetaan ja pestään 100 ml:lla dietyylieetteriä; yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin 11 mmHg:n paineessa; jäljelle jää 2-(4-bromi-fenyylioksi)-bentsyylialkoholi väritömänä öljynä.

Seosta, jossa on 413,0 g 2-(4-bromi-fenyylioksi)-bentsyylialkoholia ja 1290 ml 48%:sta bromivetyhappoa, keitetään 4 tuntia palautusjäähdyttään, sen jälkeen jäähdytetään ja kaadetaan 2000 ml:aan jäätä ja vettä. Erottuva, vihertävä öljy liuotetaan 2000 ml:aan dietyylieetteriä. Orgaaninen faasi pestään kaksi kertaa 400 ml:lla vettä ja 400 ml 1-n vesipitoista natriumvetykarbonaattiliuosta, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan 11 mmHg:n paineessa, 40°:ssa. Öljymäisenä jännöksenä saatua 2-(4-bromi-fenyylioksi)-bentsyylibromidia käytetään ilman puhdistusta jatkotyöskentelyssä.

457,8 g raakaa 2-(4-bromi-fenyylioksi)-bentsyylibromidia lisätään tunnin sisällä palautusjäähdyttären kiehuvaan seokseen, jossa on 171,0 g natriumsyanidia 160 ml:ssa vettä ja 44 ml etanolia; samanaikaisesti lisätään tipoittain 362 ml etanolia. Sen jälkeen keitetään edelleen 3 tuntia palautusjäähdyttären ja sitten laimennetaan 1500 ml:lla vettä. Vesi-etanoli faasi pestään 1000 ml:lla dietyylieetteriä, erotetaan eetterifaasi, pestään kaksi kertaa 200 ml:lla vettä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin 11 mmHg:n paineessa. Jäännös kiteytetään dietyylieetterin ja petrolieetterin seoksesta ja saadaan 2-(4-bromi-fenyylioksi)-fenyyliasetonitriiliä, sul.p. 56-58°.

25,3 g natriumia liuotetaan 400 ml:aan abs. etanolia, samalla hämmentären, ja sen jälkeen tislataan reaktioseoksesta noin 200 ml abs. etanolia pois. Tämän jälkeen lisätään 1500 ml abs. tolueenia ja tislataan vigreux-kolonnilla edelleen kunnes saavutetaan 108°:n kiehumispiste, jolloin natriumetylaatti kiteytyy. Nyt lisätään 100-110°:ssa tunnin kuluessa tipoittain seos, jossa on 288 g (1 mol) 2-(4-bromi-fenyylioksi)-fenyyliasetonitriiliä ja 354 g (3 mol) dietyyli-karbonaattia, samanaikaisesti tislataan jäljelle jäänyt etanoli pois. Lisäyksen loputtua reaktioseosta tislataan edelleen kunnes saavutetaan taas 108-110°:n kiehumispiste. Sen jälkeen reaktioseos jäähdytetään huoneenlämpötilaan, laimennetaan 300 ml:lla abs. tolueenia ja tunnin kuluessa siihen lisätään tipoittain 170 g (1,2 mol) metyyli-jodidia. Jotta reaktio tapahtuisi täydellisesti, seosta hämmentetään edelleen huoneenlämpötilassa 1 tunti ja 5 tuntia 80°:ssa. Kun seos on jäähdytetty huoneenlämpötilaan, lisätään 1 litra vettä, orgaaninen faasi erotetaan, pestään vedellä ja haihdutetaan, natriumsulfaatilla kuivaamisen jälkeen, tyhjössä kuiviin. Jäännökseksi jää 2-(4-bromi-fenyylioksi)-fenyyli- α -metyyli-syaanietikkahappo-etyyli-esteri.

Hyvin hämmentären keitetään 24 tuntia palautusjäähdyttären seosta, jossa on 374 g (1 mol) raakaa 2-(4-bromi-fenyylioksi)-fenyyli- α -metyyli-syaanietikkahappo-etyyli-esteriä, 830 ml 90%:sta etanolia ja 460 ml 50%:sta vesipitoista kalilipeää. Sen jälkeen reaktioseos haihdutetaan 11 mmHg:n paineessa 50°:ssa ja jäännös liuotetaan 3500 ml:aan vettä. Kirkkaaksi suodattamisen jälkeen tehdään alkalinen liuos happameksi väkevällä suolahapolla, jolloin 2-(4-bromi-fenyylioksi)-fenyyli- α -metyylietikkahappo kiteytyy. Suodattamisen jälkeen saatu happo kuivataan tyhjössä 50°:ssa ja sen jälkeen uudelleenkiteytetään asetonitriilistä, sul.p. 99-101°.

Seosta, jossa on 321 g (1 mol) 2-(4-bromi-fenyylioksi)-fenyyli- α -metyylietikkahappoa ja 3210 g polyfosforihappoa, kuumennetaan tunti 100-105^o:ssa, samalla hyvin hämmentäen. Sen jälkeen kaadetaan reaktioseos, samalla hämmentäen, 3 litraan vettä, jolloin lisäämällä jäätä pidetään lämpötila alle 10^o:n. Erottuva öljy uutetaan dietyyli-eetterillä, orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan kaliumkarbonaatilla ja haihdutetaan, jolloin jäähdetyksen jälkeen kiteytyy 8-bromi-11-metyyli-dibents**f**,**f**7oksepin-10(11H)-oni, jonka sul.p. on 85-87^o.

Grignardin-liuokseen, joka valmistetaan 49 g:sta (2 mol) magnesiumia, 450 ml:sta abs. eetteriä ja 284 g:sta metyylijodidia, lisäämään tipoittain 5 tunnin kuluessa, samalla hyvin hämmentäen, liuos, jossa on 303 g (1 mol) 8-bromi-11-metyyli-dibents**f**,**f**7oksepin-10(11H)-onia 1500 ml:ssa abs. tolueenia, tällöin reaktiolämpötila pidetään -5 - 0^o:ssa. Sen jälkeen reaktioseos lämmitetään 55^o:seen ja sitä hämmennetään 15 tuntia tässä lämpötilassa. Tämän jälkeen reaktioseos jäähdytetään 0^o:seen ja se kaadetaan, samalla hämmentäen, liuokseen, jossa on 680 g ammoniumkloridia 2000 ml:ssa jäävettä. Orgaaninen faasi erotetaan ja vesipitoinen faasi uutetaan tolueenilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjiössä. Jäännöksenä jäljelle jää 8-bromi-10,11-dimetyyli-dihydrodibents**f**,**f**7oksepin-10-oli öljynä.

Seosta, jossa on 319 g (1 mol) 8-bromi-10,11-dimetyyli-dihydrodibents**f**,**f**7oksepin-10-olia (raakatuote) ja 1,5 g p-tolueenisulfonihappoa, kuumennetaan tislauslaitteistossa 11 mmHg:n paineessa 1 tunti 180^o:n ja 5 tuntia 200^o:n ulkoisessa lämpötilassa, jolloin lohkeaa vettä. Sen jälkeen vaihdetaan tislauksastiaa ja jäljellä oleva 2-bromi-10,11-dimetyyli-dibents**f**,**f**7oksepiini tislataan suurtyhjiössä, kieh.p. 142-148^o/0,01 torria. Kirkkaan keltainen tisle liuotetaan 300 ml:aan asetonitriiliä ja liuos jäähdytetään 0^o:seen, jolloin tuote kiteytyy, sul.p. 117-119^o.

Seosta, jossa on 30,1 g (0,1 mol) 2-bromi-10,11-dimetyyli-dibents**f**,**f**7oksepiinia, 10,7 g (0,12 mol) kupari-I-syanidia ja 15 ml dimetyyliformamidia, kuumennetaan 3 tuntia, samalla hämmentäen, hauteen lämpötila 200^o. Sen jälkeen reaktioseos jäähdytetään 40^o:seen ja sitä hämmennetään voimakkaasti 2 tuntia 200 ml:n kanssa 50%:sta vesipitoista etyleenidiamiiniliuosta ja 200 ml:n kanssa metyleenikloridia. Sen jälkeen orgaaninen faasi erotetaan ja vesipitoinen faasi uutetaan vielä kaksi kertaa 100 ml:lla metyleenikloridia. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Jäännös 2-syano-10,11-dimetyyli-dibents**f**,**f**7-

oksepiini uudelleenkiteytetään heksaanista ja se sulaa 112-114⁰:ssa.

24,7 g (0,1 mol) 2-syano-10,11-dimetyyli-dibents[6,f]oksepiinia liuotetaan 525 ml:aan hiilitetrakloridia ja tähän liuokseen lisätään 35,6 g (0,2 mol) N-bromisukkinimidiä. Seos kuumennetaan, samalla hämmentäen, kiehumispisteeseen tyypiatmosfäärissä UV-lampun valossa. Seosta pidetään kiehumispisteessä niin kauan, kunnes kaikki N-bromisukkinimidi, joka on astian pohjalla, on muuttunut liuoksessa kelluvaksi sukkinimidiksi, kestää noin 5 minuuttia. Sen jälkeen reaktioseos jäähdytetään 20⁰:seen ja sukkinimidi erotetaan suodattamalla. Suodos pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjiössä. Jäähdytettäessä kiteytyy 2-syano-10,11-bis-bromimetyyli-dibents[6,f]oksepiini, jonka sul.p. on 176-178⁰.

Esimerkki 4

Liuokseen, jossa on 16,7 g (0,05 mol) 5-syano-1,3-dihydro-2H-dibentso[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pyrroli-2-propanolia, (valmistettu esimerkin 2d) mukaisesti) 50 ml:ssa absoluuttista pyridiiniä, lisätään tipoittein 15 minuutin kuluessa, samalla hämmentäen, 12,2 g (0,075 mol) oktanoyylikloridia, tällöin lämpötila pidetään 0-5⁰:n välillä. Sen jälkeen jatketaan hämmentämistä 20 tuntia huoneenlämpötilassa. Tämän jälkeen kaadetaan reaktioseos jääveteen ja uuteaan eetterillä. Orgaaninen faasi erotetaan, pestään vedellä ja natriumsulfaatilla kuivaamisen jälkeen haihdutetaan. Öljymäinen jäännös 2-(3-oktanoyylioksi-propyyli)-5-syano-2,3-dihydro-1H-dibentso[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pyrroli kuumennetaan suurtyhjiössä 90⁰:ssa 0,01 torrissa vakiopainoon.

21,4 g raakaemästä liuotetaan 150 ml:aan asetonia ja siihen lisätään liuos, jossa on 4,2 g (0,047 mol) vedetöntä oksaalihappoa 22 ml:ssa absoluuttista etanolia, jolloin 2-(3-oktanoyylioksi-propyyli)-5-syano-2,3-dihydro-1H-dibentso[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pyrroli-oksaalaatti kiteytyy, se sulaa absoluuttisesta etanolista uudelleenkiteytämisen jälkeen 188-189⁰:ssa.

Esimerkki 5

Esimerkin 4 mukaisesti käyttäen vastaavia lähtöaineita voidaan valmistaa:

16,7 g:sta (0,05 mol) 5-syano-1,3-dihydro-2H-dibentso[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pyrroli-2-propanolia 50 ml:ssa absoluuttista pyridiiniä ja 5,9 g:sta (0,075 mol) asetyylikloridia 2-(3-asetoksi-propyyli)-5-syano-2,3-dihydro-1H-dibentso[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pyrrolia, sul.p. 101-105⁰ (asetonitriilistä); hydrokloridin sul.p. 180-183⁰ hajoten

(abs. etanolista).

Esimerkki 6

Seosta, jossa on 19,7 g (0,05 mol) 5-bromi-2-(syklopentyyli-metyyli)-2,3-dihydro-1H-dibentso[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pyrroliä, 10,7 g (0,12 mol) kapari-I-syanidia 20 ml:ssa dimetyyliformamidia, kuumentetaan typpiatmosfäärissä 22 tuntia 180⁰:ssa, samalla hämmen-tään. Sen jälkeen jäähdytetään seos 30⁰:seen, laimennetaan 100 ml:lla metyleenikloridia ja lisätään 50 ml 50%:sta vesipitoista etylee-nidiamiiniliuosta. Orgaaninen faasi erotetaan, pestään vedellä ja natriumsulfaatilla kuivaamisen jälkeen haihdutetaan. Kiteinen jään-nös 5-syano-2-(syklopentyylimetyyli)-2,3-dihydro-1H-dibentso[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pyrroli sulaa asetonitriilistä uudelleenkiteyt-tä-misen jälkeen 97-100⁰:ssa

Metaanisulfonaatiksi muutettaessa liuotetaan 10 g (0,03 mol) emästä 50 ml:aan asetonia ja tähän liuokseen lisätään, samalla häm-mentään, 2,88 g (0,03 mol) metaanisulfonihappoa, jolloin 5-syano-2-(syklopentyylimetyyli)-2,3-dihydro-1H-dibentso[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pyrroli-metaanisulfonaatti, jonka sul.p. on 162-168⁰, kiteytyy ulos.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavalla tavalla: 47,5 g (0,1 mol) 2-bromo-10,11-bis-bromimetyylidibentso[6,7]tiepiinia liuotetaan 250 ml:aan absoluuttista bentseeniä ja tunnin kuluessa 40⁰:ssa lisä-tään tipoittain liuokseen, jossa on 49,5 g (0,5 mol) (aminometyyli)-syklopentaania 500 ml:ssa metanolia. Reaktioseosta hämmennetään vielä kaksi tuntia 50⁰:ssa ja sen jälkeen tislataan liuotin pois. Jäännökseen lisätään vettä ja uutetaan saatu suspensio eetterillä. Orgaaninen faasi erotetaan, pestään vedellä, kuivataan kaliumkarbo-naatilla ja haihdutetaan. Jäähdytettäessä kiteytyy 2-(syklopentyyli-metyyli)-5-bromo-2,3-dihydro-1H-dibentso[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]-pyrroli.

Esimerkki 7

Tabletit, jotka sisältävät 0,002 g 2-metyyli-5-syano-2,3-dihyd-ro-1H-dibentso[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pyrrolin metaanisulfonihapposuolaa, valmistetaan seuraavasti:

Koostumus (10000 tablettia:

2-metyyli-5-syano-2,3-dihydro-1H-dibentso-	
$\overline{2},3:6,7$ tiepino $\overline{4},5-c$ pyrrolin metaanisulfonihapposuolaa	20,00 g
laktoosia	250,80 g
perunatärkkelystä	434,70 g
steariinihappoa	10,00 g
talkkia	250,00 g
magnesiumstearaattia	2,50 g
kolloidista piidioksidia	32,00 g
etanolia	q.s.

Seos, jossa on 2-metyyli-5-syano-2,3-dihydro-1H-dibentso $\overline{2},3:6,7$ -tiepino $\overline{4},5-c$ pyrrolin metaanisulfonihapposuola, laktoosi ja 194,70 g perunatärkkelystä, kostutetaan steariinihapon etanolisella liuoksella ja granuloidaan siivilän läpi. Kuivaamisen jälkeen siihen sekoitetaan loput perunatärkkelyksestä, talkki, magnesiumstearaatti ja kolloidinen piidioksidi ja seos puristetaan tableteiksi, joista jokainen painaa 0,1 g, ja jotka haluttaessa voidaan varustaa murtourilla, annostuksen hienompijakoisuutta varten.

Esimerkki 8

Rakeet, jotka sisältävät 0,0005 g 2-etyyli-5-syano-2,3-dihydro-1H-dibentso $\overline{2},3:6,7$ tiepino $\overline{4},5-c$ pyrrolin metaanisulfonihapposuolaa, valmistetaan seuraavasti:

Koostumus (10000 rautta):

2-etyyli-5-syano-2,3-dihydro-1H-	
dibentso $\overline{2},3:6,7$ tiepino $\overline{4},5-c$ pyrrolin metaani-	
sulfonihapposuolaa	5,00 g
laktoosia	180,00 g
steariinihappoa	10,00 g
kolloidista piidioksidia	60,00 g
talkkia	180,00 g
perunatärkkelystä	20,00 g
magnesiumstearaattia	2,50 g
sakkaroosia (kit.)	524,78 g
sellakkaa	6,00 g
arabikumia	10,00 g
väriainetta	0,22 g

titaanidioksidia	1,50 g
etanolia	q.s.

2-etyyli-5-syano-2,3-dihydro-1H-dibentso $\overline{2,3:6,7}$ tiepino $\overline{4,5-c}$ pyrrolin metaanisulfonaatista, laktoosista ja steariinihapon etanolisesta liuoksesta valmistetaan granulaatti, joka kuivaamisen jälkeen sekoitetaan kolloidisen piidioksidin, talkin, perunatärkkelyksen ja magnesiumstearaatin kanssa ja puristetaan raeytimiksi. Sen jälkeen nämä päällystetään sakkaroosista, sellakasta, arabikumista, väriaineesta ja titaanidioksidista valmistetulla väkevöidyllä siirapilla ja kuivataan. Saadaan rakeita, joista jokainen painaa 0,100 g.

Esimerkki 9

Kapselit, jotka sisältävät 0,002 g 2-(syklopentyyylimetyyli)-5-syano-2,3-dihydro-1H-dibentso $\overline{2,3:6,7}$ tiepino $\overline{4,5-c}$ pyrrolin metaanisulfonihapposuolaa, valmistetaan seuraavasti:

Koostumus (1000 kapselia):

2-(syklopentyyylimetyyli)-5-syano-2,3-dihydro-1H-dibentso $\overline{2,3:6,7}$ tiepino $\overline{4,5-c}$ pyrrolin metaanisulfonihapposuolaa	2,0 g
laktoosia	253,0 g
liivatetta	2,0 g
maissitärkkelystä	10,0 g
talkkia	15,0 g
vettä	q.s.

2-(syklopentyyylimetyyli)-5-syano-2,3-dihydro-1H-dibentso $\overline{2,3:6,7}$ tiepino $\overline{4,5-c}$ pyrrolin metaanisulfonihapposuolaa sekoitetaan laktoosin kanssa, seos kostutetaan tasaisesti vesipitoisella liivateliuoksella ja granuloidaan sopivan siivilän läpi (esim. siivilän, jolla on harvempi silmukan koko 1,2-1,5 mm). Granulaatti sekoitetaan kuivatun maissitärkkelyksen ja talkin kanssa ja täytetään tasaisesti kovaliiivatekapseleihin (koko 1).

Esimerkki 10

Vesipitoinen injektiooliuos, joka sisältää 0,001 g/ml 2-(syklopentyyylimetyyli)-5-syano-2,3-dihydro-1H-dibentso $\overline{2,3:6,7}$ tiepino $\overline{4,5-c}$ pyrrolin metaanisulfonihapposuolaa, valmistetaan seuraavasti:

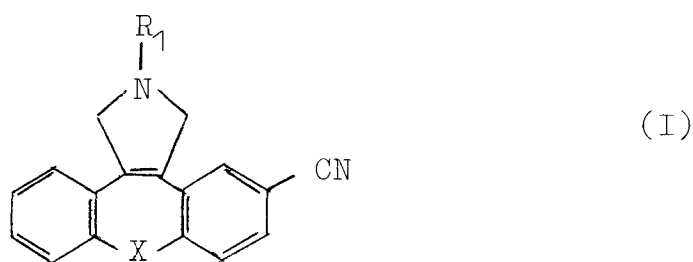
Koostumus (1000 ampullia):

2-(syklopentyyylimettyyli)-5-syano-2,3-dihydro-1H-dibentso[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pyrrolin metaani-sulfonihapposuolaa	1,00 g
vettä	q.s.

Liuoksella, jossa on 2-(syklopentyyylimettyyli)-5-syano-2,3-dihydro-1H-dibentso[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pyrrolin metaanisulfonihapposuolaa 1000 ml:ssa vettä, täytetään ampullit ja ne steriloidaan. Ampulli sisältää aktiiviaineen 0,1%:na liuoksena.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä atsatetrasyklisten karbonitriilien valmistamiseksi, joiden kaava on

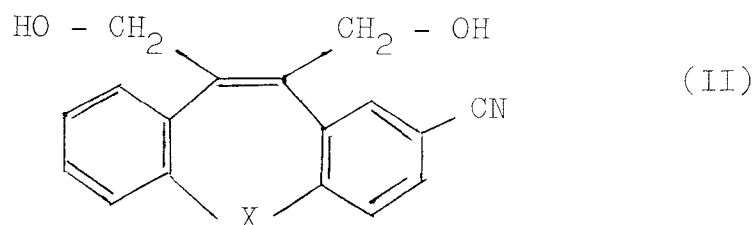


jossa R_1 on vety, alempialkyyli, sykloalkyylialempialkyyli, alempi-alkenyyli, vapaa eetteröity tai esteröity hydroksialempialkyyli, ja X tarkoittaa epoksia, epitetia, metyleeniä tai kaksiarvoista tähdettä, jonka osakaava on

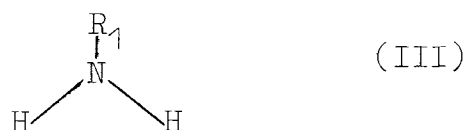


jossa R_2 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, sekä tällaisten yhdisteiden suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) dimetanolin, jonka kaava on

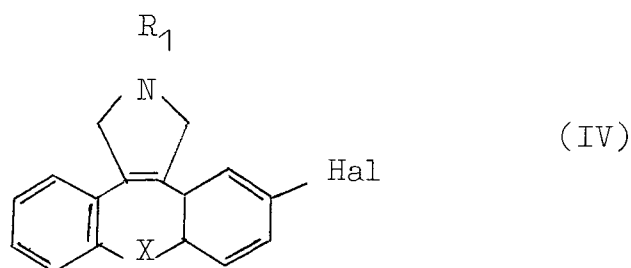


reaktiokykyinen diesteri, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



tai,

b) yhdiste, jonka kaava on



jossa Hal tarkoittaa halogeeniatomia, saatetaan reagoimaan syanidiyhdisteen kanssa, ja menetelmän mukaisesti saatu kaavan I mukainen yhdiste haluttaessa muutetaan toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, ja/tai menetelmän mukaisesti saatu suola haluttaessa muutetaan vapaaksi yhdisteeksi, tai toiseksi suolaksi tai menetelmän mukaisesti saatu vapaa yhdiste muutetaan suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähdetään menetelmän missä tahansa vaiheessa välituotteen saadusta yhdisteestä ja suoritetaan puuttuvat menetelmän vaiheet, tai menetelmä keskeytetään missä tahansa vaiheessa.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaine muodostetaan reaktio-olosuhteissa tai reaktiokomponentti on mahdollisesti suolansa muodossa.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksessa 1 annetun kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, sykloalkyylialempialkyyliä, jossa on 4-8 hiiliatomia, alempi-alkenyylä, hydroksialempialkyyliä, alempialkoksialempialkyyliä tai alkanoyylioksialempialkyyliä ja X tarkoittaa epoksia, epitioa, metyleeniä tai kaksiarvoista tähdettä, jonka osakaava Ia on



jossa R_2 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia, ja niiden suoloja.

5. Jonkin patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksessa 1 annetun kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, sykloalkyylialempialkyyliä, jossa on 4-8 hiiliatomia, alempialkenyyliä tai hydroksialempialkyyliä, X tarkoittaa epoksia tai epitioa, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

6. Jonkin patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksessa 1 annetun kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 tarkoittaa vetyä, metyyliä, etyyliä, propyyliä, syklopentyyliä tai 3-hydroksipropyyliä, ja X tarkoittaa epoksia tai epitioa, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

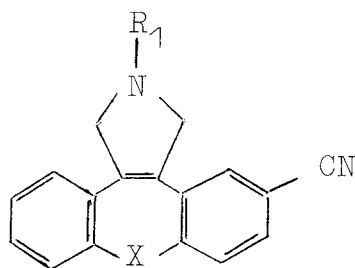
7. Jonkin patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että valmistetaan 2-metyyli-5-syano-2,3-dihydro-1H-dibentso[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pyrroliä ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

8. Jonkin patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että valmistetaan 2-(syklopentyyliämetyyli)-5-syano-2,3-dihydro-1H-dibentso[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pyrroliä ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

9. Jonkin patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että valmistetaan 5-syano-1,3-dihydro-2H-dibentso[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pyrroli-2-propanolia ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av azatetracykliska karbonitriler med formeln I



(I)

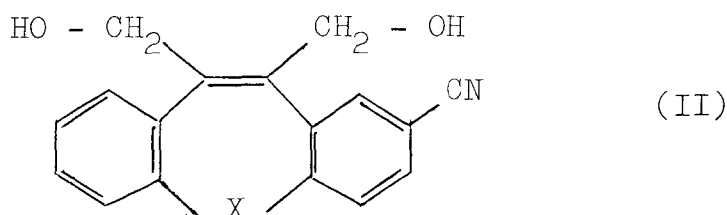
i vilken R_1 är väte, lågalkyl, cykloalkyllågalkyl, lågalkenyl, fri, företrad eller förestrad hydroksilågalkyl, och X betecknar epoxi,

metylen eller en tvåvärd rest med delformeln



i vilken R_2 betecknar väte eller lågalkyl, samt salter av dylika föreningar, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en reaktionsduglig diester av en dimetanol med formeln

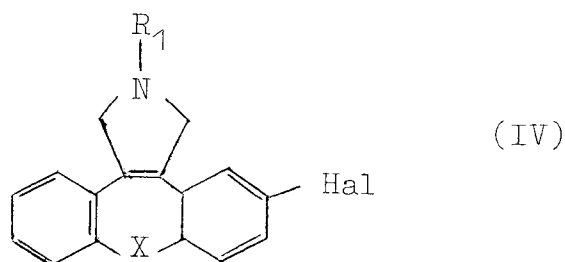


omsättes med en förening med formeln



eller

b) en förening med formeln



i vilken Hal betecknar en halogenatom, omsättes med en cyanidförening, och om så önskas, överföres en enligt förfarandet erhållen förening med formeln I i en annan förening med formeln I, och/eller, om så önskas, överföres ett enligt förfarandet erhållt salt i den fria föreningen eller i ett annat salt, eller en enligt förfarandet erhållen fri förening överföres i ett salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man utgår en i ett godtyckligt förfarandesteg såsom mellanprodukt erhållen förening och utför de felande förfarandestegen, eller förfarandet avbrytes i ett godtyckligt steg.

3. Förfarande enligt patentkraven 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att ett utgångsämne bildas under reaktionsbetingelserna eller en reaktionskomponent eventuellt är i form av ett salt.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer föreningar med formeln I enligt patentkravet 1, i vilken R_1 betecknar väte, lågalkyl, cykloalkyllågalkyl med 4-8 kolatomer, lågalkenyl, hydroxilågalkyl, lågalkoxilågalkyl eller alkanoyloxilågalkyl och X betecknar epoxi, epitio, metylen eller en tvåvärd rest med delformeln



i vilken R_2 betecknar väte eller lågalkyl med högst 4 kolatomer, samt deras salter.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer föreningar med formeln I enligt patentkravet 1, i vilken R_1 betecknar väte, lågalkyl, cykloalkyllågalkyl med 4-8 kolatomer, lågalkenyl eller hydroxilågalkyl, X betecknar epoxi eller epitio, samt deras farmaceutiskt acceptabla salter.

6. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer föreningar med formeln I enligt patentkravet 1, i vilken R_1 betecknar väte, metyl, etyl, propyl, cyklopentylmetyl eller 3-hydroxipropyl, och X betecknar epoxi eller epitio, samt deras farmaceutiskt acceptabla salter.

7. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 2-metyl-5-cyano-2,3-dihydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pyrrol samt dess farmaceutiskt acceptabla salter.

8. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 2-(cyklopentylmetyl)-5-cyano-2,3-dihydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pyrrol samt dess farmaceutiskt acceptabla salter.

9. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 5-cyano-1,3-dihydro-2H-dibenzo[2,3:6,7]tiepino[4,5-c]pyrrol-2-propanol samt dess farmaceutiskt acceptabla salter.