

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 751622 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 751622

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **02.06.1975**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **02.06.1975**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **04.12.1975**

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

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

03.06.1974 US 475474

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Ciba-Geigy AG, Klybeckstrasse 141, 4002 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Gschwend, Heinz Werner, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(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

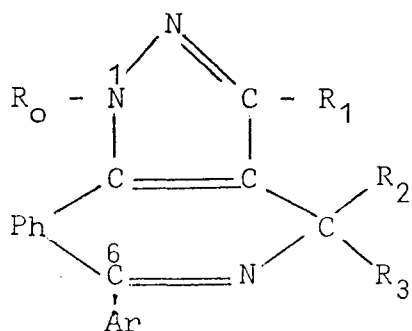
Menetelmiä pyratsolo-bentsaseptiinien valmistamiseksi

Förfaranden för framställning av pyrazolo-bensazepiner

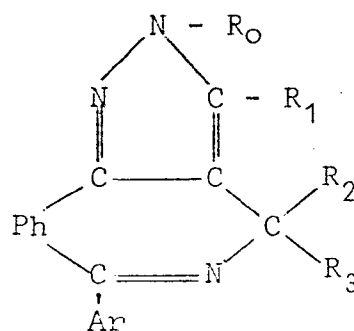
25

Menetelmiä pyratsolo-bentsatsepiinien valmistamiseksi -
Förfaranden för framställning av pyrazolo-benzazepiner

Tämä keksintö koskee menetelmää 6-aryyli-1,4-dihydro- tai -2,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2) bentsatsepiinien valmistamiseksi, joilla on tautomeeriset kaavat



I



II

jossa Ph tarkoittaa 1,2-fenyleenitähdettä, Ar monosyklistä karbo-
syklistä aryyliä, R_O vetyä, alempialkyyliä, (hydroksi,
alempialkoksi tai Am) -C_mH_{2m}, Ar-C_nH_{2n}, alempialkanoyyliä, alempi-
alkoksikarbonyyliä, AmCO, AmCS tai syaania, jolloin Am tarkoittaa
aminoryhmää, m kokonaislukua 1-7, n kokonaislukua 0-7, kumpikin
symboleista R₁ ja R₂ vetyä tai alempialkyyliä, ja R₃ vetyä, alempi-
alkyyliä, hydroksia tai alempialkanoyyliä, tai niiden N-oksi-

dien tai suolojen, erityisesti tällaisten yhdisteiden terapeut-
tisesti käyttökelpoisten happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

1,2-fenyleenitähde Ph, mutta myös aryyliitähde Ar, on subs-
tituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla, mieluummin
yhdellä tai kahdella samanlaisella tai erilaisella substituenttil-
la, joka on alempialkyyli, esim. metyyli, etyyli, n- tai i-propyy-
li tai -butyyli, eetteröidyillä tai esteröidyillä hydroksilla, kuten
alempialkoksilla, esim. metoksilla, etoksilla, n- tai i-propoksil-
la tai -butoksilla, tai halogeenilla, esim. fluorilla, kloorilla,
tai bromilla tai trifluorimetyylillä.

Sanonta "alempi" tarkoittaa edellä ja järempänä mainituissa
orgaanisissa tähteissä tai yhdisteissä erityisesti sellaisia, joissa
on enintään 7, mieluummin enintään 4 hiiliatomeja.

Edullisia 1,2-fenyleenitähkeitä Ph ovat 1,2-fenyleeni, (alem-
pialkyyli)-1,2-fenyleeni, (alempialkoksi)-1,2-fenyleeni, (halogeeni)
1,2-fenyleeni tai (trifluorimetyyli)-1,2-fenyleeni. Aryyliitähkeis-
tä Ar pidetään parhaimpana fenyyli, (alempialkyyli)-fenyyli,
(alempialkoksi)-fenyyli, (mono- tai di-halogeeni)-fenyyli tai
(trifluorimetyyli)-fenyyli.

Symboli R_0 tarkoittaa mieluummin vetyä, alempialkyyliä tai
 $Ar-C_nH_{2n}$ jossa n tarkoittaa kokonaislukua 0-7, erityisesti 1-4.
Se voi myös tarkoittaa (hydroksi, alempialkoksi tai Am)- C_mH_{2m} ,
jolloin m tarkoittaa kokonaislukua 1-7 ja Am avonaista tai sykli-
stä aminoryhmää esim. amina, mono- tai di-alempialkyyliamina,
alempialkyleeniamina tai mono-atsa, mono-oksa- tai mono-tia-alem-
pialkyleeniamina, jossa ylimääräinen typpi- tai happiatomi tai
rikkiatomi on erotettu vähintään kahdella hiiliatomilla aminoty-
piatomista. Tällaisia aminoryhmiä ovat amino, mono- tai di-(me-
tyyli, etyyli, n- tai i-propyyli tai -butyyli)-amino; pyrrolidi-
ni, piperidini tai heksametyleeniamino; piperatsini, 4-(alempial-
kyyli, esim. metyyli tai etyyli)-piperatsini; morfoliini tai tio-
morfoliini. Edullisia aminoryhmiä Am ovat mono- tai di-alempi-
alkyyliamino, pyrrolidini, piperidini, 4-(alempialkyyli)-piperat-
sini tai morfoliini. Muita ryhmiä R_0 ovat alempialkanoyyli, esim.
formyyli, asetyyli, propionyyli tai pivalyyli, alempialkoksikar-
bonyyli, metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, n- tai i-propoksi-
karbonyyli tai -butoksikarbonyyli ja AmCO tai AmCS, jossa Am
tarkoittaa samaa kuin edellä.

Symbolit R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat mieluummin vetyatomeja,

mutta myös alempialkyyliä, ennenkaikkea metyyliä ja R_3 myös hydroksia tai alempialkanyylioksia, esim. asetoksia, propionyylioksia tai pivalyylioksia.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, esim. imipramiinityyppiä oleva antidepressiivinen vaikutus ja erityisesti pitkäaikainen tuskaa lievittävä vaikutus. Nämä farmakologiset ominaisuudet voidaan osoittaa eläinkokeilla käyttäen koe-eläiminä mieluummin imettäväisiä, kuten hiiriä, rotia tai apinoita. Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan antaa eläimille enteraalisesti, esim. oraalisesti, tai parenteraalisesti, esim. subkutaanisesti tai intraperitoneaalisesti, esim. vesipitoisten liuosten muodossa tai tärkkelystä sisältävien suspensioiden muodossa. Käytetty annos voi olla noin 0,1-300 mg/kg/päivä, mieluummin noin 1-100 mg/kg/päivä tai erityisesti noin 2-20 mg/kg/päivä. Antidepressiiviset vaikutukset voidaan määrittää esim. amfetamiini-vuorovaikutuskokeessa (P. Carlton, Psychopharmacologia, 1961, Vol. II, s. 364) albinokoirasrotissa. Tässä kokeessa annetaan koe-eläimille 30 sekunnin väliajoin sähköisku häkin pohjariitilän kautta. Eläimet voivat väistää tätä sähköimpulssia painamalla kosketinta. Rotat koulutetaan painamaan kosketinta joka 30. sekunti ennen sähköpurkausta. Annostettaessa amfetamiinin intraperitoneaalisesti 0,25 mg/kg/päivä amfetamiinia on eläinten kyky käyttää kosketinta iskun välttämiseksi koejakson tai noin 4-5 tunnin aikana hieman suurempi kuin sellaisten eläinten, joille on annettu vain keittosuolaa (Placebo). Jos eläimille annetaan keksinnön mukaisia yhdisteitä (tai imipramiinia kontrollitarkoituksiin) edellä mainituissa annoksissa, mieluummin 5 tai 10 mg/kg/päivä intraperitoneaalisesti ja 45 minuuttia myöhemmin amfetamiinia, on niiden kyky väistää sähköisku suurin verrattuna niihin eläimiin joille on annettu a) vain keittosuolaa, b) keittosuolaa ja amfetamiinia ja c) keksinnön mukaisia yhdisteitä ja keittosuolaa.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on kuitenkin ensisijaisesti tuskaa lievittävä vaikutus rottiin tai pääkalloapinoihin (Squirrel-monkeys), mieluummin annostettaessa noin 2-20 mg/kg/päivä. Ne vähentävät vastaavasti sellaista pelkoa tai tuskaa, joka liittyy psykologiseen konfliktiin. Tämä konfliktitilanne aikaansaadaan samanaikaisesti palkitsemalla antamalla ruokaa vastaavasti rankaisemalla sähköshokilla joka kerta kun eläin painaa kosketinta,

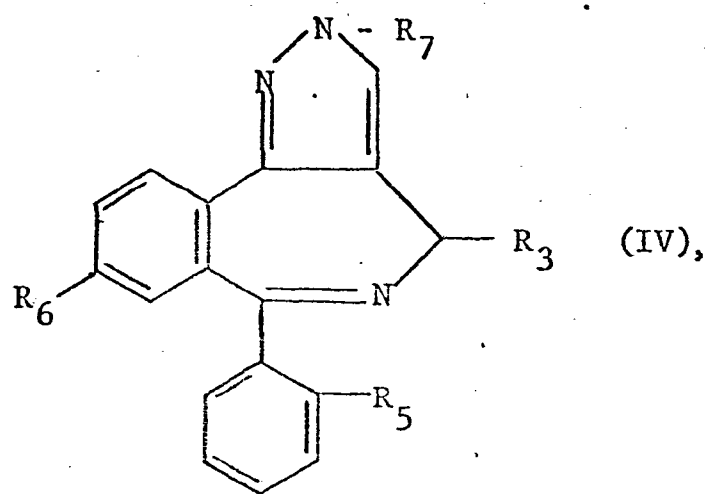
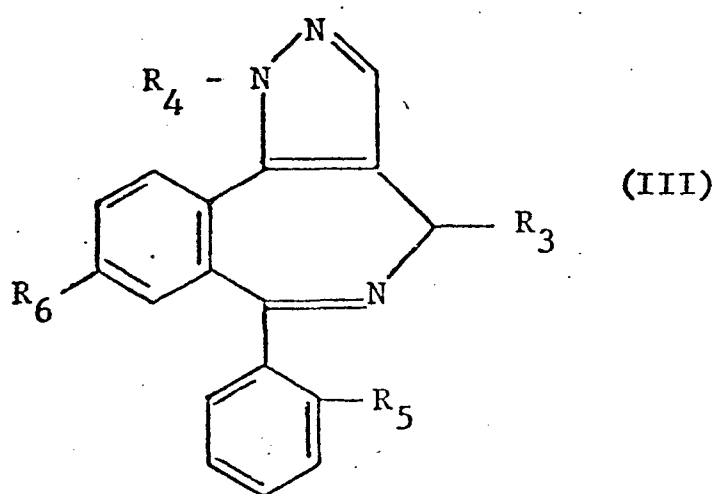
jotka painamiset tapahtuvat karakteristisesti eroavan ääniärsykkeeseen esiintyessä. Tällöin menetellään esim. seuraavalla tavalla: ensin oppivat rotat painamaan kosketinta maitoannoksen saamiseksi. Maito annetaan keskimäärin kerran kahdessa minuutissa. Tämän ohjelman päätyttyä, joka kestää 15 minuuttia, annetaan ääniärsykeen vaikuttaa 3 minuuttia eläimiin. Tämä ärsyke antaa merkin että siirytään vaihtelevasta maidon annostusohjelmasta vastaavaan jatkuvaan (continuous reinforcement: CRF). CRF-ohjelman aikana annetaan eläimille kunkin kosketinpainamisen yhteydessä sekä maitoannos että myös sähköisku käpälään. Tässä aikavälissä jossa maidon antamiseen liittyy isku, aikaansaa ääniärsyke sen että kosketinta jää painamatta. Jos nyt keksinnön mukaisena karakteristisena yhdisteenä annetaan 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1-metyyli-1,4-dihydropyratsolo(4,3-d)(2) bentsatsepiinia tai sen suolaa noin 5 mg/kg/päivä:n annoksena intraperitoneaalisesti rotille tai oraalisesti pääkalloapinoille alkavat eläinten reaktiot (koskettimen painamiset) uudestaan. Tämä tarkoittaa sitä että koe-eläimet tehoaineen vaikutuksen alaisina kärsivät useita sähköiskuja lisäruoka-annoksen saamiseksi. Vastaavasfi ovat keksinnön mukaiset yhdisteet arvokkaita antidepressiivisina aineina ja myös aineina tuskatilojen torjumiseksi. Uusia yhdisteitä voidaan myös käyttää välituotteina muiden arvokkaiden, erityisesti farmakologisesti tehokkaiden yhdisteiden valmistamiseksi.

Edullisia yhdisteitä ovat sellaiset kaavan I ja II mukaiset yhdisteet, joissa Ph on 1,2-fenyleeni, (alempialkyyli)-1,2-fenyleeni, (alempialkoksi)-1,2-fenyleeni, (halogeeni)-1,2-fenyleeni tai (trifluorimetyyli)-1,2-fenyleeni, Ar on H-Ph, R₀ on vety, alempialkyyli, (hydroksi, alempialkoksi tai Am)-C_mH_{2m}, Ar-C_nH_{2n}, alempialkanoyyli, alempialkoksikarbonyyli, AmCO tai AmCS, jolloin Am tarkoittaa aminoa, mono- tai di-alempialkyyliaminoa, tai alkyleeniaminoa, jossa on 5-7 rengasjäsentä, m kokonaislukua 2-4 ja n kokonaislukua 0-4, kumpikin tähteistä R₁ ja R₂ vetyä tai alempialkyyliä ja R₃ vetyä, alempialkyyliä, hydroksia tai alempialkanoyylioksia, niiden N-oksidit tai terapeuttisesti käyttökelpoiset happoadditiosuolat.

Muita edullisia yhdisteitä ovat sellaiset kaavan I ja II mukaiset yhdisteet, joissa Ph on 1,2-fenyleeni, (alkyyli)-1,2-fenyleeni tai (halogeeni)-1,2-fenyleeni, Ar on H-Ph, R₀ kaavan I ja II mukaisissa yhdisteissä vety, alkyyli, 2-tai 3-(hydroksi tai

dialkyyliamino)-(etyyli-tai propyyli) tai H-Ph-metyyli, R_0 kaavan II mukaisissa yhdisteissä myös alkanoyyli, alkoksikarbonyyli, mono- tai dialkyyli-karbamoyyli, mono- tai dialkyyli-tiokarbamoyyli, kumpikin tähteistä R_1 ja R_2 vety tai metyyli ja R_3 vety tai hydroksi, jolloin alkyyli, alkanoyyli tai alkoksi sisältää enintään 4 hiiliatomia, sekä niiden 5-N-oksidit tai terapeuttisesti käyttökelpoiset happoadditiosuolat.

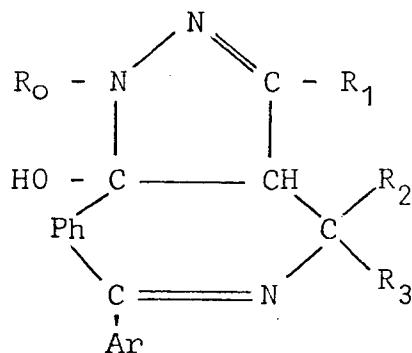
Erityisesti maininnanarvoisia ovat kaavojen III ja IV mukaiset yhdisteet



jossa R_3 tarkoittaa vetyä tai hydroksia, R_4 vetyä tai enintään 4 hiiliatomia sisältävää alkyyliä, esim. metyyliä, etyyliä, n- tai i-propyyliä, n-, i- tai t-butyylia, 2- tai 3-(hydroksi, dime-tyyliamino tai dietyyliamino)-(etyyli tai propyyli) tai bentsyyliä, kumpikin tähteistä R_5 ja R_6 vetyä, metyyliä, fluoria tai klooria ja R_7 samaa kuin R_4 tai formyylia, asetyyliä (metoksia tai etoksi)-karbonyyliä, mono- tai dimetyyli-karbamoyyliä tai -tiokarbamoyyliä, mono- tai dietyyli-karbamoyyliä tai -tiokarbamoyyliä, tai niiden terapeuttisesti käyttökelpoiset happoadditiosuolat.

Keksinnön mukaiset yhdisteet valmistetaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä esim. siten, että

a) yhdisteet, joiden kaava on



V

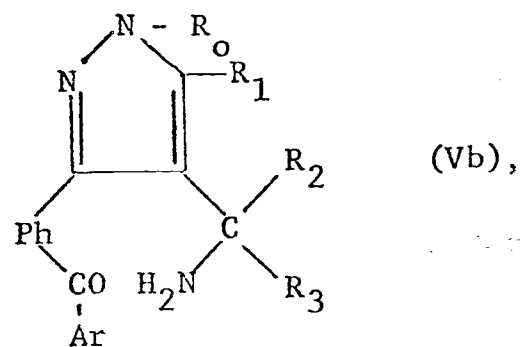
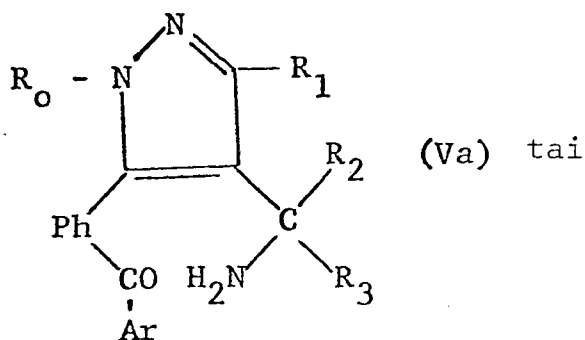
dehydratisoidaan ja saatu yhdiste haluttaessa muutetaan joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi.

Dehydratisointi suoritetaan mieluummin pyrolysoimalla kohtuullisesti korotetussa lämpötilassa, esim. huoneen lämpötilan ja lähtöaineen sulamispisteen välillä, mieluummin noin 50-150°C:ssa.

Dehydratisointi tapahtuu helpommin jos käytetään happamia aineita, mieluummin mineraalihappoa, kuten halogeenivety-, rikki- tai fosforihappoa, joka yksifaasisessa tai monifaasisessa väliaineessa, kuten vesipitoisessa väliaineessa mainittuja happoja varten ja veden kanssa sekoittumattomissa orgaanisissa liuottimissa lähtöaineita varten.

Toinen menetelmä kaavan I ja II mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi käsittää sen, että

b) yhdisteet, joiden kaavat ovat



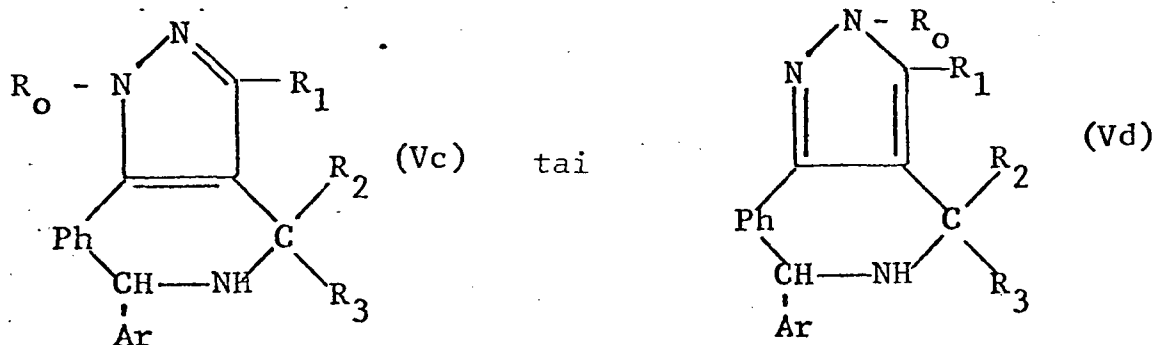
jossa R_3 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, ja muut symbolit samaa kuin edellä, rengassuljetaan ja saatu yhdiste haluttaessa muutetaan joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi.

Renkaan sulkeminen suoritetaan mieluummin neutraaleissa tai heikosti emäksisissä olosuhteissa, esim. jo edellä mainituissa, veden kanssa sekoittumattomissa orgaanisissa liuottimissa kaavojen Va tai Vb mukaisia lähtöaineita varten, ja ammoniakkin tai muiden typpiemästen, kuten pyridiinin, mono-, di- tai tri-alempialkyyli-

amiinien tai -pyridiinien läsnäollessa, tai ilman niitä huoneen lämpötilassa tai enintään 100°C:n lämpötilassa.

Vielä eräs menetelmä kaavojen I ja II mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi käsittää sen, että

c) yhdisteet, joiden kaavat ovat



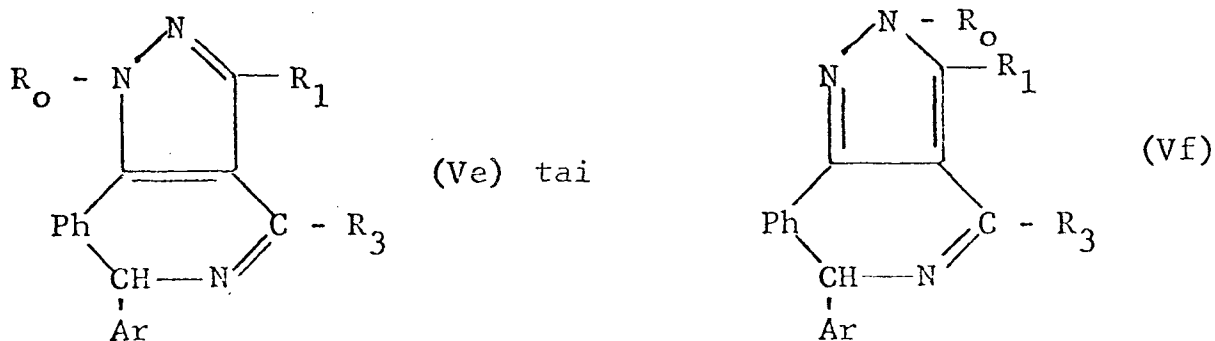
hapetetaan ja kaavan I tai II mukainen yhdiste eristetään, ja saatu tuote haluttaessa muutetaan joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi.

Hapetus suoritetaan mieluummin käsittelemällä raskasmetallihapetusaineella, esim. mangaanidioksidilla tai kromi-trioksidilla, tavallisesti liuottimen läsnäollessa.

Haluttaessa voidaan saatu kaavojen I ja II mukaisten yhdisteiden seos vastaavien isomeeristen yhdisteiden Ve tai Vf kanssa erottaa tavanomaisten menetelmien mukaan, esim. kiteyttämällä tai kromatografoimalla.

Vielä eräs menetelmä kaavojen I ja II mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi käsittää sen, että

d) yhdisteet, joiden kaavat ovat



isomeroidaan ja kaavan I ja II mukainen yhdiste eristetään, ja saatu tuote haluttaessa muutetaan joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi tuotteeksi.

Isomerointi suoritetaan esim. käsittelemällä lähtöainetta vahvalla emäksellä, kuten metallihydroksidilla, esim. alkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksidilla, esim. natriumhydroksi-

dilla, liuottimessa, esim. alempialkanolissa, tai metallialkoholaatilla, esim. alkalimetalli- tai maa-alkalimetalli-alempialkoksidilla, esim. natrium- tai kalium-metoksidilla, -etoksidilla, tai -tert.butoksidilla, liuottimessa, esim. alempialkanolissa, huoneen lämpötilassa tai korotetussa lämpötilassa. Tarvittaessa voidaan lähtöaineiden ja tuotteiden saatu seos erottaa tavallisten menetelmien mukaan, esim. kiteyttämällä tai kromatografoimalla.

Keksinnön mukaisesti saadut yhdisteet voidaan sinänsä tunnettulla tavalla muuttaa toisikseen. Niinpä voidaan saadut yhdisteet, jotka sisältävät vähintään yhden happi- tai typpi-atomiin sidotun vetyatomin, asyloida esim. käyttämällä vastaavien happojen reaktio-kykyisiä funktionaalisia johdannaisia, kuten niiden halogenideja tai anhydridejä, esim. asetyyli- tai propionyylikloridia, muurahaishappo-alempialkyyli-estereitä, karbamoyyli- tai tiokarbamoyyliklorideja; etikkahappoanhydridiä, keteenejä, isosyanaatteja tai isotiosyanaatteja. Lisäksi voidaan saada yhdisteitä, jotka sisältävät N-alempialkoksikarbonyyli- tai N-CO-aminoryhmän, myös käsittelemällä saatua yhdistettä, joka sisältää vähintään yhden typpi-atomiin sidotun vetyatomin, ensin fosgeenilla ja sen jälkeen alempialkanolilla, vast. kaavan $Am-H$ mukaisella yhdisteellä. Lisäksi voidaan yhdisteet, jotka sisältävät typpi-atomin, jossa on vähintään yksi vetyatomi, muuttaa sekundäärisiksi tai tertiäärisiksi amiineiksi alkoholien reaktio-kykyisillä estereillä, mieluummin estereillä, jotka ovat peräisin vahvoista hapoista, esim. halogeenivety-, alifaattisista tai aromaattisista sulfonihapoista, esim. alempialkyyli- tai aralkyyli-klorideilla, -bromideilla tai -jodideilla, alemmilla alkaani- tai bentseenisulfonaateilla, kuten vastaavilla metylaateilla tai tosylaaateilla, tai vastaavilla aldehydeilla tai ketoneilla ja pelkistysaineilla, esim. muurahaishapolla. Saadut yhdisteet, joissa on tertiäärinen aminoryhmä tai N-substituoitu iminoryhmitys, voidaan myös muuttaa N-oksideiksi, esim. käsittelemällä hapetusaineilla, kuten vetyperoksidilla, alifaattisilla tai aromaattisilla perkarbonihapoilla, esim. peretikkahapolla tai perbentsoehapolla.

Lopuksi voidaan saatu emäs muuttaa vastaavaksi happoadditio-suolaksi, mieluummin hapolla tai anionivaihtajalla, tai saatu suola voidaan muuttaa vastaavaksi vapaaksi emäkseksi, esim. emäksellä, kuten metallihydroksideilla, emäksisillä suoloilla, ammoniakilla, amiineilla tai kationivaihtajilla, esim. alkalimetallihydroksideilla tai -karbonaateilla.

Mainitut happoadditiosuolat ovat mieluummin sellaisia, jotka ovat peräisin epäorgaanisista hapoista, esim. halogeenivetyhaposta, kuten suola-, bromivety-, rikki-, fosfori-, typpi- tai perkloori-haposta, tai orgaanisista hapoista, kuten alifaattisista tai aromaattisista karboni- tai sulfonihapoista, esim. muurahais-, etikka-, propioni-, meripihka-, glykoli-, maito-, omena-, viini-, sitruuna-, maleiini-, hydroksimaleiini-, palorypäle-, fenyylietikka-, bentsoe-, 4-aminobentsoe-, antraniili-, 4-hydroksibentsoe-, salisyyli-, 4-aminosalisyyli-, pamoe-, nikotiini-, metaanisulfony-, etaanisulfony-, hydroksietaanisulfony-, etyleenisulfony-, halogeenibentseenisulfony-, tolueenisulfony-, naftaliinisulfony-, sulfanyyli- tai sykloheksyyli-sulfamiinihaposta, sekä askorbiinihaposta.

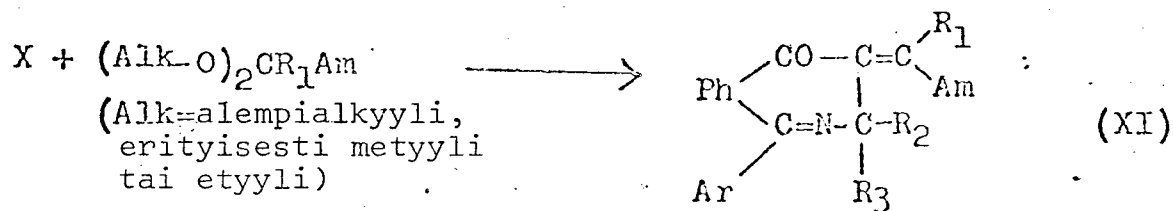
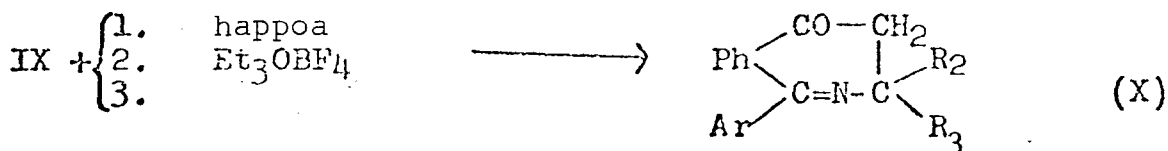
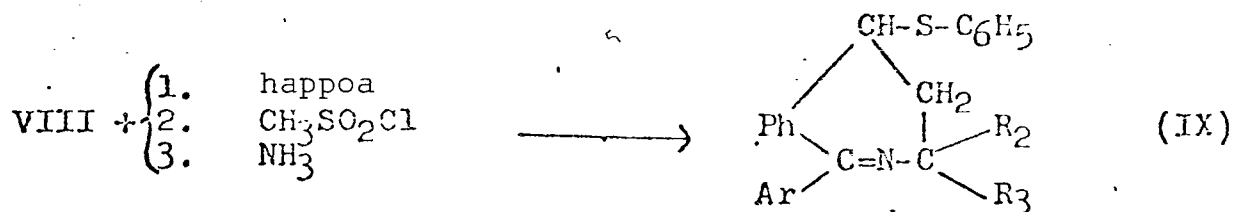
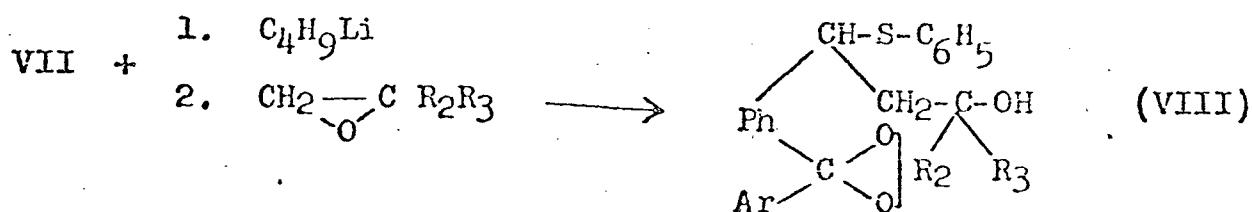
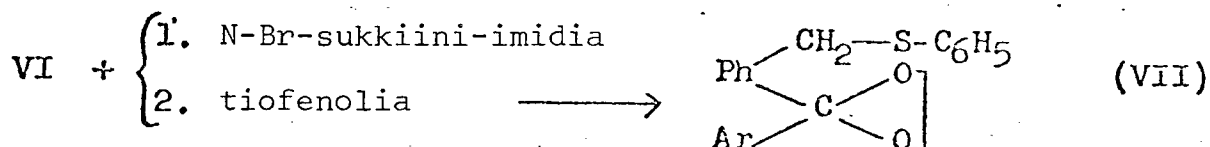
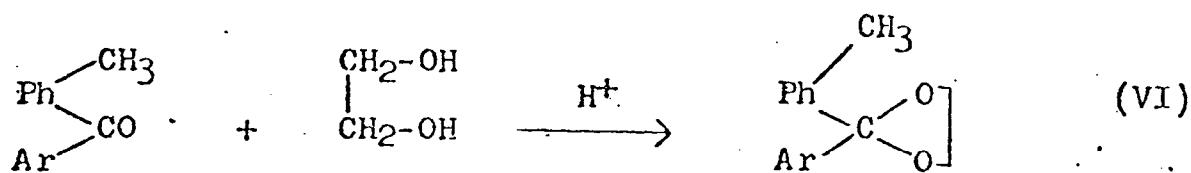
Uusien yhdisteiden näitä ja muita suoloja, esim. pikraatteja, voidaan myös käyttää saatujen vapaiden yhdisteiden puhdistamiseksi muuttamalla vapaa emäs suolaksi, erottamalla tämä ja vapauttamalla emäkset jälleen suoloista. Koska uudet yhdisteet vapaassa muodossa ja suolojensa muodossa ovat hyvin samankaltaisia tarkoitetaan edellä olevassa ja jällempänä seuraavassa vapailla yhdisteillä samanaikaisesti ja tarkoituksenmukaisesti myös vastaavia suoloja.

Saadut isomeeriseokset voidaan myös erottaa yksittäisiksi isomeereiksi sinänsä tunnetuilla menetelmillä, esim. fraktioivasti tislamalla, kiteyttämällä ja/tai kromatografoimalla.

Keksintö koskee myös menetelmän niitä suoritusmuotoja, joissa lähdetään menetelmän missä tahansa vaiheessa välituotteena saatavasta yhdisteestä ja suoritetaan puuttuvat menetelmän vaiheet, tai joissa lähtöaine muodostetaan reaktio-olosuhteissa tai reaktiokomponenttia mahdollisesti käytetään suolan tai reaktiokykyisen johdannaisen muodossa.

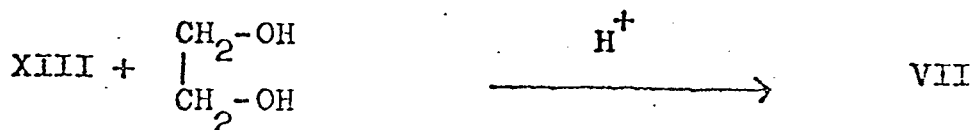
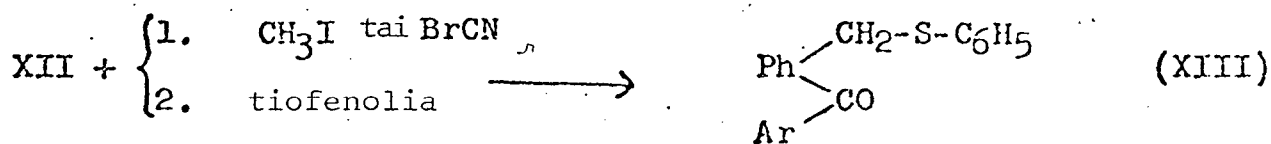
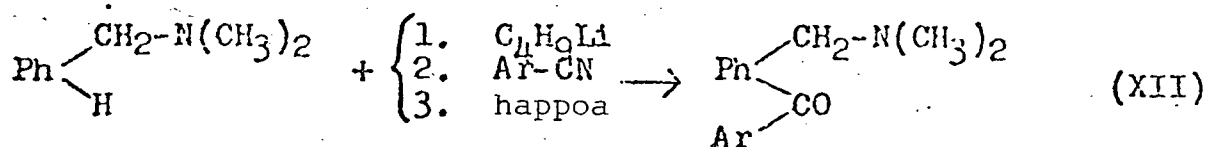
Tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetään edullisesti sellaisia lähtöaineita joista saadaan edellä erityisen arvokkaina pidettyjä yhdisteitä.

Lähtöaineet ovat uusia ja ne muodostavat myös keksinnön mukaisen kohteen. Niinpä voidaan valmistaa esim. kaavan V mukaisia yhdisteitä seuraavan reaktiokaavan mukaisesti:

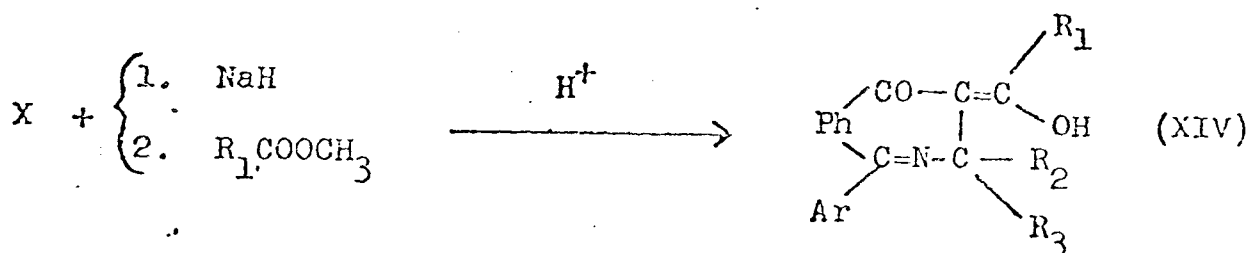


Kaavan XI mukaisilla yhdisteillä on samat tai vastaavat tuskaa lievittävät tai antidepressiiviset vaikutukset kuin kaavojen I ja II mukaisilla yhdisteillä.

Toinen menetelmä kaavan VII mukaisten välituotteiden valmistamiseksi on seuraava:

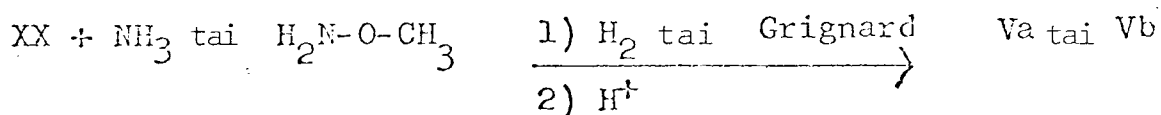
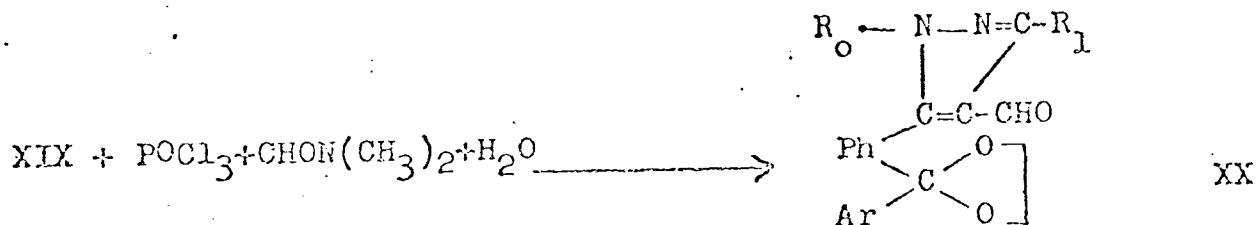
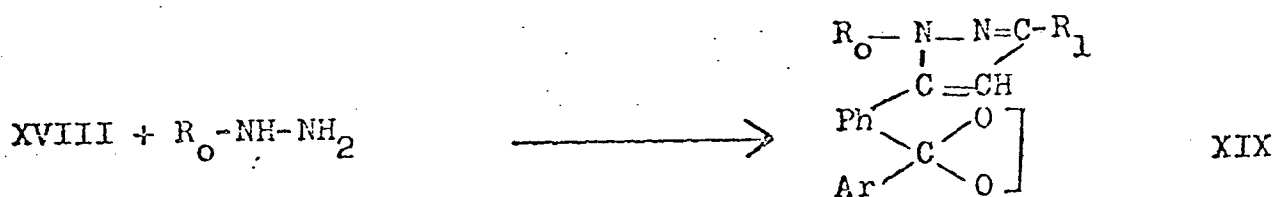
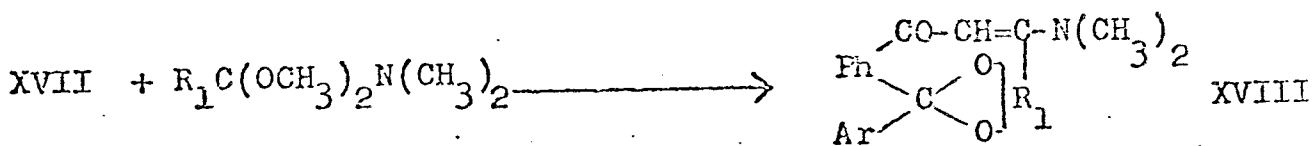
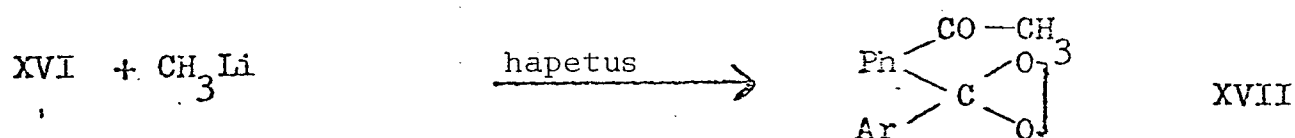
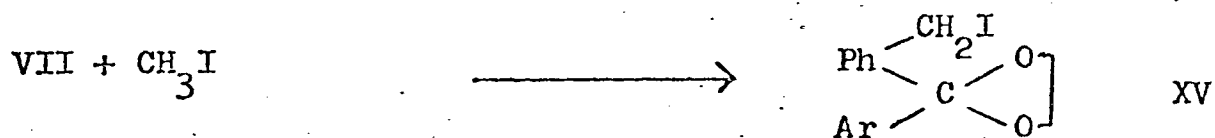


Toinen menetelmänmuunnos kaavan V mukaisten lähtöaineiden valmistamiseksi lähtemällä kaavan X mukaisista välituotteista on seuraava:

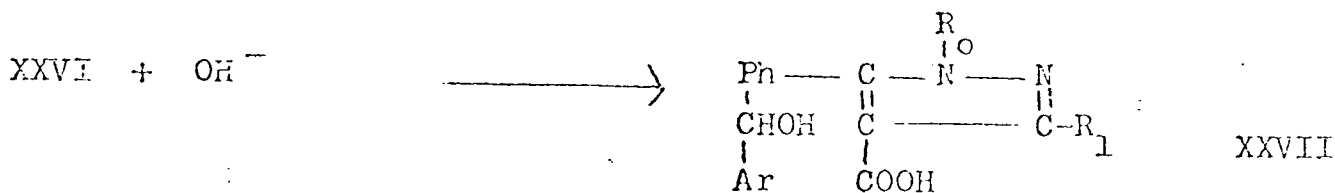
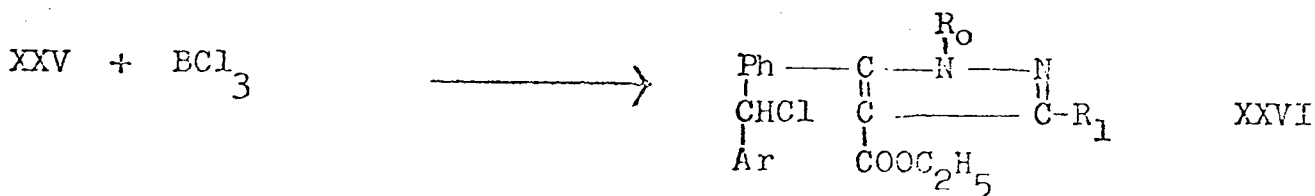
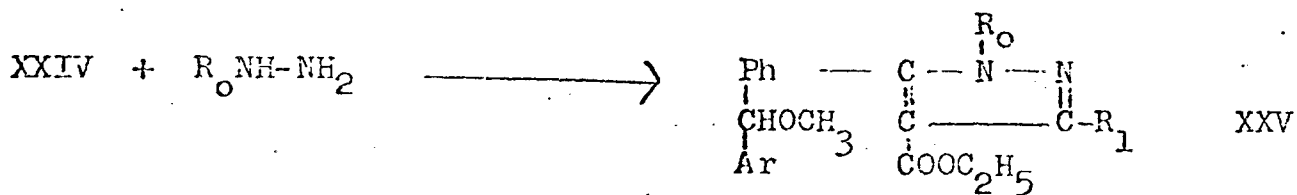
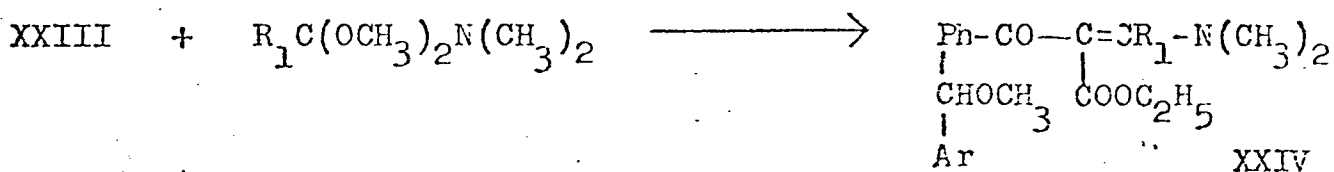
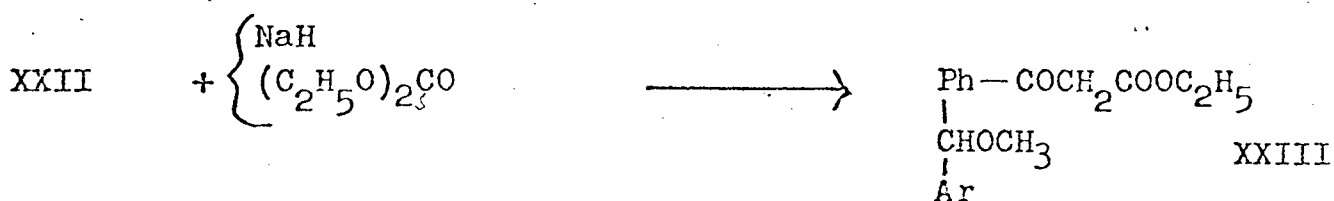
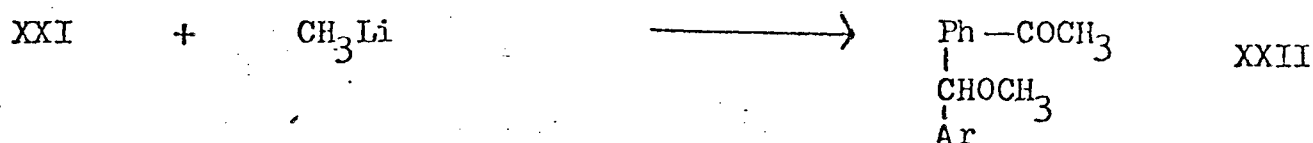
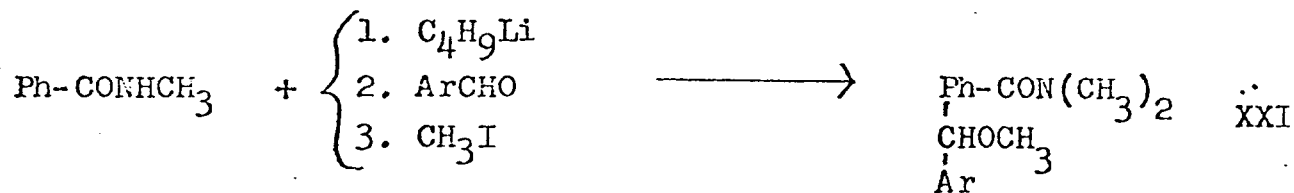


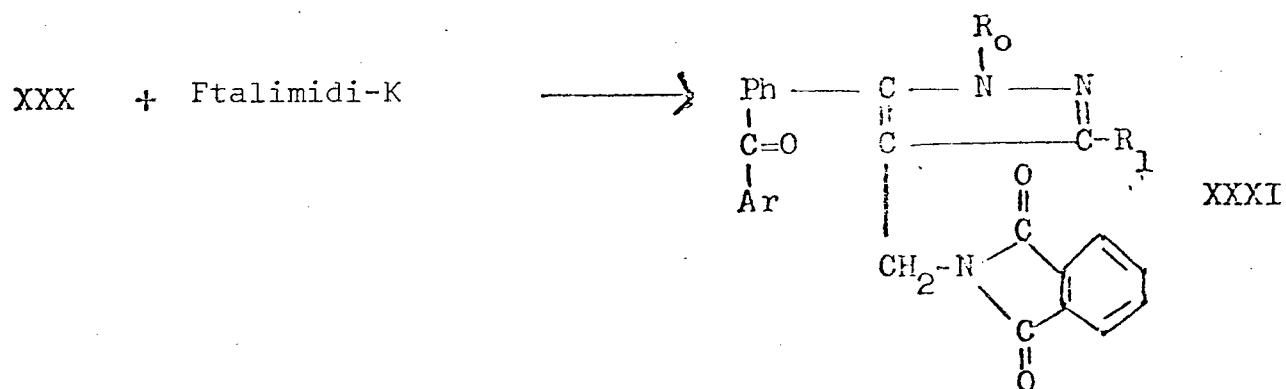
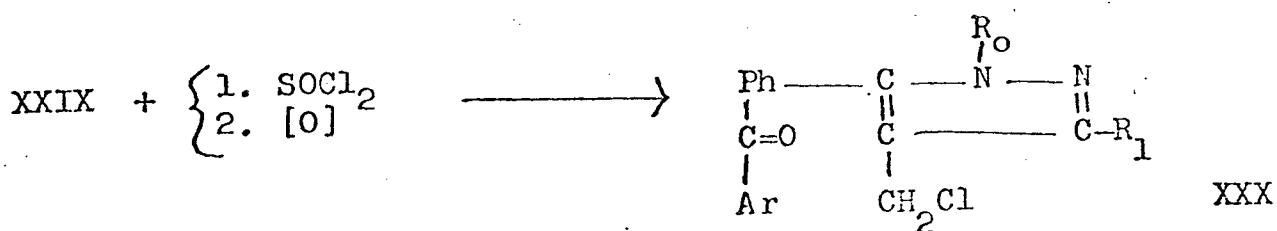
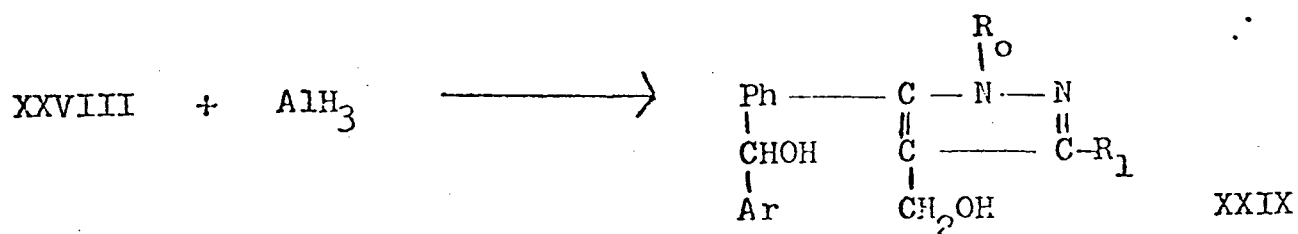
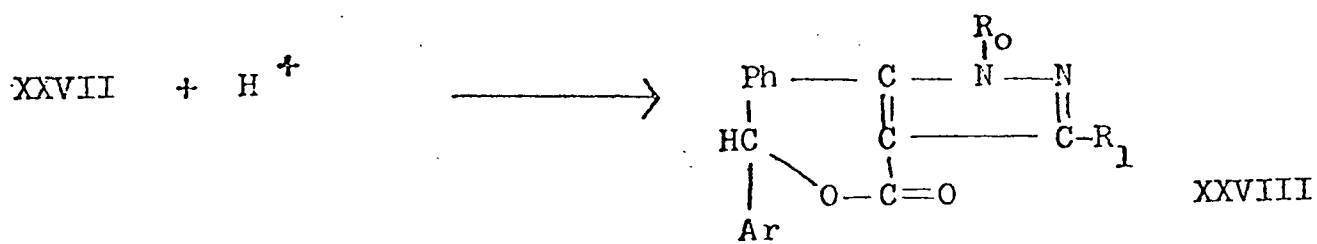
Käsittelemällä kaavan XIV mukaista välituotetta amiinilla H-Am saadaan kaavan XI mukainen yhdiste.

Kaavojen Va ja Vb mukaisia lähtöaineita, joilla myös on anti-depressiiviset tuskaa lievittävät ominaisuudet ja yhdisteitä Ib ja IIb vastaavasti, voidaan valmistaa esim. seuraavalla tavalla:

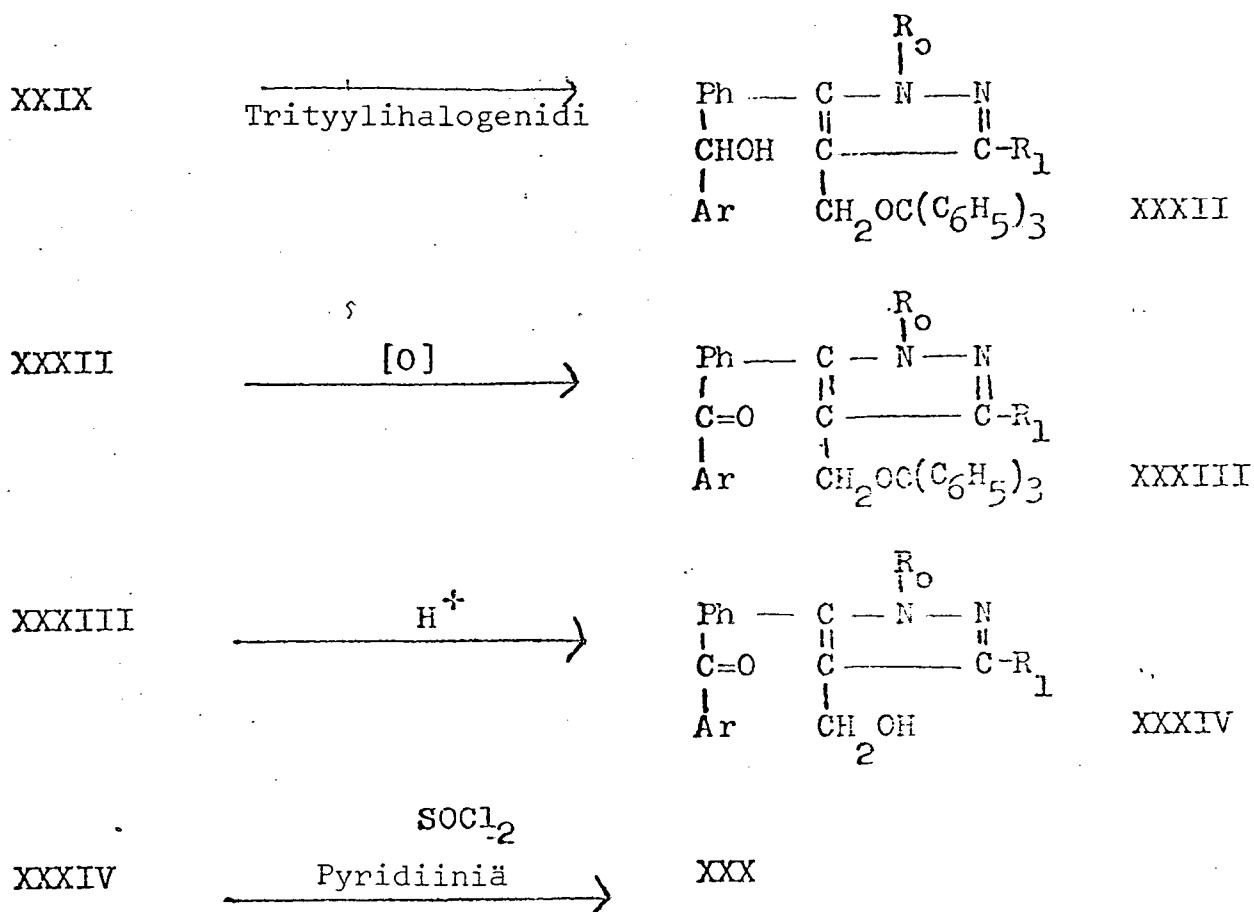


Toinen menetelmänmuunnos kaavan Va tai Vb mukaisten lähtö-
aineiden valmistamiseksi on seuraava:

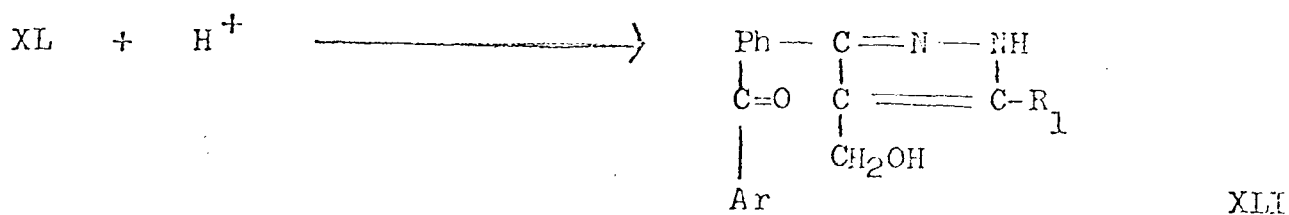
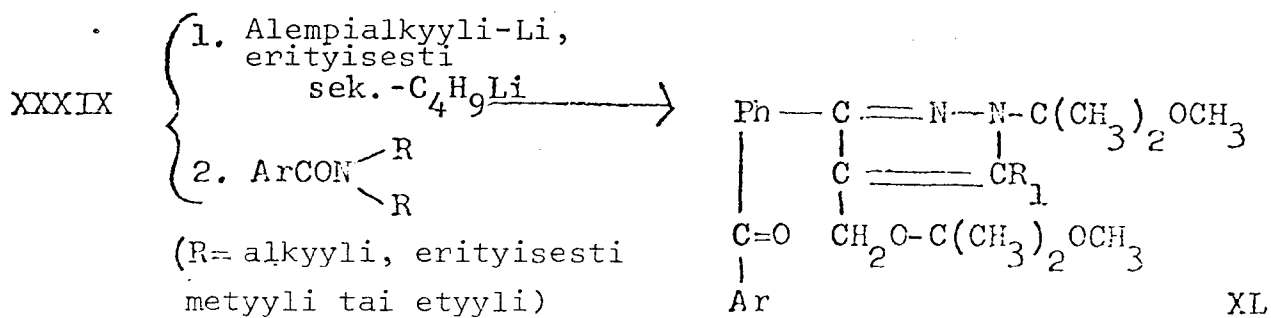
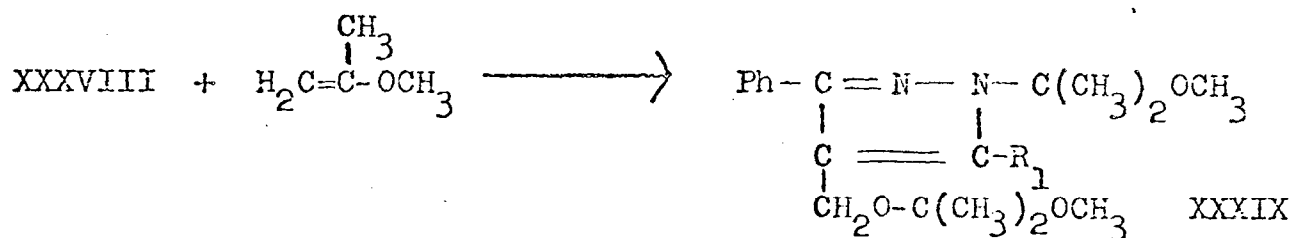
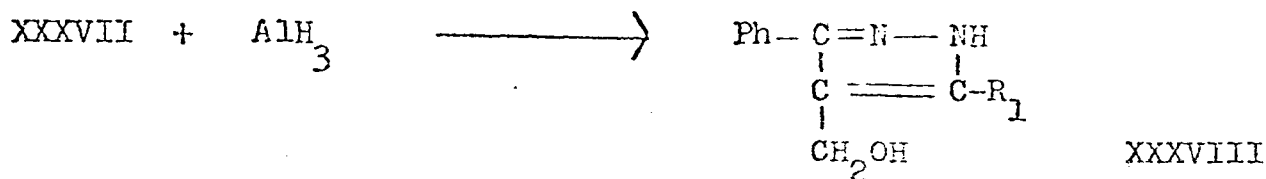
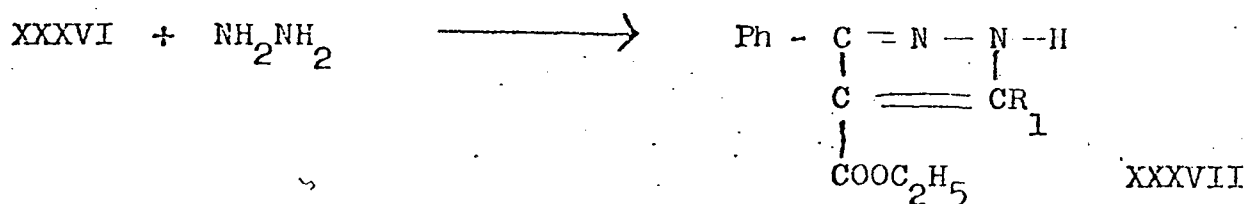
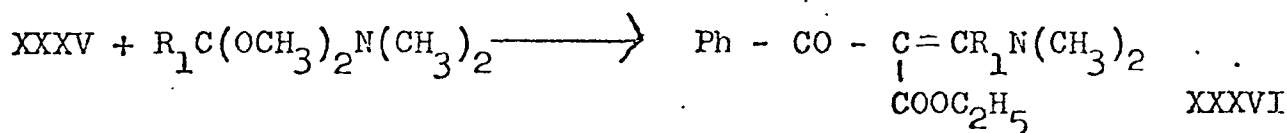
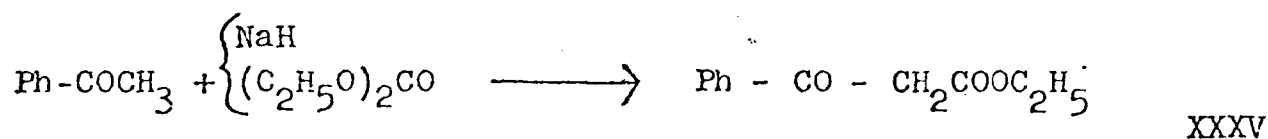




Edellä mainitun menetelmän eräs muunnos kaavan XXX mukaisten välituotteiden valmistamiseksi lähtemällä kaavan XXIV mukaisesta yhdisteestä, voidaan suorittaa seuraavalla tavalla:



Eräs menetelmä kaavan XXXIV mukaisen välituotteen tautomeerin valmistamiseksi, jossa R_0 on vety, on seuraava:



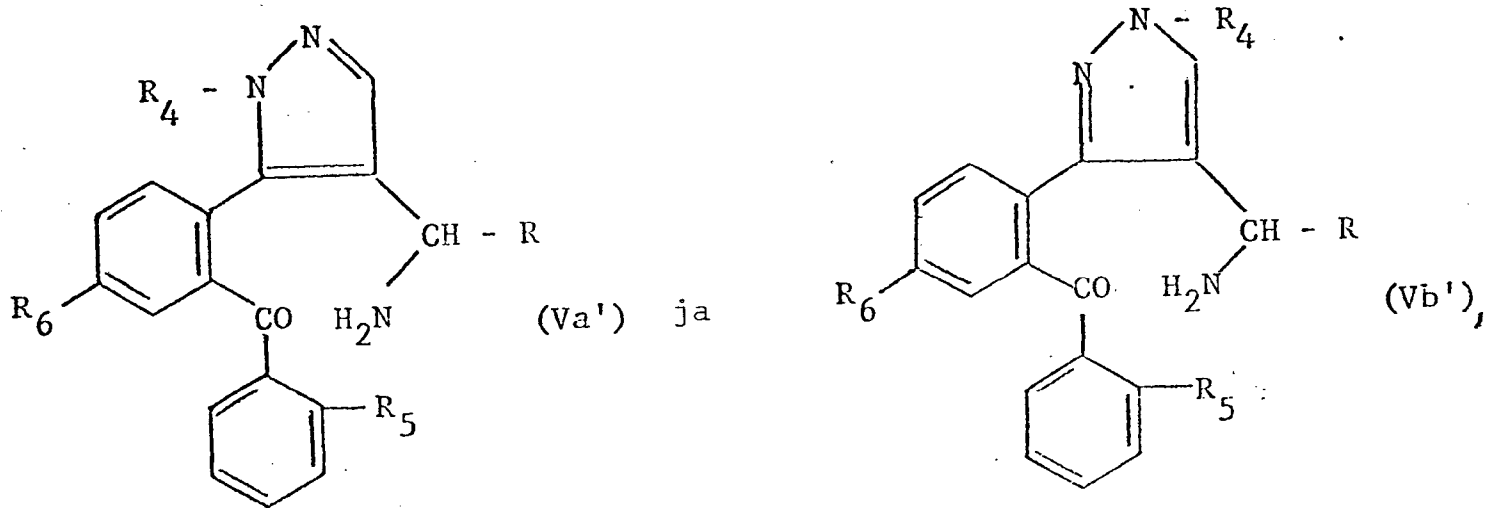
Kaavan XLI mukaisessa yhdisteessä voidaan rengastyyppiatomiin sitoutunut vetyatomi korvata millä tahansa edellä määritellyllä tähteellä R_0 . Tämä substituutio tapahtuu edellä kaavan I ja II mukaisille yhdisteille mainitulla tavalla. Kaavan XL mukaisessa yhdisteessä voidaan iminotyyppiatomi kvaternoida käsittelemällä alkoholin reaktiokykyisellä esterillä, esim. alempialkyyli-fluorisulfonaa tilla, trialempialkyyli-oksonium-tetrafluoriboraatilla, ja suorittamalla sen jälkeen hapan hydrolyysi. Tällöin saadaan kaavan XXXIV mukainen välituote, jossa R_0 tarkoittaa alkoholin tähdettä. Muissa tapauksissa voidaan kaavan XLI mukaista yhdistettä käsitellä akryylihappojohdannaisella, esim. akryylinitriitillä tai akryylihappoalempialkyyliesterillä. Saadussa N-Michael-additiotuotteessa kvaternoidaan sen jälkeen tyypiatomi kuten edellä on mainittu tai alkoholin jollakin toisella reaktiokykyisellä esterillä, esim. alempialkyylihalogenidilla. Kvaternääristä yhdistettä käsitellään sen jälkeen emäksellä, esim. tertiäärisellä amiinilla, tai alkalimetallihydroksidilla, tai -alempialkoksidilla. Saadaan kaavan XXXIV mukainen yhdiste, jossa R_0 on alkoholin tähde.

Edullisia kaavojen Va ja Vb mukaisia lähtöaineita ovat sellaiset joissa Ph on 1,2-fenyleeni, (alempialkyyli)-1,2-fenyleeni, (alempialkoksi)-1,2-fenyleeni, (halogeeni)-1,2-fenyleeni tai (trifluorimetyyli)-1,2-fenyleeni, Ar on H-Ph, R_0 on vety, alempialkyyli, (hydroksi, alempialkoksi tai Am)- C_mH_{2m} tai Ar- C_nH_{2n} , Am on amino mono- tai di-alempialkyyliamino, tai 5-7 rengasjäsentä sisältävä alkyleeniamino, m kokonaisluku 2-4, n kokonaisluku 0-4, kukin tähteistä R_1 , R_2 ja R_3 on vety tai alempialkyyli, niiden yksinkertaiset tai seka-, avoimet tai sykliset alempialkyyli- tai alkyleeniketaalit, tai sellaisten yhdisteiden alempialkanoyyli-, alempialkoksikarbonyyli-, AmCO- tai AmCS-johdannaiset, jotka sisältävät vähintään yhden happi- tai tyypiatomiin sitoutuneen vetyatomin, tai niiden terapeuttisesti käyttökelpoiset happoadditiosuolat.

Muita edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset kaavan Va ja Vb mukaiset yhdisteet, joissa Ph on 1,2-fenyleeni, (alkyyli)-1,2-fenyleeni tai (halogeeni)-1,2-fenyleeni, Ar on H-Ph, R_0 vety, alkyyli, 2- tai 3-(hydroksi tai dialkyyliamino)-(etyyli tai propyyli) tai H-Ph-metyyli, kukin tähde R_1 , R_2 ja R_3 vety tai metyyli, niiden etyleeniketaalit, tai sellaisten yhdisteiden alkanoyylijohtannaiset, jotka sisältävät vähintään yhden happi- tai tyypiatomiin sitoutuneen vetyatomin, jolloin alkyyli tai alkanoyyli-

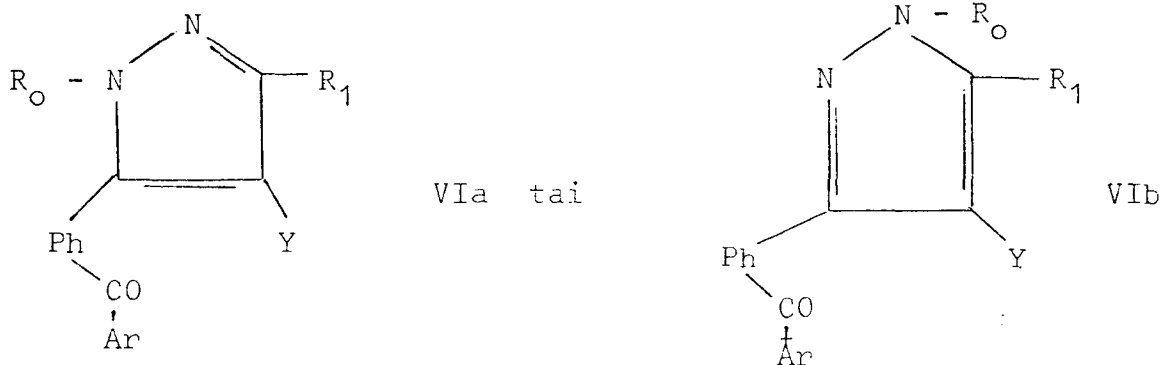
yyli sisältää enintään 4 hiiliatomia, tai niiden terapeuttisesti käyttökelpoiset happoadditiosuolat.

Erityisen maininnanarvoisia ovat yhdisteet, joiden kaavat ovat



jossa R tarkoittaa vetyä tai metyyliä, R_4 vetyä tai enintään 4 hiiliatomia sisältävää alkyyliä, esim. metyyliä, etyyliä, n- tai i-propyyliä, n-, i- tai t-butyylä, 2- tai 3-(hydroksi, dimetyyliamino tai dietyyliamino)-(etyyli tai propyyli) tai bentsyyliä, kumpikin tähteistä R_5 ja R_6 vetyä, metyyliä, fluoria tai klooria, niiden metyyli- tai etyleeniketaalit, tai niiden terapeuttisesti käyttökelpoiset happoadditiosuolat.

Kaavojen Va ja Vb mukaiset lähtöaineet valmistetaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä, esim. siten, että yhdisteissä, joiden kaavat ovat



jossa Y tarkoittaa kaavan $R_1, R_3-\overset{\cdot}{C}-NH_2$ mukaiseksi ryhmäksi muutettavissa olevaa substituenttia, Y muutetaan täksi α -aminoalkyyli-ryhmäksi, ja saatu yhdiste haluttaessa muutetaan joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi.

Substituentti Y on esim. reaktiokykyinen esteröity α -hydroksi-alkyyli-ryhmä, joka mieluummin on peräisin vahvasta epäorgaanisesta haposta, erityisesti halogeenivetyhaposta, esim. kloorivety- tai bromivetyhaposta tai rikkihaposta, tai orgaanisesta sulfonihaposta, esim. alempialkaani- tai bentseenisulfonihaposta, kuten metaani-, etaani-, bentseeni- tai p-tolueenisulfonihaposta, tai α -fosfonium-alkyyli-ryhmä, esim. α -trifenyyli-fosfonium-halogenidi-alkyyli-ryhmä. Nämä ryhmät Y voidaan muuttaa α - NH_2 -alkyyli-ryhmäksi reaktiolla ammoniakin tai ftalimidi-alkalimetallin kanssa, ja mahdollisesti hydrolysoimalla happamassa väliaineessa.

Substituentti Y on myös esim. α -(nitro, oksimino tai imino)-alkyyli-ryhmä, tai mieluummin syaani- tai karbamoyyli-ryhmä, joka voidaan muuttaa α - NH_2 -alkyyli-ryhmäksi pelkistämällä. Edellä mainitut nitroyhdisteet, nitriilit tai amidit pelkistetään mieluummin yksinkertaisilla tai kompleksisilla kevytmetallihydrideillä esim. boorihydridillä tai alkalimetallialuminiumhydridillä, esim. litium-aluminiumhydridillä. Edellä mainitut oksiimit ja Schiff'in emäkset, nimittäin mainitut α -oksimino-alkyyli- tai α -iminoalkyyli-yhdisteet mutta myös α -nitro-alkyyli- tai syaani-yhdisteet, voidaan pelkistää myös katalyyttisesti aktivoitulla tai syntyvällä vedyllä. Tähän tarkoitukseen käytetään esim. vetyä nikkeli-, platina- tai palladiumkatalysaattoreiden läsnäollessa, tai elektrolyyttisesti synnytettyä vetyä tai vetyä joka on valmistettu antamalla metallin vaikuttaa yhdisteisiin, joissa on aktiivista vetyä, kuten happoihin tai alkoholeihin, esim. käyttäen sinkkiä tai rautaa ja epäorgaanista tai orgaanisia happoja, kuten halogeenivety- tai alempialkaanihappoja, tai natriumia tai aluminiumia tai niiden amalgaameja ja alempialkanoleja.

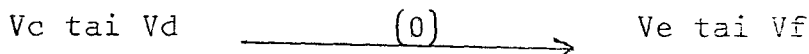
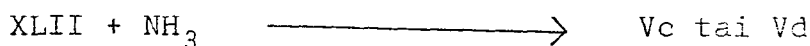
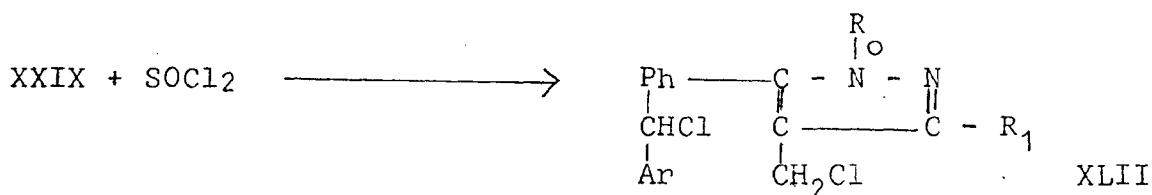
Yleisten kaavojen Va tai Vb mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa myös siten, että yleisten kaavojen I tai II mukaiset yhdisteet, joissa R_3 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, ja muut symbolit samaa kuin edellä, hydrolysoidaan.

Hydrolyysi suoritetaan mieluummin käsittelemällä hapolla, esim. mineraalihapolla, kuten halogeenivetyhapolla, esim. kloorivety- tai rikki- tai fosforihapolla, vesipitoisessa väliaineessa,

ja haluttaessa orgaanisen liuottimen, esim. alkoholin tai alempi-alkanolin läsnäollessa. Reaktio suoritetaan huoneen lämpötilassa samalla jäädyttämällä tai korotetussa lämpötilassa.

Saadut kaavojen Va ja Vb mukaiset yhdisteet voidaan edellä kaavojen I ja II mukaisille yhdisteille mainittuja menetelmiä vastaavasti muuttaa toisikseen.

Kaavojen Vc ja Vd mukaiset lähtöaineet, kuten myös kaavojen Ve ja Vf mukaiset lähtöaineet, voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:



Tämän keksinnön mukaisia farmakologisesti käyttökelpoisia yhdisteitä voidaan käyttää esim. farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi, jotka sisältävät tehokkaan määrän aktiiviyhdistettä yhdessä tai sekoitettuina käyttökelpoisten kantaja-aineiden kanssa, jotka sopivat enteraaliseen tai parenteraaliseen annostukseen.

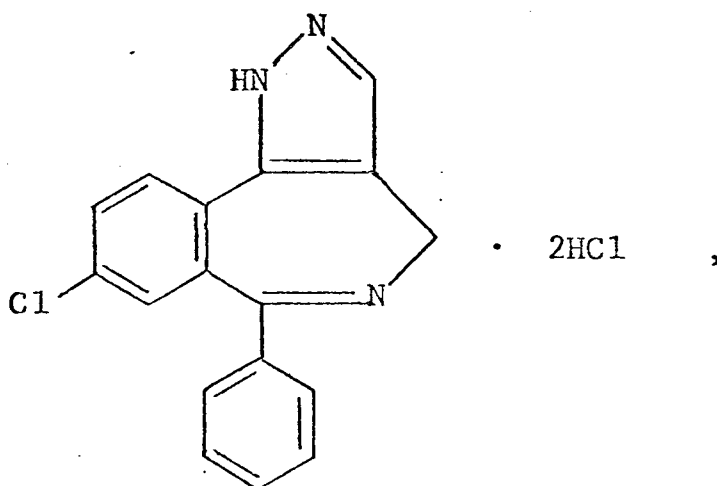
Käytetään mieluummin tabletteja tai liivatekapseleita, jotka sisältävät tehoainetta yhdessä laimennusaineiden, esim. laktoosin, dekstroosin, ruukosokerin, mannitolin, sorbitolin, selluloosan ja/tai glyseriinin, ja liukastusaineiden, esim. piimaan, talkin, steariinihapon tai niiden suolojen kanssa, kuten magnesium- tai kalsiumstearaattia, ja/tai polyetyleeniglykolia; tabletit sisältävät myös sideaineita, esim. magnesiumaluminiumsilikaattia, tärkkelystahnaa, liivatetta, traganttia, metyyliiselluloosaa, natriumkarboksimeyyliiselluloosaa ja/tai polyvinyylipyrrolidonia, ja haluttaessa hajottamisainetta, esim. tärkkelystä, agaria, algiinihappoa tai sen suolaa, kuten natriumalginaattia, sideaineen entsyymiä ja/tai kuohuseoksia, tai absorptioaineita, väriaineita,

makuaineita ja makeuttamisaineita. Ruiskutettävät valmisteet ovat mieluummin isotonisia vesipitoisia liuoksia tai suspensioita, ja suppositoriot ensisijassa rasvaemulsioita tai -suspensioita. Farmakologiset valmisteet voivat olla steriloituja ja/tai sisältää apuaineita, esim. säilöntä-, stabilointi-, kostutus- tai emulgointiaineita, liukoisuutta edistäviä aineita, suoloja osmoottisen paineen säätämiseksi ja/tai puskureita. Keksinnön mukaiset farmaseuttiset valmisteet voivat haluttaessa sisältää muita farmakologisesti arvokkaita aineita, ja ne valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. tavanomaisilla sekoitus-, granulointi- tai rakeistamismenetelmillä ja sisältävät noin 0,1- noin 75%, erityisesti noin 1- noin 50% aktiivianetta.

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

Esimerkki 1:

Seosta, jossa on 1 g 8-kloori-4-dimetyyliaminometylideeni-1-fenyyli-3,4-dihydro-2-bentsatsepiini-5-onia, 0,33 g hydratsiinihydraattia ja 45 ml metanolia, keitetään 4 tuntia palautusjäähdyttäen ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan mahdollisimman pieneen määrään asetoni-etanolia, liuos hapotetaan eetterisellä kloorivedyllä ja saatu sakka suodatetaan pois. Sadaan 8-kloori-6-fenyyli-1,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2)bentsatsepiini-dihydrokloridia, jonka kaava on



joka sulaa 268-270^o:ssa.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla: Seosta, jossa on 68 g 5-kloori-2-metyyli-bentsoehappoa ja 170 ml tionyylikloridia, keitetään 1 tunti palautusjäähdyttäen ja haihdutetaan alennetussa paineessa ja saatu happokloridi kuivataan suurtyhjössä. Tämä yh-

diste liuotetaan 500 ml:aan bentseeniä ja liuos lisätään ti-poittain suspensioon, jossa on 100 g vedetöntä alumiinikloridia ja 600 ml bentseeniä, samalla hämmentäen ja jäähdyttäen jäähauteessa. Sen jälkeen haude poistetaan ja seosta hämmennetään huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Sen jälkeen siihen lisätään ensin jäitä ja sen jälkeen 340 ml 2n kloorivetyhappoa, hämmennetään 1/2 tuntia ja laimennetaan dietyylieetterillä. Orgaaninen kerros erotetaan ja pestään 5%:sella natriumhydroksidiliuoksella ja kyl-lästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Saadaan 5-kloori-2-metyyli-bentsofenonia, jonka IR-spektrissä on voimakas juova kohdassa 1660 cm^{-1} .

Seosta, jossa on 116 g 5-kloori-2-metyyli-bentsofenonia, 2200 ml bentseeniä, 5 g p-tolueenisulfonihappoa ja 120 ml ety-leeniglykolia, keitetään palautusjäähdyttäen ja käyttäen veden erotinta 48 tuntia. Sen jälkeen siihen lisätään vielä 3 g p-tolu-eenisulfonihappoa ja seosta keitetään edelleen 40 tuntia palautus-jäähdyttäen. Reaktioseos jäähdytetään jäähauteella, pestään jää-kylmällä vesipitoisella natriumkarbonaattiliuoksella, kuivataan, haihdutetaan ja kiteytetään uudestaan n-heksaanista. Saadaan vas-taavaa etyleeniketaalia, joka sulaa $76-77^{\circ}$:ssa.

Seosta, jossa on 18 g viimeainittua yhdistettä (kuivattu suurtyhjössä), 700 ml hiilitetrakloridia, 12,3 g N-bromisukkiini-imidiä ja muutamia kiteitä 2,2'-atso-bis-(2-metyylipropionitrii-liä, keitetään palautusjäähdyttäen, kunnes koko N-bromisukkinimi-dimäärä on kulunut. Reaktioseos jäähdytetään, suodatetaan ja suodos haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan heti 1100 ml:aan jääkylmää metanolia ja 23,5 ml :aan tiofenolia minkä jälkeen siihen lisätään 255 ml normaalista natriumhydrok-sidiliuosta metanolissa. Seosta hämmennetään 20 tuntia huoneen lämpötilassa, jäähdytetään jäähauteessa ja saatu sakka (A) suo-datetaan. Suodos haihdutetaan alennetussa paineessa, jäännös liuotetaan dietyylieetteriin, seos pestään kylmällä, vesipitoi-sella 2n natriumhydroksidiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös ja sakka (A) yhdistetään ja kiteytetään uudestaan meta-nolista. Saadaan 5-kloori-2-fenyylimerkaptometyylibentsofeno-ni-etyleeniketaalia, joka sulaa $89-91^{\circ}$:ssa.

Liuokseen, jossa on 51,8 g 5-kloori-2-fenyyli-merkaptopropyyli-bentsofenoni-etyleeniketaalia 610 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisätään samalla hämmentäen -67° - -70° :ssa 101 ml 1,6 molaarista n-butyylilitiumia heksaanissa. Tunnin kuluttua lisätään reaktioseokseen 5 minuutin sisällä 400 ml 6-molaarista etyleenioksidia tetrahydrofuraanissa, lämpötilan annetaan nousta -35° :seen ja sen jälkeen seosta hämmennetään 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Haihdutetaan alennetussa paineessa, jäännös liuotetaan 400 ml:aan dioksaania, siihen lisätään 400 ml 2n kloorivetyhappoa. Seosta keitetään tunti palautusjäähdyttämällä ja haihdutetaan alennetussa paineessa noin puoleen tilavuuteen. Konsentraatti uutetaan metyleenikloridilla, uute kuivataan, haihdutetaan. Saadaan 5-kloori-2-(3-hydroksi-1-fenyyli-merkaptopropyyli)-bentsofenonia, jolla NMR-spektrissä on kvartetti kohdassa $\delta = 4,65$ ppm.

Seokseen, jossa on 58,2 g 5-kloori-2-(3-hydroksi-1-fenyyli-merkaptopropyyli)-bentsofenonia, 28 ml N,N-di-isopropyyli-etyyliamiinia ja 700 ml dietyylieetteriä, lisätään 21,6 ml metaanisulfonyylikloridia samalla hämmentäen 0° :ssa tipoittain. 16 tunnin kuluttua seos pestään jääkylmällä 5%:sella kloorivetyhapolla, jäävedellä ja jääkylmällä vesipitoisella natriumkarbonaattiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan alle 30° :ssa alennetussa paineessa. Saatu metaanisulfonaatti liuotetaan 700 ml:aan metanolia, kyllästetään ammoniakilla samalla hämmentäen ja kyllästetään 2 tunnin kuluttua kerran uudestaan ammoniakilla. Reaktioseoksen annetaan seistä huoneen lämpötilassa 14 päivää, saatu sakka (B) suodatetaan ja suodos haihdutetaan. Jäännös liuotetaan dietyylieetteriin ja liuos uutetaan 2n rikkihapolla, vesipitoinen liuos tehdään emäksiseksi 30%:sella vesipitoisella natriumhydroksidiliuoksella ja uutetaan metyleenikloridilla. Uute kuivataan, haihdutetaan, jäännös yhdistetään sakkaan (B) ja kiteytetään uudestaan metanolista. Saadaan 8-kloori-1-fenyyli-5-fenyyli-merkaptopropyyli-3,4-dihydro-2-bentsatsepiinia, joka sulaa $118-119^{\circ}$:ssa.

Liuos, jossa on 10 g 8-kloori-1-fenyyli-5-fenyyli-merkaptopropyyli-3,4-dihydro-2-bentsatsepiinia 100 ml:ssa metyleenikloridia neutraloidaan 5,6 ml:lla 5,4n eetteristä kloorivetyhappoa ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan 100 ml:aan metyleenikloridia ja samalla hämmentäen typpiatmosfäärissä siihen lisätään 83 ml 1m trietyylioksonium-tetrafluoriboraattia metyleenikloridissa. 24 tunnin

kuluttua seos haihdutetaan alennetussa paineessa, jäännös liuotetaan 160 ml:aan dietyylisulfoksidia, liuosta hämmennetään 50°:ssa typpi-atmosfäärissä 6 tuntia ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan dietyylieetteriin ja liuos pestään vedellä ja uutetaan 5%:sella kloorivetyhapolla. Happamen liuoksen pH säädetään arvoon 8 natriumkarbonaatilla ja seos uutetaan dietyylieetterillä. Uute pestään vedellä ja kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, pesunesteet uutetaan uudelleen dietyylieetterillä, yhdistetyt uutteen kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan minimaaliseen määrään asetonia, liuos neutraloidaan metaanisulfonihapolla asetonissa ja saatu sakka suodatetaan. Saadaan 8-kloori-1-fenyyli-3,4-dihydro-2-bentsatsepiini-5-oni-metaanisulfonaattia, joka sulaa 185-186°:ssa.

Viimemainittu yhdiste liuotetaan veteen, liuos tehdään emäkseksi vesipitoisella natriumkarbonaattiliuoksella ja uutetaan dietyylieetterillä. Uute kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan 8-kloori-1-fenyyli-3,4-dihydro-2-bentsatsepiini-5-onia vapaana emäksenä.

Seosta, jossa on 2,2 g 8-kloori-1-fenyyli-3,4-dihydro-2-bentsatsepiini-5-onia ja 15 ml dimetyyli-formamidi-dimetyyliasettaalia keitetään 1 tunti palautusjäähdyttäen ja ylimääräinen reagenssi poistetaan alennetussa paineessa 135°:n lämpötilassa. Jäännös kiteytetään dietyylieetteristä. Saadaan 8-kloori-4-dimetyyliaminometyylideeni-1-fenyyli-3,4-dihydro-2-bentsatsepiini-5-onia, joka sulaa 179-180°:ssa.

Esimerkki 2:

Liuosta, jossa on 1,74 g 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-10a-hydroksi-1-metyyli-1,3a,4,10a-tetrahydro-pyratsolo(4,3-d)(2)-bentsatsepiinia 60 ml:ssa kloroformia, hämmennetään 15 minuuttia 100 ml:n kanssa 0,1n kloorivetyhappoa, vesipitoisen faasin pH säädetään vesipitoisella natriumkarbonaattiliuoksella arvoon 8 ja seosta hämmennetään edelleen 5 minuuttia. Orgaaninen kerros erotetaan, kuivataan ja haihdutetaan ja jäännös kiteytetään uudestaan dietyylieetteri-heksaanin seoksesta. Saadaan 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1-metyyli-1,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2)-bentsatsepiinia, joka sulaa 128-130°:ssa. Vastaava dihydrokloridi

sulaa 190^o:ssa (hajoten).

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

Liuos, jossa on 141 g α ,p-diklooritolueenia 200 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään tipoittain dimetyyliamiinin jääkylmään kyllästettyyn liuokseen 1000 ml:ssa tetrahydrofuraania ja seosta hämmennetään 2 päivää 25^o:ssa. Sen jälkeen reaktioseos laimennetaan dietyylieetterillä, pestään 2n vesipitoisella natriumhydroksidiliuoksella, orgaaninen kerros kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös tislataan ja 106^o:ssa/2 mm Hg kiehuva fraktio kerätään. Saadaan N,N-dimetyyli-4-kloori-bentsyyliamiinia.

Liuokseen, jossa on 81,6 g N,N-dimetyyli-4-kloori-bentsyyliamiinia 1500 ml:ssa dietyylieetteriä, lisätään samalla hämmentäen tipoittain 360 ml 1,6 molaarista n-butyylilitiumia heksaanissa, 0-5^o:n lämpötilassa typpi-atmosfäärissä. 3 tunnin kuluttua lisätään liuos, jossa on 58 g 2-fluoribentsonitriiliä 1500 ml:ssa dietyylieetteriä tipoittain samalla hämmentäen. Seosta keitetään 3 tuntia palautusjäähdyttäen ja hämmennetään 16 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseokseen lisätään hienonnettua jäätä ja 265 ml 5n kloorivetyhappoa, keitetään 1/2 tuntia palautusjäähdyttäen, jäähdytetään ja vesikerros erotetaan. Tehdään emäksiseksi 30%:sella vesipitoisella natriumhydroksidiliuoksella, uutetaan metyleenikloridilla, uute kuivataan, haihdutetaan ja jäännös kuivataan suurtyhjössä 100^o:ssa. Saadaan 3-kloori-2'-fluori-6-dimetyyliaminometyyli-bentsofenonia, joka sulaa 91-92^o:ssa.

Liuokseen, jossa on 138 g 3-kloori-2'-fluori-6-dimetyyliaminometyyli-bentsofenonia 3200 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään tipoittain samalla hämmentäen ja jäällä jäähdyttäen liuos, jossa on 55 g bromisyaania 300 ml:ssa metyleenikloridia. Reaktioseosta hämmennetään yli yön ja haihdutetaan sen jälkeen alennetussa paineessa 40^o:ssa. Jäännös liuotetaan 2400 ml:aan metanolia, ja siihen lisätään ensin 56,8 ml tiofenolia ja sen jälkeen 596 ml 1n metanolista natriumhydroksidiliuosta. Seosta hämmennetään 2 tuntia 0^o:ssa ja yli yön huoneen lämpötilassa, jäähdytetään uudestaan, suodatetaan ja jäännös pestään metanolilla. Saadaan 3-kloori-2'-fluori-6-fenyyli-merkaptometyyli-bentsofenonia, joka sulaa 81-82^o:ssa.

Seosta, jossa on 144,6 g 3-kloori-2'-fluori-6-fenyyli-merkaptometyyli-bentsofenonia, 386 g p-tolueenisulfonihappoa, 800 ml

etyleeniglykolia ja 3000 ml bentseeniä, keitetään palautusjähdyttään 19 päivää käyttäen veden erotinta ja haihdutetaan sen jälkeen alennetussa paineessa. Saadaan vastaavaa etyleeniketaalia, joka sulaa 69° :ssa.

Tätä ketaalia käsitellään edelleen vastaavalla tavalla kuin 5-kloori-2-fenyylimerkaptometyyli-bentsofenoni-etyleeniketaalia edellisessä esimerkissä, jolloin saadaan 8-kloori-1-(2-fluorifenyyli)-4-dimetyyli-aminometylideeni-3,4-dihydro-2-bentsatsepiini-5-onia, joka sulaa 224° :ssa. (Vastaavalla tavalla valmistettu 2-kloorifenyyli-yhdiste sulaa 207° :ssa).

Liukseen, jossa on 0,7 g metyylihydratsiinia 100 ml:ssa etanolia, lisätään 2 g 8-kloori-1-(2-fluorifenyyli)-4-dimetyyli-aminometylideeni-3,4-dihydro-2-bentsatsepiini-5-onia, seosta keitetään palautusjähdyttään 45 minuuttia ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös kiteytetään uudestaan etikkaesteri-heksaanista. Saadaan 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-10a-hydroksi-1-metyyli-1,3a,4,10a-tetrahydro-pyratsolo(4,3-d)(2) bentsatsepiinia, joka sulaa $114-115^{\circ}$:ssa.

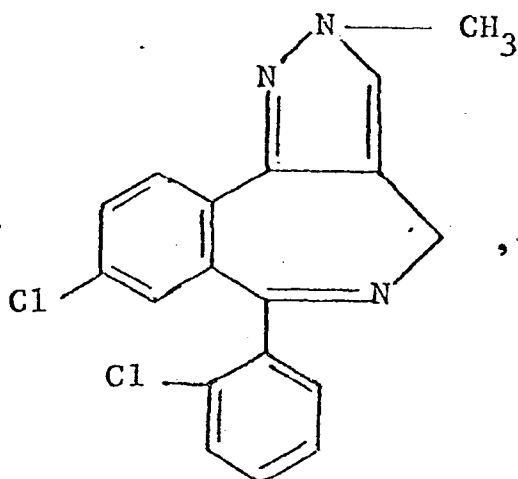
Esimerkki 3:

Seosta, jossa on 0,72 g 8-kloori-1-(2-kloorifenyyli)-4-dimetyyliaminometylideeni-3,4-dihydro-2-bentsatsepiini-5-onia, 0,64 mg bentsyylihydratsiinia ja 35 ml etanolia, keitetään 45 minuuttia palautusjähdyttään ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan 20 ml:aan metyleenikloridia, liuos pestään vesipitoisella natriumvetykarbonaattiliuoksella ja hämmennetään 20 minuuttia 6 ml:n kanssa 6n kloorivetyhappoa. Vesiliuos tehdään emäksiseksi natriumkarbonaatilla, seosta hämmennetään ja orgaaninen kerros erotetaan, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan mahdollisimman pieneen määrään etanolia, liuos hapotetaan eetterisellä kloorivetyhapolla ja saatu sakka suodatetaan. Saadaan 1-bentsyyli-8-kloori-6-(2-kloorifenyyli)-1,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2)bentsatsepiini-hydrokloridia, joka sulaa $218-221^{\circ}$:ssa.

Esimerkki 4:

Liukseen, jossa on 3,3 g 8-kloori-6-(2-kloorifenyyli)-1,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2)bentsatsepiinia ja 50 ml dimetyyli-formamidia, lisätään 0,72 g 57%:sta natriumhydridiä mineraaliöljyssä (pesty 3 kertaa dietyylieetterillä) ja seosta hämmennetään 30 minuuttia. Sen jälkeen seokseen lisätään 1,45 g metyylijodidia

10 ml:ssa tolueenia ja hämmennetään huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Reaktioseos laimennetaan dietyylieetterillä, pestään ja kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan piigee-
lissä ja pylväs eluoidaan kloroformilla. Saadaan nopeammin liikku-
va fraktio, josta haihduttamisen jälkeen saadaan 8-kloori-6-
(2-kloorifenyyli)-2-metyyli-2,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2)
bentsatsepiinia jonka kaava on



joka sulaa 160-161^o:ssa. Hitaammin liikkuvasta fraktiosta saa-
daan vastaavaa 1-metyyli-isomeeriä, jonka hydrokloridi sulaa
209-211^o:ssa.

Esimerkki 5:

Seosta, jossa on 0,33 g 8-kloori-6-(2-kloorifenyyli)-1,4-
dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2)-bentsatsepiinia, 0,141 g kloorimuura-
haishappoetyyliesteriä, 0,16 g pyridiiniä ja 10 ml metyleeniklo-
ridia hämmennetään 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos
laimennetaan kloroformilla, pestään vesipitoisella natriumkarbo-
naattiliuoksella, orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan ja haihdu-
tetaan. Jäännös liuotetaan mahdollisimman pieneen määrään aseto-
nia ja liuos neutraloidaan eetterisellä kloorivetyhapolla.
Saadaan 8-kloori-6-(2-kloorifenyyli)-2-etoksikarbonyyli-2,4-di-
hydro-pyratsolo(4,3-d)(2)-bentsatsepiini-hydrokloridia, joka su-
laa 151-152^o:ssa.

Esimerkki 6:

Liukseen, jossa on 0,33 g 8-kloori-6-(2-kloorifenyyli)-
1,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2)-bentsatsepiinia 10 ml:ssa mety-
leenikloridia, lisätään seos, jossa on 0,16 g dimetyylikarbamoyy-
likloridia ja 0,15 pyridiiniä. Reaktioseosta hämmennetään 2 tuntia

huoneen lämpötilassa, laimennetaan metyleenikloridilla, pestään jääkylmällä vesipitoisella natriumkarbonaattiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös kromatografoidaan piigeelissä, eluoidaan bentseeni-metanolilla (95:5). Saadaan 8-kloori-6-(2-kloorifenyyli)-2-dimetyylikarbamoyyli-2,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2) bentsatsepiinia, joka sulaa 175-176^o:ssa.

Esimerkki 7:

Liuosta, jossa on 1,45 g 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2)bentsatsepiinia ja 1,4 ml metyyli-iso-syanaattia 20 ml:ssa tetrahydrofuraania, keitetään typpiatmosfäärissä 5 tuntia ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan kloroformiin, liuos suodatetaan pylvään läpi jossa on 15 g piigeeliä, ensimmäiset fraktiot kerätään ja haihdutetaan. Jäännös kiteytetään uudestaan dietyylieetteristä. Saadaan 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-2-metyylikarbamoyyli-2,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2)bentsatsepiinia, joka sulaa 192-193^o:ssa.

Esimerkki 8:

a) Suspensioon, jossa on 0,5 g 3-kloori-6-(1-metyyli-4-aminometyyli-5-pyratsolyyli)-2'-fluoribentsofenoni-monofosfaattia 20 ml:ssa 0,5n vesipitoista natriumhydroksidiliuosta ja 50 ml metyleenikloridia, ravistellaan 5 minuuttia, orgaaninen kerros erotetaan, kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1-metyyli-1,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2) bentsatsepiinia, joka sulaa 128^o:ssa. Tuote on identtinen esimerkin 2 mukaisen tuotteen kanssa.

b) Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

Liuosta, jossa on 10 g 3-kloori-2'-fluori-6-fenyylimerkaptometyyli-bentsofenoni-etyleeniketaalia (esimerkki 2) 50 ml:ssa metyylijodidia keitetään palautusjähdyttämällä 5 päivää typpiatmosfäärissä. Reaktioseos haihdutetaan ja muodostunut metyyli-fenyyli-eetteri tislataan pois 60^o:ssa/0,1 mm Hg. Saadaan 3-kloori-2'-fluori-6-jodimetyyli-bentsofenoni-etyleeniketaalia.

c) Seosta, jossa on 9,6 g 3-kloori-2'-fluori-6-jodimetyyli-bentsofenoni-etyleeniketaalia, 5 g natriumvetykarbonaattia ja 50 ml dimetyylisulfoksidia, hämmennetään 20 minuuttia 110^o:ssa, jähdytetään ja kaadetaan jäihin. Reaktioseos uutetaan dietyylieetterillä, uute pestään vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös kiteytetään uudestaan dietyylieetteriheksaanista. Saadaan 3-kloori-2'-fluori-6-formyyli-bentsofenoni-etyleeniketaali, joka sulaa 103-105^o:ssa.

d) Liuokseen, jossa on 1,6 g 3-kloori-2'-fluori-6-formyyli-bentsofenoni-etyleeniketaalia 60 ml:ssa dietyylieetteriä, lisätään 3 ml 2,3 molaarista metyyllilitiumia dietyylieetterissä samalla hämmentäen ja jäällä jäähdyttäen. Viiden minuutin kuluttua reaktioseokseen lisätään varovasti 20 ml vettä, orgaaninen kerros erotetaan, pestään kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan 3-kloori-2'-fluori-6-(1-hydroksi-etyyli)-bentsofenoni-etyleeniketaalia, jolla NMR-spektriä on dupletti kohdassa $\delta = 1,1$ ppm (deuterokloroformissa).

e) Liuokseen, jossa on 1,8 g 3-kloori-2'-fluori-6-(1-hydroksi-etyyli)-bentsofenoni-etyleeniketaalia 100 ml:ssa dietyylieetteriä, lisätään samalla hämmentäen 25 ml liuosta (joka on valmistettu 100 g:sta natriumbikromaatti-dihydraattia, 300 ml:sta vettä 136 ml:sta väkevää rikkihappoa ja täyttämällä vedellä 500 ml:aan). 40 minuutin kuluttua seos kaadetaan jäihin, orgaaninen faasi erotetaan, pestään vesipitoisella natriumbisulfiittiliuoksella, vedellä, vesipitoisella natriumvetykarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan 6-asetyyli-3-kloori-2'-fluori-bentsofenoni-etyleeniketaalia, jolla NMR-spektrissä on singletti kohdassa $\delta = 2,4$ ppm.

f) Seosta, jossa on 1,1 g 6-asetyyli-3-kloori-2'-fluori-bentsofenoni-etyleeniketaalia ja 7 ml dimetyyliformamidi-dimetyyliasettaalia, keitetään 16 tuntia palautusjäähdyttäen ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Saadaan 3-kloori-6-(3-dimetyyliaminoakryloyyli)-2'-fluori-bentsofenoni-etyleeniketaalia, jolla NMR-spektrissä on leveä singletti kohdassa $\delta = 2,7$ ppm.

g) Seosta, jossa on 1,3 g 3-kloori-6-(3-dimetyyliaminoakryloyyli)-2'-fluori-bentsofenoni-etyleeniketaalia, 0,3 g metyylihydratsiinia ja 25 ml etanolia, keitetään palautusjäähdyttäen 7 tuntia typpiatmosfäärissä ja haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan piigeelissä ja pylväs eluoidaan ensin bentseenillä ja sen jälkeen dietyylieetterillä. Eetterieluaatista saadaan 3-kloori-2'-fluori-6-(1-metyyli-5-pyratsolyyli)-bentsofenoni-etyleeniketaalia, jolla NMR-spektrissä on singletti kohdassa $\delta = 3,1$ ppm ja dupletti kohdassa $\delta = 5,95$ ppm.

h) Liuos, jossa on 650 mg 3-kloori-2'-fluori-6-(1-metyyli-5-pyratsolyyli)-bentsofenoni-etyleeniketaalia, 2,7 ml:ssa

etyleenidikloridia, lisätään tipoittain samalla hämmentäen kompleksiin, joka on valmistettu samalla jäällä jäähdyttäen 265 mg:sta dimetyyli-formamidia ja 555 mg:sta fosforioksikloridia ja liuotettu 1,8 ml:aan etyleenikloridia ja seosta keitetään palautusjäähdyttäen typpi-atmosfäärissä 2 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseokseen lisätään liuos jossa on 2,45 g natriumasetaatti-trihydraattia 3,6 ml:ssa vettä ja keitetään 15 minuuttia palautusjäähdyttäen. Se laimennetaan metyleenikloridilla ja vedellä, orgaaninen kerros erotetaan ja kuivataan. Saadaan 3-kloori-2'-fluori-6-(1-metyyli-4-formyyli-5-pyratsolyyli)-bentsofenoni-etyleeniketaalia, jolla NMR-spektrissä on juova kohdassa $\delta = 9,13$ ppm.

i) Seosta, jossa on 660 mg 3-kloori-2'-fluori-6-(1-metyyli-4-formyyli-5-pyratsolyyli)-bentsofenoni-etyleeniketaalia, 3 ml pyridiiniä ja 170 mg O-metyyli-hydroksyyliamiini-hydrokloridia, hämmentetään 16 tuntia huoneen lämpötilassa ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan kloroformiin ja liuos suodatetaan sen jälkeen lyhyen piigeeilipylvään läpi. Saadaan vastaavaa metoksiimia.

j) Seosta, jossa on 130 mg viimeksimainittua yhdistettä, 25 ml dietyylieetteriä ja 100 mg litiumaluminiumhydridiä, hämmentetään 16 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen reaktioseokseen lisätään 0,1 ml vettä, 0,1 ml 15%:sta vesipitoista natriumhydroksidiliuosta ja 0,3 ml vettä, suodatetaan ja suodos uutetaan 1n kloorivetyhapolla. Hapan kerros erotetaan, tehdään emäksiseksi 2n natriumhydroksidivesiliuoksella, uutetaan metyleenikloridilla, uute kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan 3-kloori-6-(1-metyyli-4-aminometyyli-5-pyratsolyyli)-2'-fluori-bentsofenoni-etyleeniketaalia, jolla NMR-spektrissä on singletti kohdassa $\delta = 3,03$ ppm ja tripletti kohdassa $\delta = 8,0$ ppm.

k) Seosta, jossa on 100 mg 3-kloori-6-(1-metyyli-4-aminometyyli-5-pyratsolyyli)-2'-fluori-bentsofenoni-etyleeniketaalia, 10 ml dioksaania ja 10 ml 2n kloorivetyhappoa, keitetään typpi-atmosfäärissä 1 tunti palautusjäähdyttäen ja dioksaani haihdutetaan pois. Vesiliuos jäähdytetään ja lisätään samalla hämmentäen metyleenikloridiin, tehdään emäksiseksi 2n natriumhydroksidivesiliuoksella ja uutetaan dietyylieetterillä. Uute kuivataan, liuotetaan liuokseen, jossa on 50 mg fosforihappoa 1 ml:ssa etanolia, saatu sakka suodatetaan. Saadaan 3-kloori-6-(1-metyyli-4-aminometyyli-5-pyratsolyyli)-2'-fluori-bentsofenoni-monofosfaattia, joka sulaa 180° :ssa.

Esimerkki 9:

Edellisissä esimerkeissä selitettyjen menetelmien mukaan valmistetaan myös seuraavia yhdisteitä, lähtemällä ekvivalenttimääristä vastaavaa lähtöainetta:

- 1) 8-kloori-6-fenyyli-1,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2) bentsatsepiini-metaanisulfonaatti, sul.p. 221^o;
- 2) 8-kloori-1-metyyli-6-fenyyli-1,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2) bentsatsepiini-dihydrokloridia, sul.p. 255^o;
- 3) 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2) bentsatsepiini-dihydrokloridi, sul.p. 225^o (hajaantuen);
- 4) 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1-(n-propyyli)-1,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2) bentsatsepiini-dihydrokloridi, sul.p. 199^o;
- 5) 8-kloori-6-(2-kloorifenyyli)-1,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2) bentsatsepiini-hydrokloridi, sul.p. 220^o (hajaantuen);
- 6) 8-kloori-1-(2-dietyyliamino-etyyli)-6-(2-fluorifenyyli)-1,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2) bentsatsepiini-syklamaattia, sul.p. 105^o (hajaantuen);
- 7) 8-kloori-6-(2-kloorifenyyli)-1-(2-dietyyliamino-etyyli)-1,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2) bentsatsepiini-dihydrokloridi, sul.p. 195^o (hajaantuen);
- 8) 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1-(2-hydroksietyyli)-1,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2) bentsatsepiini-hydrokloridi, sul.p. 169^o;
- 9) 8-kloori-1-(2-dietyyliamino-propyyli)-6-(2-fluorifenyyli)-1,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2) bentsatsepiini-syklamaattia, sul.p. 110^o (hajaantuen);
- 10) 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-2-metyyli-2,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2) bentsatsepiinia, sul.p. 139^o;
- 11) 8-kloori-2-etoksikarbonyyli-6-(2-fluorifenyyli)-2,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2) bentsatsepiini-hydrokloridia, sul.p. 168^o;
- 12) 8-kloori-6-(2-kloorifenyyli)-2-metyylikarbamoyyli-2,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2) bentsatsepiini, sul.p. 192^o;
- 13) 8-kloori-2-dimetyylikarbamoyyli-6-(2-fluorifenyyli)-2,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2) bentsatsepiinia, sul.p. 170^o;
- 14) 8-kloori-6-(2-kloorifenyyli)-2-metyylitiokarbamoyyli-2,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2) bentsatsepiinia, sul.p. 195^o.

Esimerkki 10:

10.000 tabletin valmistaminen jotka sisältävät kulloinkin
25 mg aktiivianetta:

Aineosat:

8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1-metyyli-1,4-dihydro- pyratsolo(4,3-d)(2)bentsatsepiini-dihydrokloridia	250 g
maitosokeria	1956 g
maissitärkkelystä	90 g
polyetyleeniglykolia 6000	90 g
talkkijauhetta	90 g
magnesiumstearaattia	24 g
puhdistettua vettä	q.s.

Menetelmä:

Kaikki jauhemaiset aineosat seulotaan seulan läpi, jonka silmukkakoko on 0,6 mm. Sen jälkeen tehoaineeseen sekoitetaan maitosokeri, talkki, magnesiumstearaatti ja puolet tärkkelyksestä sopivassa sekoittimessa. Toinen puoli tärkkelyksestä suspensoidaan 45 ml:aan vettä ja suspensio lisätään polyetyleeniglykolin kiehuvaan liuokseen 180 ml:ssa vettä. Saatu tahna lisätään jauheisiin ja granuloidaan mahdollisesti enemmän vettä lisäten. Granulaatti kuivataan yli yön 35^o:ssa, puristetaan seulan läpi, jonka silmukkakoko on 1,2 mm ja puristetaan tableteiksi, joiden läpimitta on 7,1 mm ja jossa on murtoura.

10000 kapselin valmistus, joissa kussakin on 10 mg aktiivianetta

Aineosat:

8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1-metyyli-1,4- dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2)bentsatsepiinia	500 g
maitosokeria	2350 g
talkkijauhetta	150 g

Menetelmä:

Kaikki jauheet seulotaan seulan läpi, jonka silmukkakoko on 0,6 mm. Sen jälkeen tehoaineeseen sekoitetaan homogeenisesti sopivassa sekoittimessa ensin talkki ja sitten maitosokeri. Käyttäen kapselitäytekonetta täytetään kulloinkin 300 mg:n seosannoksia kapseluihin no. 2.

Esimerkki 11:

Seosta, jossa on 450 mg 3,2'-dikloori-6-(1-t.butylyli-4-formyyli-3-pyratsolyyli)-bentsofenonia, 400 mg vedetöntä natrium-sulfaattia ja 10 ml kyllästettyä metanolista ammoniakkia, hämmennetään 3 päivää huoneen lämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan, jäännös liuotetaan metyleenikloridiin, liuos pestään vesipitoisella natriumvetykarbonaattiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan 8-kloori-6-(2-kloorifenyyli)-4-hydroksi-2-t.butylyli-2,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2)bentsatsepiinia, jolla NMR-spektrissä on juovat kohdissa $\delta = 4,92$ ja $1,44$ ppm.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla: Liuokseen, jossa on 17 g kalium-t-butoksidia 150 ml:ssa etyleeniglykolia, lisätään annoksittain samalla hämmennetään 0° :ssa 24 g 4-kloorifenyyli-propargyliketonia. Tunnin kuluttua reaktioseokseen lisätään 9 g etikkahappoa, kaadetaan jäihin, laimennetaan dietyylieetterillä ja pH säädetään natriumvetykarbonaatilla arvoon 8. Eetterikerros erotetaan, pestään kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan 2-(4-klooribentsoyyli)-asetaldehydi-etyleeniasetaalia.

Seosta, jossa on 11,9 g 2-(4-klooribentsoyyli)-asetaldehydi-etyleeniasetaalia, 11,73 g pyridiniumkloridia, 8,97 g t-butylylhydratsiinia ja 76 ml pyridiiniä, hämmennetään 80° :ssa 23 tuntia ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan metyleenikloridiin, liuos pestään vesipitoisella natriumvetykarbonaattiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös kiteytetään uudelleen kuumasta heksaanista. Saadaan 1-t-butylyli-3-(4-kloorifenyyli)-pyratsolia, joka sulaa 62° :ssa.

Liuosta, jossa on 700 mg 1-t-butylyli-3-(4-kloorifenyyli)-pyratsolia 25 ml:ssa dietyylieetteriä ja 2,2 ml 1,6 molaarista n-butyylilitiumia heksaanissa, hämmennetään 1 tunti 0° :ssa. Sen jälkeen liuokseen lisätään 480 mg 2-kloori-bentsonitriiliä 10 ml:ssa dietyylieetteriä ja hämmennetään $5 \frac{1}{2}$ tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos laimennetaan 30 ml:lla vettä, uutetaan dietyylieetterillä, uute pestään kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan 20 ml:aan metanolia ja 5 ml:aan 1n kloorivetyhappoa, liuos keitetään 2 tuntia palautusjäähdyttäen, väkevöidään, konsentraatti laimennetaan metyleenikloridilla ja neutraloidaan natriumkarbonaatilla. Orgaaninen kerros erotetaan, kuivataan, väkevöidään ja sakka erotetaan. Saadaan 3,2'-dikloori-

6-(1-t-butylyli-3-pyratsolylyli)-bentsofenonia, joka sulaa 105-107^o:ssa.

Liukseen, jossa on 370 mg 3,2'-dikloori-6-(1-t-butylyli-3-pyratsolylyli)-bentsofenonia 1,5 ml:ssa etyleenikloridia, lisätään kompleksiliuosta, joka on valmistettu 0^o:ssa 146 mg:sta dimetyyliformamidia ja 306 mg:sta fosforioksikloridia 1 ml:ssa etyleenikloridia, ja seosta keitetään 2 tuntia palautusjäähdyttään. Sen jälkeen lisätään liuos, jossa on 1,35 g natriumasetaatti-trihydraattia 2 ml:ssa vettä, seosta keitetään edelleen 15 minuuttia palautusjäähdyttään, jäähdytetään ja laimennetaan metyleenikloridilla ja vedellä. Orgaaninen kerros erotetaan, kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan 3,2'-dikloori-6-(1-t-butylyli-4-formyyli-3-pyratsolylyli)-bentsofenonia, jolla NMR-spektrissä on juovat kohdissa $\delta = 9,63, 7,95$ ja $1,95$ ppm.

Esimerkki 12:

Edellisissä esimerkeissä selitettyjen analogisten menetelmien mukaan valmistetaan myös seuraavia kaavan XI mukaisia yhdisteitä lähtemällä ekvivalenttimääristä vastaavaa lähtöainetta:

a) 4-dimetyyliamino-metylideeni-1-fenylyli-3,4-dihydro-2-bentsatsepiini-5-onia, sul.p. 134-136^o (jonka metaanisulfonaatti sulaa 185-187^o:ssa);

b) 8-kloori-4-dimetyyliamino-metylideeni-1-(2-fluori- tai 2-kloorifenylyli)-3,4-dihydro-2-bentsatsepiini-5-onia, sul.p. 224^o vast. 207^o.

Muita kaavan XI mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa seuraavalla tavalla: Seosta, jossa on 1,9 g 8-kloori-4-hydroksimetylideeni-1-fenylyli-3,4-dihydro-2-bentsatsepiini-5-onia, 30 ml etanolia ja 0,7 g morfoliinia, hämmennetään 16 tuntia huoneen lämpötilassa ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös kiitetetään uudestaan dietyylieetteristä. Saadaan

c) 8-kloori-4-morfolino-metylideeni-1-fenylyli-3,4-dihydro-2-bentsatsepiini-5-onia, joka sulaa 144-146^o:ssa.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

Liukseen, jossa on 2,6 g 8-kloori-1-fenylyli-3,4-dihydro-2-bentsatsepiini-5-onia 4 ml:ssa dietyylieetteriä, lisätään 0,5 g natriumhydridiä 10 ml:ssa dietyylieetteriä ja seosta hämmennetään puoli tuntia. Reaktioseokseen lisätään sitten 1,2 ml muurahaishappoetyyliesteriä ja 0,1 ml etanolia ja keitetään

palautusjäähdyttään 24 tuntia. Seos jäähdytetään jäähauteessa, siihen lisätään 30 ml vettä, vesikerros erotetaan, hapotetaan 2n kloorivetyhapolla ja saatu sakka suodatetaan. Saadaan 8-kloori-4-hydroksimetyylideeni-1-fenyyli-3,4-dihydro-2-bentsatsepiini-5-oni-hydrokloridia, joka sulaa 185°:ssa (hajoten).

Tämä yhdiste voidaan myös valmistaa hydrolysoimalla 2,1 g 8-kloori-4-dimetyyliamino-metyylideeni-1-fenyyli-3,4-dihydro-2-bentsatsepiini-5-onia 5 ml:ssa 2n kloorivetyhappoa ja hämmentämällä 25°:ssa 2 tuntia. Saatu sakka suodatetaan. Saadaan edellään mainittua hydrokloridia joka sulaa 185°:ssa hajoten. Se liuotetaan veteen, liuoksen pH säädetään natriumkarbonaattivesiliuoksella arvoon 7,5 ja uutetaan metyleenikloridilla. Uute kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan 8-kloori-4-hydroksimetyylideeni-1-fenyyli-3,4-dihydro-2-bentsatsepiini-5-onia, joka sulaa 131-132°:ssa.

Vastaavalla tavalla valmistetaan myös seuraavia yhdisteitä:

d) 8-kloori-4-(metyyliamino- tai 6-hydroksipropyyliamino)-metyylideeni-1-fenyyli-3,4-dihydro-2-bentsatsepiini-5-onia, jotka sulavat 176° vast. 205°:ssa (hajaantuen);

e) 8-kloori-4-metyyliamino-metyylideeni-1-(2-fluori- tai 2-kloori-fenyyli)-3,4-dihydro-2-bentsatsepiini-5-oni-hydrokloridia, jotka sulavat 225° vast. 210°:ssa (hajoten).

Esimerkki 13:

Liuosta, jossa on 0,208 g 3-(4-(kloori-2-(2-fluori-bentsoyyli)-fenyyli)-2-metyyli-4-ftalimidometyyli-pyratsolia 2 ml:ssa väkevää kloorivetyhappoa ja 2 ml:ssa vettä, keitetään palautusjäähdyttään typpiatmosfäärissä 16 tuntia. Liuos jäähdytetään jäällä, tehdään emäksiseksi lisäämällä 15%:sta natriumhydroksidivesiliuosta ja tuote uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen kerros kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin haihdutetaan. Saadaan jäänös, joka koostuu 8-kloori-6-(2-fluori-fenyyli)-1-metyyli-1,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2)bentsatsepiinin ja pääasiassa 4-amino-metyyli-3-(4-kloori-2-(2-fluori-bentsoyyli)-fenyyli-2-metyyli-pyratsolin seoksesta. Liuottamalla jäänös etanoliin ja lämmitämällä höyryhauteella noin 1 tunti, muutetaan viimeainittu yhdiste halutuksi 8-kloori-6-(2-fluori-fenyyli)-1-metyyli-1,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2)bentsatsepiiniksi, joka puhdistetaan kiteyttämällä uudestaan dietyylieetteristä tai sykloheksaanista.

Saadaan analyytisesti puhdasta ainetta, joka sulaa $126-128^{\circ}$:ssa.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

Seokseen, jossa on 1250 ml metyyliamiinin 40%:sta vesiliuosta ja 1250 ml metyleenikloridia, lisätään samalla jäähauteessa jäähdyttäen ja hämmentäen liuos, jossa on 500 g 4-kloori-bentsoyylikloridia 625 ml:ssa metyleenikloridia. Lisäyksen jälkeen (50 minuuttia) hämmennetään seosta edelleen 2 tuntia. Valkoinen sakka suodatetaan ja kuivataan ilmassa. Suodoksen metyleenikloridikerros kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan raakaa 4-kloori-N-metyyli-bentsamidia, joka uudelleenkiteyttämisen jälkeen 1200 ml:sta metanolia sulaa $158-161^{\circ}$:ssa. Emäliuoksesta saadaan lisää tätä yhdistettä, sul.p. $158-160^{\circ}$.

Kolmikaulakalvissa, joka on varustettu lämpömittarilla, typipikaasun sisäänjohtoputkella ja tiputussuppilolla, liuotetaan 84,75 g 4-kloori-N-metyyllibentsamidia 3000 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania ja liuos jäähdytetään samalla hämmentäen typpiatmosfäärissä -45° :seen. Kun tämä lämpötila on saavutettu lisätään 660 ml 1,6 molaarista N-butyylilitiumin heksaaniliuosta sellaisina annoksina että lämpötila ei nouse yli -40° : Lisäyksen päätyttyä jäähdytyshaude poistetaan ja lämpötilan annetaan nousta $+10^{\circ}$:seen. Reaktioseokseen lisätään sen jälkeen yhdellä kertaa samalla jäähdyttäen jäähauteessa 65,6 g 2-fluori-bentsaldehydiä 100 ml:ssa tetrahydrofuraania. Haude poistetaan ja seosta hämmennetään huoneen lämpötilassa 2 1/4 tuntia, jolloin sakan roosanpunainen väri muuttuu vaaleanharmaaksi. Kolvi jäähdytetään uudestaan, reaktioseokseen lisätään 160 ml metyylijodidia ja hämmennetään huoneen lämpötilassa 68 tuntia. Sen jälkeen tetrahydrofuraani poistetaan alennetussa paineessa, jäännös liuotetaan noin 1000 ml:aan dietyylieetteriä ja ravistellaan jää-vesiseoksella. Erottamisen jälkeen orgaaninen kerros pestään kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella ja kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla. Vesikerrokset uutetaan uusilla dietyylieetteriannoksilla. Liuottimen poistamisen jälkeen saadaan 4-kloori-2-(2-fluori- α -metoksi-bentsyyli)-N,N-dimetyyllibentsamidia öljymäisenä jäännöksenä, jota käytetään seuraavassa vaiheessa.

Liuos, jossa on 142 g kuivaa 4-kloori-2-(2-fluori- α -metoksi-bentsyyli)-N,N-dimetyyli-bentsamidia 1400 ml:ssa tolueenia, jäähdytetään typpiatmosfäärissä -45° :seen. Sen jälkeen lisätään 780 ml metyyllilitiumin 1,7 molaarista dietyylieetteriliuosta nopeasti

peräkkäisinä annoksina. Tällöin varotaan ettei lämpötila nouse yli -40° . Sen jälkeen annetaan lämpötilan nousta hitaasti huoneen lämpötilaan. Tunti metyyllilitiumin lisäämisen jälkeen reaktio pysäytetään jäävedellä, orgaaninen kerros erotetaan, pestää natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella ja kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla. Vesikerrokset uutetaan uudestaan dietyylieetterillä. Kaikkien liuotinten poishaihduttamisen jälkeen jäännös kiteytetään heksaanista. Saadaan 4-kloori-2-(2-fluori- α -metoksi-bentsyyli)-asetofenonia, joka sulaa $59-61^{\circ}$:ssa.

Liuos, jossa on 85,3 g 4-kloori-2-(2-fluori- α -metoksi-bentsyyli)-asetofenonia 370 ml:ssa dietyylikarbonaattia lisätään jäähauteessa pidettyyn suspensioon, jossa on 17,2 g natriumhydridiä (55% mineraaliöljyssä, pesty dietyylieetterillä mineraaliöljyn poistamiseksi) 180 ml:ssa dietyylikarbonaattia. Sen jälkeen reaktioseosta hämmennetään 2 1/2 päivää huoneen lämpötilassa, laimennetaan dietyylieetterillä, lisätään jäitä ja pH säädetään kloorivetyhapolla ja natriumdivetyfosfaatin vesiliuoksella arvoon 6. Orgaanisen kerroksen erottamisen jälkeen se pestään kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Kaikki vesikerrokset uutetaan uudestaan dietyylieetterillä. Saadaan neste-mäisenä jäännöksenä 3-(4-kloori-2-(2-fluori- α -metoksi-bentsyyli)-fenyyli)-3-okso-propionihappoetyyliesteriä, jota käytetään seuraavassa vaiheessa ilman enempää puhdistamista.

Liuosta, jossa on 107 g raakaa 3-(4-kloori-2-(2-fluori- α -metoksi-bentsyyli)-fenyyli)-3-okso-propionihappo-etyyliesteriä 200 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, keitetään tyypiatmosfäärissä 84 ml:n kanssa dimetyyliformamidi-dimetyyliasetaalina 1 tunti palautusjäähdyttäen. Sen jälkeen poistetaan liuotin ja ylimääräinen reagenssi 12 mm Hg:n paineessa. Jäännös joka koostuu 3-(4-kloori-2-(2-fluori- α -metoksi-bentsyyli)-fenyyli)-2-dimetyyliamino-metyyleeni-3-okso-propionihappo-etyyliesteristä ja sisältää pieniä määriä dimetyyliformamidia, käytetään suoraan seuraavassa menetelmävaiheessa.

Liuosta, jossa on 127 g raakaa 3-(4-kloori-2-(2-fluori- α -metoksi-bentsyyli)-fenyyli)-2-dimetyyliamino-metyyleeni-3-okso-propionihappo-etyyliesteriä 1500 ml:ssa etanolia, keitetään tyypiatmosfäärissä palautusjäähdyttäen 25 g:n kanssa metyylihydratsiinia. Sen jälkeen liuotin ja haihtuva reagenssi poistetaan 12 mm Hg:n painees-

sa ja jäännös kiteytetään uudestaan 400 ml:sta dietyylieetteriä. Saadaan tuotetta A, joka sulaa 128-130^o:ssa. Emäliuosta käsitellään aktiivihiehillä ja haihdutetaan 150 ml:aan, jolloin saadaan tuotetta B, sul.p. 114-116^o. Tuote A on 3-(4-kloori-2-(2-fluori- α -metoksibentsyyli)-fenyyli)-4-etoksikarbonyyli-2-metyyli-pyratsolin toinen isomeerinen (rotameerinen) muoto, kun taas tuote B ensisijassa koostuu tuotteen toisesta isomeerisestä (rotameerisestä) muodosta, joka epäpuhtautena sisältää pieniä määriä ensimmäistä isomeeriä.

Liuokseen, jossa on 20,1 g 3-(4-kloori-2-(2-fluori- α -metoksibentsyyli)-fenyyli)-4-etoksikarbonyyli-2-metyyli-pyratsolia 250 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 54 ml 1,4 molaarista booritrikloridiliuosta metyleenikloridissa. Reaktioseosta hämmennetään 16 tuntia, lisätään jäävettä, orgaaninen kerros erotetaan, pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivataan natriumsulfaatilla. Vesikerrokset uutetaan uudestaan dietyylieetterillä. Liuottimen poistamisen jälkeen saadaan 3-(4-kloori-2-(α -kloori-2-fluori-bentsyyli)-fenyyli)-4-etoksikarbonyyli-2-metyylipyratsolia kiinteänä jäännöksenä, jota käytetään suoraan seuraavassa vaiheessa.

3-(4-kloori-2-(α -kloori-2-fluori-bentsyyli)-fenyyli)-4-etoksikarbonyyli-2-metyyli-pyratsolin liuosta 200 ml:ssa dioksaania keitetään palautusjäähdyttään 4 tuntia 75 ml:n kanssa 2n natriumhydroksidin vesiliuosta. Seos haihdutetaan, jäännös ravistellaan dietylieetterillä ja vedellä, emäksinen vesikerros erotetaan, hapotetaan 35 ml:lla 5n kloorivetyhappoa ja uutetaan kaksi kertaa metyleenikloridilla. Orgaaninen kerros kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Saadaan vaahtomaista jäännöstä joka koostuu 4-karboksi-3-(4-kloori-2-(2-fluori- α -hydroksi-bentsyyli)-fenyyli)-2-metyylipyratsolistista. Tuotetta käytetään suoraan seuraavassa vaiheessa.

Liuosta, jossa on 20,3 g raakaa 4-karboksi-3-(4-kloori-2-(2-fluori- α -hydroksi-bentsyyli)-fenyyli)-2-metyyli-pyratsolia 500 ml:ssa tolueenia keitetään palautusjäähdyttään samalla hämmentäen ja käyttäen vedenerotinta 16 tuntia 1 g:n kanssa p-tolueenisulfonihappoa. Lähtöaine, joka alussa saostuu osittain, liukenee kuumentettaessa edelleen palautusjäähdyttään. Reaktioseos jäähdytetään ja tolueeni haihdutetaan pyörivässä haihduttimessa kunnes sakan muodostus alkaa. Sen jälkeen seos jäähdytetään ja voidaan erottaa

8-kloori-6-(2-fluori-fenyyli)-1-metyyli-1,6-dihydro-4H-pyratsolo (4,3-d)(2)bentsoksepiini-4-onin ensimmäinen kide-erä, joka sulaa 198-200^o:ssa. Emäliuos pestään kylmällä natriumkarbonaattivesiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös kiteytetään uudestaan dietyylieetterin ja tolueenin seoksesta. Saadaan lisää tuotetta, joka sulaa 219-220^o:ssa.

Seuraavassa vaiheessa käytettävä aluminiumhydridi valmistetaan Brown et al'in mukaan, J.Am.Chem.Soc., nide 90, s. 2934 (1968), seuraavasti:

Seosta, jossa on 3,05 g litiumaluminiumhydridiä 52 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, hämmennetään 2 tuntia huoneen lämpötilassa tai siihen lisätään sen jälkeen vielä 68 ml tetrahydrofuraania. Seos jäähdytetään jäähauteessa ja siihen lisätään tipoittain 2,14 ml väkevää rikkihappoa. Reaktioseosta hämmennetään voimakkaasti yksi tunti huoneen lämpötilassa. Päällä olevaa aluminiumhydridiliuosta käytetään suoraan seuraavassa reaktiossa.

Jäällä jäähdytettyyn liuokseen, jossa on noin 33m molaarista aluminiumhydridiä 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään typpi-atmosfäärissä liuos, jossa on 6,86 g 8-kloori-6-(2-fluori-fenyyli)-1-metyyli-1,6-dihydro-4H-pyratsolo(4,3-d)(2)bentsoksepiini-4-onia 150 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Sen jälkeen reaktioseosta hämmennetään edelleen 30 minuuttia jäähauteessa. Reagenssiylimäärä hajotetaan sen jälkeen varovasti vedellä ja kuohkea sakka liuotetaan 50 ml:lla 2n kloorivetyhappoa. Molemmat kerrokset erotetaan, orgaaninen kerros pestään kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella ja kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla. Kaikki vesikerrokset uutetaan uudestaan dietyylieetterillä. Jäännös (joka koostuu termisesti toisiinsa muutettavissa olevista isomeereistä) liuotetaan 100 ml:aan dioksaania ja keitetään 2 tuntia palautusjäähdyttären. Sen jälkeen dioksaani haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään uudestaan 30 ml:sta dietyylieetteriä. Saadaan 3-(4-kloori-2-(2-fluori- α -hydroksi-bentsyyli)-fenyyli)-4-hydroksimetyyli-2-metyyli-pyratsolin termodynaamisesti stabiilimpia isomeeria, joka sulaa 152-155^o:ssa. Emäsluosta käsitellään edelleen keittämällä dioksaanissa palautusjäähdyttären. Saadaan lisää tuotetta, joka sulaa 153-155^o:ssa.

Liuos, jossa on 1,04 g 3-(4-kloori-2-(2-fluori- α -hydroksibentsyyli)-fenyyli)-4-hydroksimetyyli-2-metyyli-pyratsolia 25 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania, jäähdytetään jäähauteessa ja kuivassa typpi-atmosfäärissä. Sen jälkeen lisätään tiputussuppilon kautta

ensin 7,15 ml 0,504 molaarista tionyylikloridiliuosta bentseenissä ja sen jälkeen 7,25 ml 0,496 molaarista pyridiiniliuosta tetrahydrofuraanissa. Lisäyksen jälkeen muodostuu sakka. Seosta hämmennetään 30 minuuttia jäähauteessa ja siihen lisätään sen jälkeen 20 ml 4n vesipitoista rikkihappoa. Seosta hämmennetään edelleen 30 minuuttia jäähauteessa. Molemmat kerrokset erotetaan sitten erotussuppilossa, pestään väkevällä natriumkloridivesiliuoksella ja vesikerrokset uutetaan uudestaan dietyylieetterillä. Orgaaniset kerrokset kuivataan ja liuotin haihdutetaan alle 35^o:n lämpötilassa.

Jäännös liuotetaan 50 ml:aan dietyylieetteriä, jäähdytetään jäähauteessa ja siihen lisätään samalla hämmentäen 5 ml kromihappoliuosta (joka on valmistettu liuottamalla 100 g natriumbikromaattidihydraattia 300 ml:aan vettä, lisäämällä 136 ml väkevää rikkihappoa ja laimentamalla seos 500 ml:aan vedellä). Seosta hämmennetään 30 minuuttia 0^o:ssa ja kromihapon ylimäärä hajotetaan natriumsulfiittivesiliuoksella. Seos laimennetaan dietyylieetterillä, lisätään sitten erotussuppiloon ja molemmat kerrokset erotetaan. Pestään vedellä, vesikerrokset uutetaan uudestaan dietyylieetterillä ja orgaaniset kerrokset kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin poistetaan pyörivässä tislauslaitteessa alle 35^o:n lämpötilassa. Saadaan 4-kloorimetyyli-3-(4-kloori-2-(2-fluori-bentsoyyli)-fenyyli)-1-metyyli-pyratsolia, jota käytetään seuraavassa vaiheessa.

Liukseen, jossa on 1 g raakaa 4-kloorimetyyli-3-(4-kloori-2-(2-fluori-bentsoyyli)-fenyyli)-2-metyyli-pyratsolia 15 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, hämmennetään 16 tuntia huoneen lämpötilassa 0,55 g:n kanssa ftalimidikaliumia. Seos laimennetaan dietyylieetterillä, pestään kaksi kertaa vedellä ja sen jälkeen kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella. Vesikerrokset uutetaan uudestaan dietyylieetterillä. Orgaaninen faasi kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin haihdutetaan ja jäännös liuotetaan 15 ml:aan dietyylieetteriä. Tällöin kiteytyy tuote. Voidaan erottaa 3-(4-kloori-2-(2-fluoribentsoyyli)-fenyyli)-2-metyyli-4-ftalimidometyyli-pyratsolin ensimmäinen kide-erä, sul.p. 153-155^o.

Esimerkki 14:

Liuos, jossa on 0,33 g 3-(4-kloori-2-(2-fluori-bentsoyyli)-fenyyli)-4-ftalimidometyyli-2-metyyli-pyratsolia 20 ml:ssa metanolia, kyllästetään ammoniakilla ja annetaan seistä 2 päivää huo-

neen lämpötilassa. Liuottimen poishaihduttamisen jälkeen saatua jäännöstä käsitellään vedellä ja uutetaan dietyylieetterillä. Eetteriuute pestään laimennetulla natriumhydroksidivesiliuoksella ja kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella ja kuivataan natriumsulfaatilla. Eetterin poishaihduttamisen jälkeen saadaan öljy, joka kromatografoidaan piigeeleipylväässä. Aine eluoidaan etikkaesterillä. Etikkaesterin poishaihduttamisen jälkeen saatu kiinteä jäännös kiteytetään uudestaan etikkaesterin ja petrolieetterin seoksesta. Saadaan 8-kloori-6-(2-fluori-fenyyli)-1-metyyli-1,4-dihydropyratsolo(4,3-d)(2) bentsatsepiinia, joka sulaa 127-129^o:ssa. Tuote on identtinen esimerkin 2 menetelmän mukaan saadun yhdisteen kanssa.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla: Liuosta, jossa on 0,347 g 3-(4-kloori-2-(2-fluori- α -hydroksi-bentsyyli)-fenyyli)-4-hydroksimetyyli-2-metyyli-pyratsolia, 0,278 g trityylikloridia ja 0,101 g trietyyliamiinia 15 ml:ssa metyleenikloridia, hämmennetään 16 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuos suodatetaan sen jälkeen pienen pylvään läpi, joka sisältää neutraalia aluminiumoksidia. Pylväs pestään sitten metyleenikloridilla. Suodos, joka sisältää 3-(4-kloori-2-(2-fluori- α -hydroksi-bentsyyli)-fenyyli)-2-metyyli-4-trityylioksimetyyli-pyratsolia, käytetään seuraavassa vaiheessa.

Edellä mainittu liuos lisätään liuokseen, jossa on 0,6 g kromitrioksidia ja 0,95 g pyridiiniä 15 ml:ssa metyleenikloridia. 15 minuutin kuluttua liuos suodatetaan pienen pylvään läpi joka sisältää neutraalia aluminiumoksidia. Pylväs pestään metyleenikloridilla ja suodos haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan tolueeniin joka sisältää hieman pyridiiniä. Toluenei poistetaan haihduttamalla alennetussa paineessa. Jäännös, joka sisältää 3-(4-kloori-2-(2-fluori-bentsoyyli)-fenyyli)-2-metyyli-4-trityylioksimetyyli-pyratsolia, käytetään ilman enempää puhdistamista seuraavassa menetelmävaiheessa.

Edellä saatu jäännös liuotetaan 15 ml:aan tetrahydrofuraania, liuokseen lisätään 4 ml väkevää kloorivetyhappoa ja hämmennetään 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännöstä käsitellään dietyylieetterillä ja kyllästetyllä natriumvetykarbonaattivesiliuoksella. Eetteriliuos pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja suodatetaan piigeeleipylvään läpi. Pylväs ei pidätä trifenyylikarbinolia. Pylväs pestään ensin dietyylieetterillä ja eluoidaan tetrahydrofuraanilla. Liuotin poistetaan haihduttamalla. Saadaan 3-(4-kloori-2-(2-fluori-bentsoyyli)-fenyyli)-4-hydroksimetyyli-2-metyyli-pyratsolia vä-

rittömänä öljynä.

3-(4-kloori-2-(2-fluori-bentsoyyli)-fenyyli)-2-metyyli-4-trityylioksimetyyli-pyratsoli voidaan myös liuottaa etikkaesteriin ja käsitellä bromivedyllä. Trityylibromidi saostuu (ja voidaan käyttää uudestaan trityloimiseen) ja 3-(4-kloori-2-(2-fluori-bentsoyyli)-fenyyli)-4-hydroksimetyyli-2-metyyli-pyratsoli jää etikka-happoliuokseen.

Liuokseen, jossa on 0,295 g edellä mainittua ketoalkoholia 15 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään ensin 0,230 g tionyylikloridia 5 ml:ssa tetrahydrofuraania ja sen jälkeen 160 g pyridiiniä 5 ml:ssa tetrahydrofuraania. Seosta hämmennetään huoneen lämpötilassa 30 minuuttia ja käsitellään sen jälkeen 10 ml:lla 1n kloorivetyhappoa. Orgaaninen faasi eristetään, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Saadaan 4-kloorimetyyli-3-(4-kloori-2-(2-fluori-bentsoyyli)-fenyyli)-2-metyyli-pyratsolia värittömänä öljynä.

Edellämainitun klooriketonin liuokseen 5 ml:ssa dimetyyliformamidia lisätään ekvivalenttimäärä ftalimidikaliumia. Seosta hämmennetään 16 tuntia huoneen lämpötilassa ja laimennetaan sitten dietyylieetterillä. Orgaaninen liuos pestään vedellä ja kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella. Eetteriliuos kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin. Öljymäinen jäännös kiteytetään uudestaan dietyylieetteristä. Saadaan 3-(4-kloori-2-(2-fluori-bentsoyyli)-fenyyli)-4-ftalimido-metyyli-2-metyyli-pyratsolia, joka sulaa 153-155^o:ssa.

Esimerkki 15:

Liuosta, jossa on 0,2 g 8-kloori-6-(2-fluori-fenyyli)-1-metyyli-1,4,5,6-tetrahydro-pyratsolo(4,3-d)(2)bentsatsepiinia 20 ml:ssa metyleenikloridia, hämmennetään voimakkaasti 2 g:n kanssa mangaanidioksidia 22 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen mangaanidioksidi suodatetaan pois, suodos haihdutetaan ja saatu jäännös, joka koostuu 8-kloori-6-(2-fluori-fenyyli)-1-metyyli-1,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2)bentsatsepiinin ja vastaavan 1,6-dihydro-iso-merin seoksesta, kromatografoidaan piigeelistä. Eluoidaan kloroformin etikkaesterin 8:2-seoksella. 1,4-dihydro-yhdiste sulaa 128^o:ssa, kun taas 1,6-dihydro-yhdiste sulaa 163-165^o:ssa.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla: Seosta, jossa on 3-(4-kloori-2-(2-fluori- α -hydroksi-bentsyyli)-fenyyli)-4-hydroksi-

metyyli-2-metyyli-pyratsolia ja 4 ml tionyylikloridia, keitetään 1 tunti palautusjäähdyttään ja haihdutetaan sitten alennetussa paineessa. Amorfinen jäännös, joka sisältää 4-kloorimetyyli-3-(4-kloori-2-(2-fluori- α -kloori-bentsyyli)-fenyyli)-2-metyyli-pyratsolia, liuotetaan 50 ml:aan kyllästettyä ammoniakiliuosta metanolissa ja hämmennetään 24 tuntia huoneen lämpötilassa. Seos haihdutetaan alennetussa paineessa, jäännös liuotetaan metyleenikloridiin, liuos pestään laimennetulla natriumkloridivesiliuoksella, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan etanoliin, liuos neutraloidaan johtamalla siihen vedetöntä kloorivetykaasua ja laimennetaan dietyylieetterillä. Saatu kiteinen 8-kloori-6-(2-fluori-fenyyli)-1-metyyli-1,4,5,6-tetrahydro-pyratsolo(4,3-d)(2)-bentsatsepiini-hydrokloridi sulaa 280^o:ssa.

Esimerkki 16:

Liuosta, jossa on 0,39 g 8-kloori-6-(2-fluori-fenyyli)-1-metyyli-1,6-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2)bentsatsepiinia 10 ml:ssa etanolia, joka sisältää 12 g kalium tert.butoksidia, keitetään 12 tuntia palautusjäähdyttään. Sen jälkeen liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa, jäännös liuotetaan metyleenikloridiin ja liuos pestään laimennetulla natriumvetykarbonaattivesiliuoksella. Orgaaninen kerros erotetaan, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös, joka sisältää lähtöaineen ja 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1-metyyli-1,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2)bentsatsepiinin 9:1-seosta, kromatografoidaan piigeelissä. Eluoidaan kloroformi-etikkaesterin 8:2-seoksella. Haluttu 8-kloori-6-(2-fluori-fenyyli)-1-metyyli-1,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2)bentsatsepiini sulaa 128^o:ssa.

Esimerkki 17:

Liuos, jossa on 3,5 g raakaa 3-(4-kloori-2-(2-kloori-bentsyyli)-fenyyli)-4-hydroksimetyyli-pyratsolia 25 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 4 ml:ssa vedetöntä pyridiiniä, jäähdytetään jäähauteella. Sen jälkeen lisätään 2,5 ml metaanisulfonyylikloridia ja seosta hämmennetään huoneen lämpötilassa 4 tuntia. Reaktioseokseen lisätään sitten 50 ml ammoniakin kyllästettyä metanoliliuosta ja hämmennetään 16 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuotin haihdutetaan sitten alennetussa paineessa ja jäännös liuotetaan etikkaesteriin ja 1n kloorivetyhappoon. Hapan kerros erotetaan, tehdään emäkseksi 2n vesipitoisella natriumhydroksidiliuoksella ja tuote uute-

taan metyleenikloridilla. Orgaaninen kerros kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja liuotin haihdutetaan pois. Saadaan amorfinen jäännös, joka sisältää 8-kloori-6-(2-kloori-fenyyli)-1,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2)bentsatsepiinia. Ohutkerroskromatograafisesti ja NMR-spektriä vertaamalla todetaan tuotteen olevan identtinen esimerkin 9 yhdisteen 5) kanssa. Puhtaan yhdisteen hydrokloridi sulaa 220° :ssa.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

Liuos, jossa on 96,6 g 4-klooriasetofenonia 300 ml:ssa dietyylikarbonaattia, lisätään tipoittain suspensioon, jossa on 34 g natriumhydridiä (55%:nen mineraaliöljyssä, pesty kaksi kertaa dietyylieetterillä) 400 ml:ssa dietyylikarbonaattia, jäähaudelämpötilassa ja hämmennetään sitten 2 päivää huoneen lämpötilassa. Tummaan liuokseen lisätään sitten hienonnettua jäätä ja pH säädetään arvoon 6-7 5n kloorivetyhapolla. Reaktioseos laimennetaan dietyylieetterillä, kerrokset erotetaan, orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella ja kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin haihdutetaan. Saadaan öljymäistä 3-(4-kloori-fenyyli)-3-okso-propionihappo-etyyliesteriä.

Seosta, jossa on 57 g 3-(4-kloori-fenyyli)-3-okso-propionihappo-etyyliesteriä ja 50 ml dimetyyliformamidi-dimetyyliasetaalaa keitetään yksi tunti palautusjäähdyttäen 100 ml:ssa dimetyyliformamidia. Sen jälkeen liuotin ja ylimääräinen reagenssi poistetaan tyhjössä. Saadaan 3-(4-kloori-fenyyli)-2-dimetyyliamino-metyleen-3-okso-propionihappo-etyyliesteriä ja tummana öljymäisenä jäännöksenä, jota käytetään edelleen ilman enempää puhdistamista.

Seosta, jossa on 33 g edellä mainittua öljyä ja 10 g hydrattiinihydraattia, keitetään palautusjäähdyttäen 550 ml:ssa etanolia 1 1/2 tuntia. Etanoli poistetaan tyhjössä, jäännös liuotetaan etikkaesteriin, pestään vedellä ja sen jälkeen kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella. Liuottimen kuivaamisen ja poishaihduttamisen jälkeen jäännös kiteytetään uudestaan dietyylieetterin ja heksaanin seoksesta. Saadaan 3-(4-kloori-fenyyli)-4-etoksikarbonyyli-pyratsolia, joka sulaa $95-100^{\circ}$:ssa.

Liuos, jossa on 12 g (4-kloori-fenyyli)-4-etoksikarbonyyli-pyratsolia 150 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäähdytetään jäähauteessa, minkä jälkeen siihen lisätään tipoittain 25 ml aluminiumhydridi-trietyyliamiinikompleksin 1 molaarista bentseeniliuosta.

Sen jälkeen jäähaude poistetaan ja liivatemaista seosta hämmennetään huoneen lämpötilassa 2 1/2 tuntia. Ylimääräinen reagenssi hajotetaan lisäämällä tipoittain vettä ja sen jälkeen 30 ml natriumhydroksidin 2n vesiliuosta. Kerrokset erotetaan, vesifaasi uutetaan etikkaesterillä uudestaan ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Jäännös kiteytetään uudestaan kuumasta etikkaesteristä. Saadaan 3-(4-kloori-fenyyli)-4-hydroksimetyyli-pyratsolia, joka sulaa 149-150°:ssa.

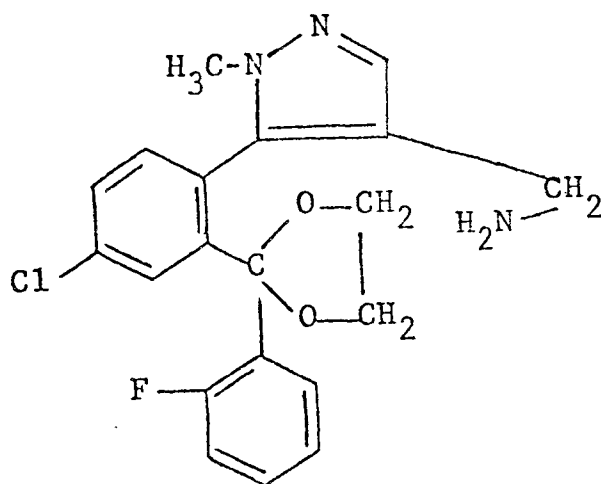
Suspensiota, jossa on 5,2 g 3-(4-kloori-fenyyli)-4-hydroksimetyylipyratsolia 45 ml:ssa 2,2-dimetoksipropanin ja metyyliisopropenyli-eetterin 1:1-seosta, hämmennetään huoneen lämpötilassa. Lisätään muutamia tippoja fosforioksikloridia, jolloin seos muuttuu eksotermiseksi. Reaktioseosta keitetään palautusjäähdyttään 30 minuuttia, jolloin lähtöaine liukenee kokonaan. Sen jälkeen seos jäähdytetään, kaadetaan jään ja natriumvetykarbonaatin seokseen, laimennetaan dietyylieetterillä, ravistellaan ja erotetaan. Kuivaamisen jälkeen vedettömällä natriumsulfaatilla ja liuottimen poistamisen jälkeen saadaan öljymäisenä jäännöksenä 3-(4-kloori-fenyyli)-1-(2-metoksi-2-propyyli)-4-(2-metoksi-2-propyylioksi)-metyyli-pyratsolia.

Liuos, jossa on 3,2 g 3-(4-kloori-fenyyli)-1-(2-metoksi-2-propyyli)-4-(2-metoksi-2-propyylioksi)-metyyli-pyratsolia 60 ml:ssa dietyylieetteriä, jäähdytetään typpi-atmosfäärissä -70°:seen. Sen jälkeen lisätään tipoittain 10 ml sek.butyyli-litiumin 1,2-molaarista heksaaniliuosta. Sen jälkeen reaktioseosta hämmennetään 5 minuuttia -60 - -70°:ssa ja lisätään 2,2 g 2-kloori-N,N-dimetyylibentsamidia 10 ml:ssa dietyylieetteriä. Jäähdytyshaude poistetaan, seosta hämmennetään huoneen lämpötilassa 12 tuntia, kaadetaan jäähän ja veteen ja laimennetaan dietyylieetterillä. Molemmat kerrokset erotetaan ja orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella. Liuottimen kuivaamisen ja poistamisen jälkeen tyhjössä saadaan jäännös, joka sisältää 3-(4-kloori-2-(2-kloori-bentsoyyli)-fenyyli)-1-(2-metoksi-2-propyyli)-4-(2-metoksi-2-propyylioksi)-metyyli-pyratsolia viskoottisena öljynä. Tämä aine liuotetaan 75 ml:aan metanolia, minkä jälkeen hämmennetään 2 tuntia 25°:ssa 6 ml:n kanssa 2n kloorivetyhappoa. Metanolin poistamisen jälkeen jäännös liuotetaan

metyleenikloridiin ja tehdään emäksiseksi vesipitoisella natriumkarbonaattiliuoksella. Orgaaninen kerros erotetaan, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Saadaan erittäin viskoottinen jäännös, joka sisältää 3-(4-kloori-2-(2-klooribentsoyyli)-fenyyli)-4-hydroksimetyyli-pyratsolia (NMR δ = 4,25 ppm). Tuote käytetään edelleen ilman enempää puhdistamista.

Esimerkki 18:

Seosta, jossa on 130 mg 3-kloori-6-(1-metyyli-4-metoksi-iminometyyli-5-pyratsolyyli)-2'-fluoribentsofenoni-etyleeniketaalia, 25 ml dietyylieetteriä ja 100 mg litiumaluminiumhydridiä, hämmennetään huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Reaktioseokseen lisätään sen jälkeen 0,1 ml vettä, 0,1 ml 15%:sta natriumhydroksidivesiliuosta ja 0,3 ml vettä, suodatetaan ja suodos uutetaan 1n kloorivetyhapolla. Hapan kerros erotetaan, tehdään emäksiseksi 2n natriumhydroksidivesiliuoksella ja uutetaan metyleenikloridilla. Uute kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan 3-kloori-6-(1-metyyli-4-aminometyyli-5-pyratsolyyli)-2'-fluoribentsofenoni-etyleeniketaalia, jonka kaava on



jonka NMR-spektrissä on singletti kohdassa δ = 3,03 ja tripletti kohdassa δ = 8,0 ppm.

Seosta, jossa on 100 mg 3-kloori-6-(1-metyyli-4-aminometyyli-5-pyratsolyyli)-2'-fluoribentsofenoni-etyleeniketaalia, 10 ml dioksaania ja 10 ml 2n kloorivetyhappoa, keitetään typpi-atmosfäärissä 1 tunti palautusjäähdyttämällä, minkä jälkeen dioksaani haihdutetaan. Vesiliuos jäähdytetään, lisätään metyleenikloridiin, tehdään emäksiseksi 2n natriumhydroksidivesiliuoksella ja uutetaan dietyylieetterillä. Uute kuivataan, suodatetaan liuokseen, jossa on 50 mg fosforihappoa 1 ml:ssa etanolia ja sakka suodatetaan pois. Saadaan 3-kloori-6-(1-metyyli-4-amino-metyyli-5-pyratsolyyli)-

2'-fluoribentsofenoni-monofosfaattia, joka sulaa 180° :ssa.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

Liuosta, jossa on 10 g 3-kloori-2'-fluori-6-fenyylimerkaptometyyli-bentsofenoni-etyleeniketaalia (vrt. esimerkkiä 18) 50 ml:ssa metyylijodidia, keitetään 5 päivää typpi-atmosfäärissä palautusjäähdyttäen. Reaktioseos haihdutetaan ja muodostunut metyyli-fenyylietteri tislataan pois 60° :ssa/1 mm Hg. Saadaan 3-kloori-2'-fluori-6-jodimetyyli-bentsofenoni-etyleeniketaalia.

Muut menetelmän vaiheet lähtöaineen valmistamiseksi suoritetaan kuten esimerkissä 8, kohdissa c) - i) on selitetty.

Esimerkki 19:

Seosta, jossa on 3,25 g 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1-metyyli-1,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2)bentsatsepiinia, 100 ml 0,5n rikkihappoa ja 15 ml etanolia, hämmennetään typpi-atmosfäärissä huoneen lämpötilassa kaksi päivää. Saatua liuos jäähdytetään 0° :seen, lisätään erotussuppiloon, tehdään emäksiseksi jääkylmällä 30%:sella natriumhydroksidiliuoksella ja uutetaan nopeasti dietyylieetterillä. Uute kuivataan, suodatetaan seokseen, jossa on 1,2 g 85%:sta fosforihappoa ja 50 ml etanolia ja sakka erotetaan. Saadaan 3-kloori-6-(1-metyyli-4-aminometyyli-5-pyratsolyyli)-2'-fluoribentsofenonimonofosfaattia joka sulaa 180° :ssa. Tuote on identtinen esimerkin 18 tuotteen kanssa.

Vastaavalla tavalla saadaan myös 3-kloori-6-(1-metyyli-4-amino-metyyli-5-pyratsolyyli)-bentsofenonimono-oksalaattia, sul.p. $163-165^{\circ}$.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

Liuos, jossa on 141 g α ,p-diklooritolueenia 200 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään tipoittain dimetyyliamiinin jääkylmään kyllästettyyn liuokseen 1000 ml:ssa tetrahydrofuraania ja seosta hämmennetään 2 päivää 25° :ssa. Reaktioseos laimennetaan sitten dietyylieetterillä, pestään 2n vesipitoisella natriumhydroksidiliuoksella, orgaaninen kerros kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös tislataan ja 106/12 mm Hg:ssa kiehuva fraktio kerätään. Saadaan N,N-dimetyyli-4-kloori-bentsyyliamiinia.

Liuokseen, jossa on 81,6 g N,N-dimetyyli-4-kloori-bentsyyliamiinia 1500 ml:ssa dietyylieetteriä, lisätään tipoittain samalla hämmentäen 360 ml 1,6 molaarista N-butyylilitiumia heksaanissa,

0-5^o:n lämpötilassa typpi-atmosfäärissä. 3 tunnin kuluttua lisätään tipoittain samalla hämmentäen liuos, jossa on 58 g 2-fluoribentsonitriiliä 1500 ml:ssa dietyylieetteriä. Seosta keitetään 3 tuntia palautusjäähdyttäen ja hämmennetään 16 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseokseen lisätään hienonnettua jätä ja 265 ml 5n kloorivetyhappoa, keitetään 1/2 tuntia palautusjäähdyttäen, jäähdytetään ja vesikerros erotetaan. Se tehdään emäksiseksi 30%:sella natriumhydroksidivesiliuoksella, uutetaan metyleenikloridilla, uute kuivataan, haihdutetaan ja jäännös kuivataan suurtyhjössä 100^o:ssa. Saadaan 3-kloori-2'-fluori-6-dimetyyliaminometyyli-bentsofenonia, joka sulaa 91-92^o:ssa.

Liuokseen, jossa on 138 g 3-kloori-2'-fluori-6-dimetyyliaminometyyli-bentsofenonia 3200 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään tipoittain samalla hämmentäen ja jäällä jäähdyttäen liuos, jossa on 55 g bromisyaania 300 ml:ssa metyleenikloridia. Reaktioseosta hämmennetään yli yön ja haihdutetaan sitten alennetussa paineessa 40^o:ssa. Jäännös liuotetaan 2400 ml:aan metanolia, lisätään ensin 56,8 g tiofenolia ja sen jälkeen 596 ml 1n metanolista natriumhydroksidiliuosta. Seosta hämmennetään 2 tuntia 0^o:ssa ja yli yön huoneen lämpötilassa, jäähdytetään uudestaan, suodatetaan ja jäännös pestään metanolilla. Saadaan 3-kloori-2'-fluori-6-fenyylimerkaptometyyli-bentsofenonia, joka sulaa 81-82^o:ssa.

Seosta, jossa on 144,6 g 3-kloori-2'-fluori-6-fenyylimerkaptometyyli-bentsofenonia, 386 g p-tolueenisulfonihappoa, 800 ml:ssa etyleeniglykolia ja 3000 ml bentseeniä, keitetään 19 päivää palautusjäähdyttäen käyttäen vedenerotinta ja haihdutetaan sitten alennetussa paineessa. Saadaan vastaavaa etyleeniketaalia, joka sulaa 69^o:ssa.

Liuos, jossa on 24,2 g 3-kloori-2'-fluori-6-fenyylimerkaptometyyli-bentsofenoni-etyleeniketaalia 285 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisätään samalla hämmentäen -67 - -70^o:ssa 46,2 ml 1,6 molaarista n-butyylilitiumia heksaanissa. Tunnin kuluttua lisätään reaktioseokseen 5 minuutin sisällä 100 ml 6 molaarista etyleenioksidia tetrahydrofuraanissa, lämpötilan annetaan nousta -35^o:seen ja seosta hämmennetään sen jälkeen 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Haihdutetaan alennetussa paineessa, jäännös liuotetaan 165 ml:aan dioksaania, lisätään 165 ml 2n kloorivetyhappoa, seosta

keitetään 1 tunti palautusjäähdyttäen ja haihdutetaan alennetussa paineessa noin puoleen tilavuuteen. Konsentraatti uutetaan metyleenikloridilla, uute kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan 3-kloori-6-(3-hydroksi-1-fenyylimerkaptopropyli)-2'-fluori-bentsofenonia.

Seokseen, jossa on 26 g 3-kloori-6-(3-hydroksi-1-fenyylimerkaptopropyli)-2'-fluori-bentsofenonia, 16 ml N,N-di-isopropyyli-etyyliamiinia ja 360 ml dietyylieetteriä, lisätään tipoitain 9,2 ml metaanisulfonyylikloridia samalla hämmentäen 0^o:ssa. 16 tunnin kuluttua seos pestään jääkylmällä 5%:sella kloorivetyhapolla, jäävedellä ja jääkylmällä vesipitoisella natriumkarbonaattiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan alle 30^o alennetussa paineessa. Saatu metaanisulfonaatti liuotetaan 220 ml:aan metanolia, kyllästetään ammoniakilla samalla hämmentäen ja kyllästetään uudestaan 2 tunnin kuluttua ammoniakilla. Reaktioseoksen annetaan seistä huoneen lämpötilassa 27 päivää, saatu sakka (B) suodatetaan ja suodos haihdutetaan. Jäännös liuotetaan dietyylieetteriin, liuos uutetaan 2n rikkihapolla, vesiliuos tehdään emäksiseksi 30 %:sella natriumhydroksidivesiliuoksella ja uutetaan metyleenikloridilla. Uute kuivataan, haihdutetaan ja jäännös yhdistetään sakkaan (B) ja kiteytetään uudestaan asetonista, joka on hapotettu eetterisellä kloorivetyhapolla. Saadaan 8-kloori-1-(2-fluorifenyyli)-5-fenyylimerkaptopro-3,4-dihydro-2-bentsatsepiini-hydrokloridia, joka sulaa 184-185^o:ssa.

Liuokseen, jossa on 34,8 g 8-kloori-1-(2-fluorifenyyli)-5-fenyyli-merkaptopro-3,4-dihydro-2-bentsatsepiini-hydrokloridia 340 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään samalla hämmentäen typpi-atmosfäärissä 300 ml 1,25 molaarista trietyylioksonium-tetrafluoriboraattia metyleenikloridissa. 68 tunnin kuluttua seos haihdutetaan alennetussa paineessa, jäännös liuotetaan 500 ml:aan dimetyylisulfoksidia, liuosta hämmennetään 55^o:ssa typpi-atmosfäärissä 6 tuntia ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan dietyylieetteriin, liuos pestään vedellä ja 5%:sella kloorivetyhapolla. Happamen liuoksen pH säädetään natriumkarbonaatilla arvoon 8 ja seos uutetaan dietyylieetterillä. Uute pestään vedellä ja kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, pesunesteet uutetaan uudestaan dietyylieetterillä, yhdistetyt uutteen kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös kiteytetään uudestaan dietyylieetteristä käyttäen aktiivihiiltä. Saadaan 8-kloori-1-(2-fluorifenyyli)-3,4-dihydro-2-bents-

atsepiini-5-onia, joka sulaa 107-109^o:ssa.

Seosta, jossa on 3,4 g 8-kloori-1-(2-fluorifenyyli)-3,4-dihydro-2-bentsatsepiini-5-onia ja 275 ml: dimetyyliformamidi-dimetyyliasetaalaa, keitetään palautusjäähdyttään 75 minuuttia ja ylimääräinen reagenssi poistetaan alennetussa paineessa alle 135^o:n lämpötilassa. Jäännös kiteytetään uudestaan dietyylieetteristä. Saadaan 8-kloori-4-dimetyyliaminometylideeni-1-(2-fluorifenyyli)-3,4-dihydro-2-bentsatsepiini-5-onia, joka sulaa 224-226^o:ssa.

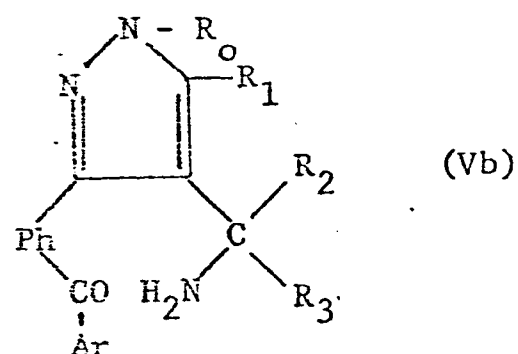
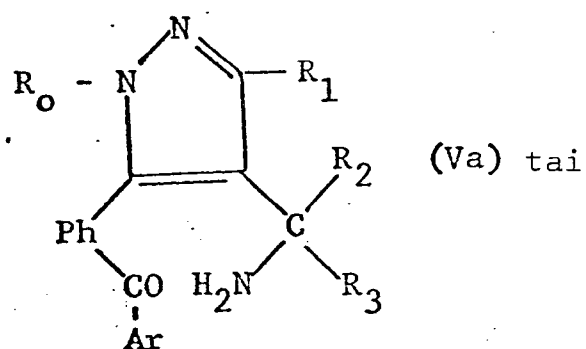
Liuokseen, jossa on 0,7 g metyylihydratsiinia 100 ml:ssa etanolia, lisätään 2 g 8-kloori-4-dimetyyliamino-metylideeni-1-(2-fluorifenyyli)-3,4-dihydro-2-bentsatsepiini-5-onia, seosta keitetään 45 minuuttia palautusjäähdyttään ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös kiteytetään uudestaan etikkaesteri-heksaanista. Saadaan 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-10a-hydroksi-1-metyyli-1,3a,4,10a-tetrahydro-pyratsolo(4,3-d)(2)bentsatsepiinia, joka sulaa 114-115^o:ssa.

Liuosta, jossa on 1,74 g 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-10a-hydroksi-1-metyyli-1,3a,4,10a-tetrahydro-pyratsolo(4,3-d)(2)-bentsatsepiinia 60 ml:ssa kloroformia, hämmennetään 15 minuuttia 100 ml:n kanssa 0,1n kloorivetyhappoa, vesifaasin pH säädetään natriumkarbonaatin vesiliuoksella arvoon 8 ja seosta hämmennetään vielä 5 minuuttia. Orgaaninen kerros erotetaan, kuivataan, haihdutetaan ja jäännös kiteytetään uudestaan dietyylieetteri-heksaanin seoksesta. Saadaan 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1-metyyli-1,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2)bentsatsepiinia, joka sulaa 128-130^o:ssa. Vastaava dihydrokloridi sulaa 190^o:ssa (hajoten).

Patenttivaatimukset:

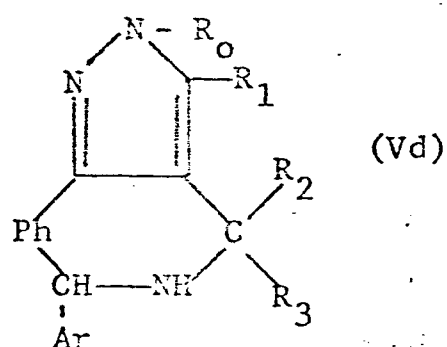
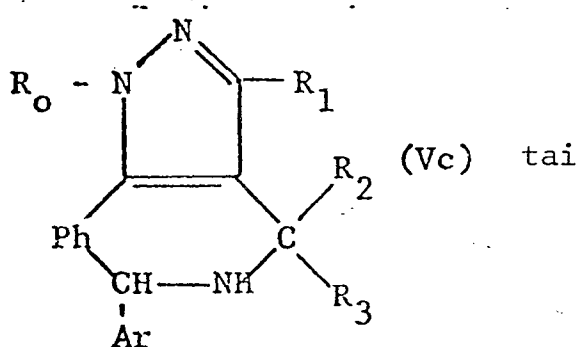
26

1. Menetelmä uusien 6-aryyli-1,4-dihydro- tai -2,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2)bentsatsepiinien valmistamiseksi, joiden tautomeeriset kaavat ovat



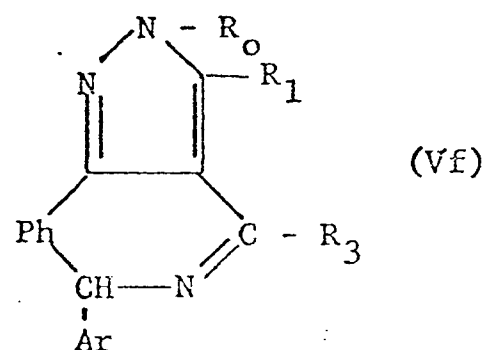
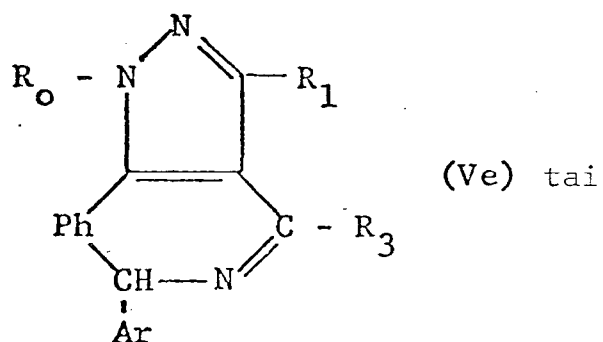
jossa R_3 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, ja muut symbolit samaa kuin edellä, rengassuljetaan, tai

c) yhdisteet, joiden kaavat ovat

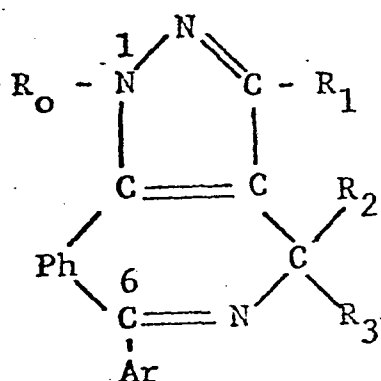


hapetetaan, ja kaavan I tai II mukainen yhdiste eristetään, tai

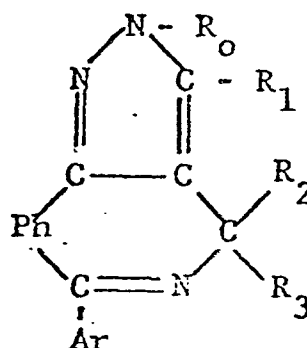
d) yhdisteet, joiden kaavat ovat



isomeroidaan ja kaavan I tai II mukainen yhdiste eristetään, ja



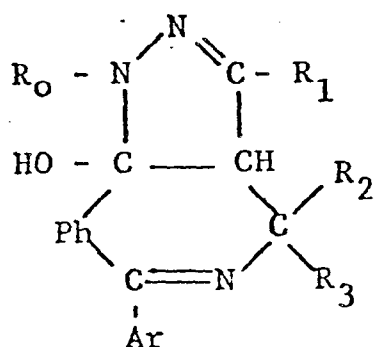
(I)



(II),

jossa Ph tarkoittaa 1,2-fenyleenitähdettä, Ar monosyklistä karbo-
syklistä aryyliitähdettä, R_O vetyä, alempialkyyliä, (hydroksia, alem-
pialkoksia tai $Am-C_mH_{2m}$, $Ar-C_nH_{2n}$, alempialkanoyyliä, alempialkok-
sikarbonyyliä, $AmCO$, $AmCS$ tai syaania, jolloin Am tarkoittaa amino-
ryhmää, m kokonaislukua 1-7, n kokonaislukua 0-7, kumpikin symbo-
leista R_1 ja R_2 vetyä tai alempialkyyliä, ja R_3 vetyä, alempialkyy-
liä, hydroksia tai alempialkanoyylioksia, näiden yhdisteiden N-ok-
sidien ja suolojen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että

a) yhdisteet, joiden kaava on



(V)

dehydratisoidaan, tai

b) yhdisteet, joiden kaavat ovat

saatu yhdiste haluttaessa muutetaan joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi, ja/tai saatu vapaa yhdiste haluttaessa muutetaan suolaksi, edellä määritellyksi asyylijohdannaiseksi tai N-oksidiksi, tai saatu suola, edellä määriteltä asyylijohdannainen tai N-oksidiksi haluttaessa muutetaan vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi, ja/tai saatu isomeeri- tai rasemaattiseos haluttaessa erotetaan yksittäisiksi isomeereiksi tai rasemaateiksi, ja/tai saadut rasemaatit haluttaessa erotetaan optisiksi antipodeiksi

2. Patenttivaatimuksen 1a) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että dehydratisointi suoritetaan pyrolysoimalla kohtuullisesti korotetussa lämpötilassa.

3. Patenttivaatimuksen 1a) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että dehydratisointi suoritetaan happamalla aineilla.

4. Patenttivaatimuksen 1b) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että renkaansulkeminen suoritetaan neutraaleissa tai heikosti emäksisissä olosuhteissa.

5. Patenttivaatimuksen 1b) ja 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan ammoniakkin tai muiden typpiemästen läsnäollessa tai ilman niitä.

6. Jonkin patenttivaatimuksen 1b), 4 ja 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan huoneen lämpötilassa tai enintään 100^o:n lämpötilassa.

7. Patenttivaatimuksen 1e) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hapetus suoritetaan käsittelemällä raskasmetallihapetusaineella.

8. Patenttivaatimuksen 1d) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että isomerointi suoritetaan käsittelemällä lähtöainetta vahvalla emäksellä.

9. Patenttivaatimuksen 1d) tai 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käsittely suoritetaan alkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksidilla, alkalimetalli- tai maa-alkalimetalli-alempialkoksidilla.

10. Jonkin patenttivaatimuksen 1-9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että saatu yhdiste joka sisältää vähintään yhden happi- tai typpiatomiin sitoutuneen vetyatomin, asyloidaan.

11. Jonkin patenttivaatimuksen 1-9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdisteitä jotka sisältävät N-alempialkoksikarbonyyli- tai N-CO-Am-ryhmän käsittelemällä

saatua yhdistettä, joka sisältää vähintään yhden typpiatomiin sitoutuneen vetyatomin, fosgeenilla ja sen jälkeen alempialkanolilla, vast. kaavan Am-H mukaisella yhdisteellä.

12. Jonkin patenttivaatimuksen 1-9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että saatu yhdiste, joka sisältää vähintään yhden vetyatomin sisältävän typpiatomin, käsitellään alkoholin reaktiokykyisellä esterillä.

13. Jonkin patenttivaatimuksen 1-9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksessa 12 määritelty saatu yhdiste käsitellään vastaavalla aldehydillä tai ketonilla ja pelkistysaineella.

14. Jonkin patenttivaatimuksen 1-13 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että saatu yhdiste, joka sisältää tertiäärisen aminoryhmän tai N-substituoidun iminoryhmän, hapetetaan N-oksidiksi.

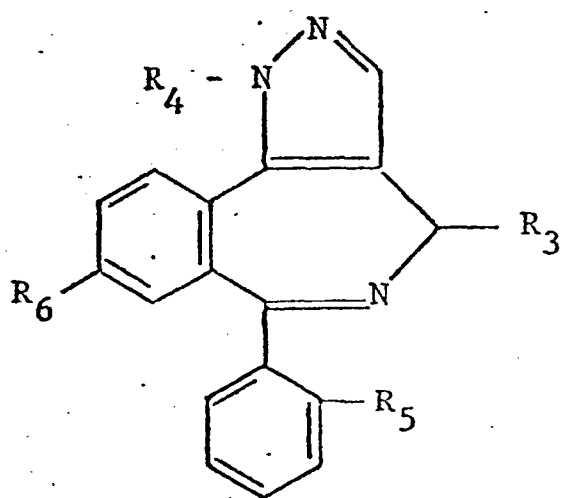
15. Jonkin patenttivaatimuksen 1-14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineena käytetään mielivaltaisessa menetelmän vaiheessa saatua välituotetta ja suoritetaan puuttuvat menetelmän vaiheet, tai lähtöaine muodostetaan reaktio-olosuhteissa tai käytetään suolan tai reaktiokykyisen johdannaisen muodossa.

16. Jonkin patenttivaatimuksen 1-15 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksessa 1 määriteltyjen kaavojen I tai II mukaisia yhdisteitä, jossa Ph on 1,2-fenyleeni, (alempialkyyli)-1,2-fenyleeni, (alempialkoksi)-1,2-fenyleeni, (halogeeni)-1,2-fenyleeni tai (trifluorimetyyli)-1,2-fenyleeni, Ar on H-Ph, R₀ on vety, alempialkyyli, (hydroksi, alempialkoksi tai Am)-C_mH_{2m}, Ar-C_nH_{2n}, alempialkanoyyli, alempialkoksikarbonyyli, AmCO tai AmCS, jolloin Am tarkoittaa aminoa, mono- tai di-alempialkyyliaminoa, tai 5-7 rengasjäsentä sisältävää alkyleeniaminoa, m kokonaislukua 2-4 ja n kokonaislukua 0-4, kumpikin tähteistä R₁ ja R₂ vetyä tai alempialkyyliä, ja R₃ vetyä, alempialkyyliä, hydroksia tai alempialkanoyylioksia, niiden N-oksidgeja tai näiden yhdisteiden suoloja.

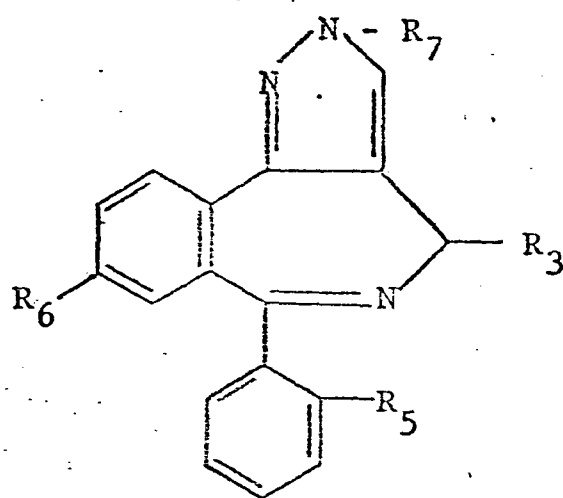
17. Jonkin patenttivaatimuksen 1-15 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksessa 1 esitettyjen kaavojen I tai II mukaisia yhdisteitä, jossa Ph on 1,2-fenyleeni, (alkyyli)-1,2-fenyleeni tai (halogeeni)-1,2-fenyleeni, Ar on H-Ph, R₀ kaavojen I ja II mukaisissa yhdisteissä

on vety, alkyyli, 2- tai 3-(hydroksi tai dialkyylimino)- (etyyli tai propyyli) tai H-Ph-metyyli, R_0 kaavan II mukaisessa yhdisteessä myös alkanoyyli, alkoksikarbonyyli, mono- tai dialkylikarbamoyyli, mono- tai dialkyyli-tiokarbamoyyli, kumpikin tähteistä R_1 ja R_2 tarkoittaa vetyä tai metyyliä, R_3 vetyä tai hydroksia, jolloin alkyyli, alkanoyyli tai alkoksi sisältää enintään 4 hiiliatomia, näiden yhdisteiden 5-N-oksideja tai suoloja.

18. Jonkin patenttivaatimuksen 1-15 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdisteitä, joiden kaavat ovat



(III)



(IV)

jossa R_3 tarkoittaa vetyä tai hydroksia, R_4 vetyä tai enintään 4 hiiliatomia sisältävää alkyyliä, 2- tai 3-(hydroksi, dimetyylimino tai dietyylimino)-(etyyliä tai propyyliä) tai bentsyyliä, kumpikin tähteistä R_5 ja R_6 vetyä, metyyliä, fluoria tai klooria, ja R_7 samaa kuin R_4 tai on formyylä, asetyyli, (metoksi tai etoksi)-karbonyyli, mono- tai dimetyyli-karbamoyyli tai -tiokarbamoyyli, tai näiden yhdisteiden suoloja.

19. Jonkin patenttivaatimuksen 1-9, 12, 13 ja 15 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1-metyyli-1,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2) bentsatsepiinia tai sen suoloja.

20. Jonkin patenttivaatimuksen 1-11 ja 15 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 8-kloori-6-(2-kloorifenyyli)-2-dimetyylikarbamoyyli-2,4-dihydro-pyratsolo(4,3-d)(2) bentsatsepiinia tai sen suoloja.

21. Menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joiden kaava on

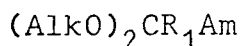


jossa kaikki symbolit tarkoittavat samaa kuin vaatimuksessa 1, niiden 2-N-oksidiin, primääristen tai sekundääristen amiinien alempialkanoyylijohtannaisten ja niiden suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

e) yhdiste, jonka kaava on

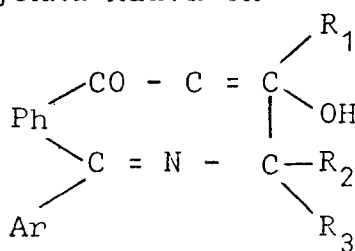


saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on

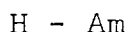


jossa Alk tarkoittaa alempialkyyliä, ja muut symbolit samaa kuin edellä, tai

f) yhdiste, jonka kaava on



saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on

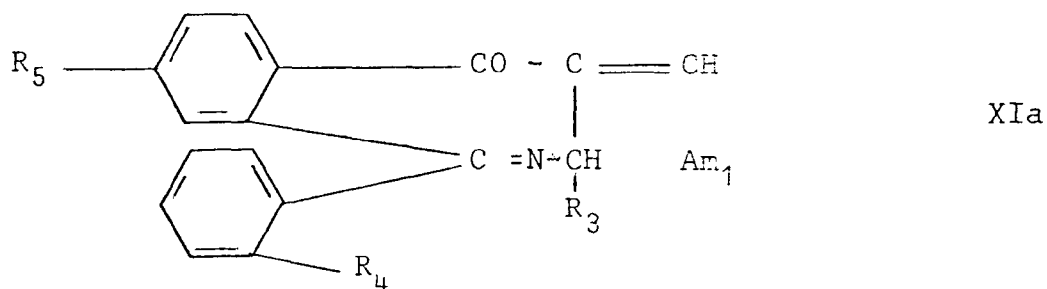


jossa kaikki symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä ja saatu yhdiste haluttaessa muutetaan joksikin toiseksi keksinnön mukaisesti yhdisteeksi, ja/tai saatu vapaa yhdiste haluttaessa muutetaan suolaksi tai saatu suola vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi, ja/tai saatu isomeeri- tai rasemaattiseos haluttaessa erotetaan yksittäisiksi isomeereiksi tai rasemaateiksi, ja/tai saadut rasemaatit lohkaistaan optisiksi antipodeiksi.

22. Patenttivaatimuksen 21 mukainen menetelmä, t u n n e t-
t u siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksessa 21 esitetyn
kaavan XI mukaisia yhdisteitä, joissa Ph on 1,2-fenyleeni,
(alempialkyyli)-1,2-fenyleeni, (alempialkoksi)-1,2-fenyleeni, tai
(trifluorimetyyli)-1,2-fenyleeni, Ar on H-Ph, kumpikin tähteistä
 R_1 ja R_2 on vety tai alempialkyyli, R_3 on vety, alempialkyyli,
hydroksi tai alempialkanoyylioksi, ja Am amino, mono- tai di-alem-
pialkyyliamino, tai 5-7 rengasjäsentä sisältävä alempialkyleeni-
amino, piperatsino, 4-alempialkyyli-piperatsino, morfolino tai
tiomorfolino, niiden 2-N-oksideja, primääristen, sekundääristen
amiinien alempialkanoyylijohdannaisia tai niiden suoloja.

23. Patenttivaatimuksen 21 mukainen menetelmä, t u n n e t-
t u siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksessa 21 esitetyn
kaavan XI mukaisia yhdisteitä, joissa Ph on 1,2-fenyleeni, (alkyy-
li)-1,2-fenyleeni tai (halogeeni)-1,2-fenyleeni, Ar on H-Ph, kum-
pikin tähteistä R_1 ja R_2 on vety tai metyyli, R_3 on vety tai hyd-
roksi, ja Am mono- tai di-alempialkyyliamino, pyrrolidino, piperi-
dino, piperatsino, 4-(alempialkyyli)-piperatsino tai morfolino, nii-
den 2-N-oksideja ja tällaisten yhdisteiden suoloja.

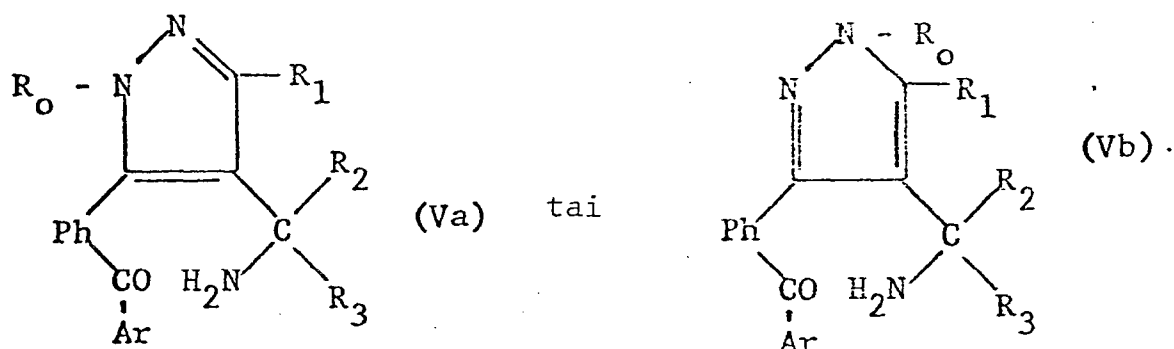
24. Patenttivaatimuksen 21 mukainen menetelmä, t u n n e t-
t u siitä, että valmistetaan yhdisteitä, joiden kaava on



jossa R_3 tarkoittaa vetyä tai hydroksia, kumpikin tähteistä R_4
ja R_5 vetyä, metyyliä, fluoria tai klooria ja Am_1 on mono- tai
dimetyyliamino, mono- tai dietyyliamino, pyrrolidino, piperidi-
no, piperatsino, 4-(metyyli tai etyyli)-piperatsino ja morfolino,
tai niiden suoloja.

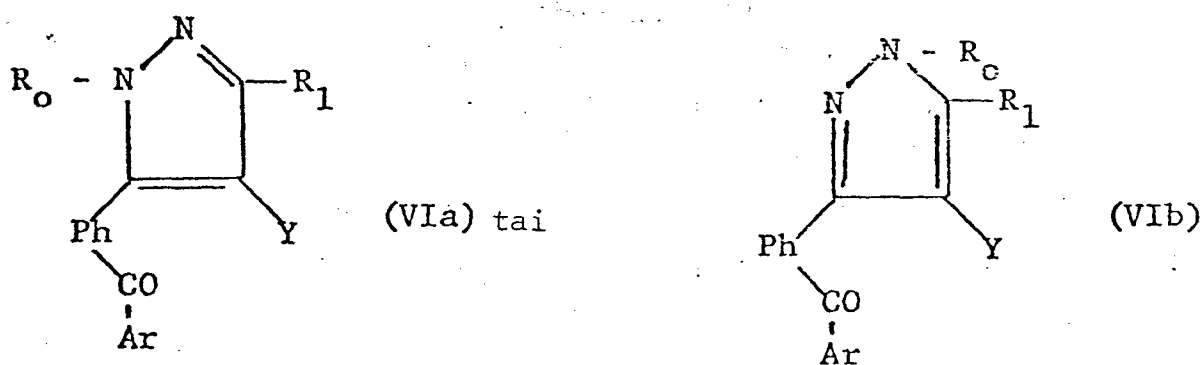
25. Patenttivaatimuksen 21 mukainen menetelmä, t u n n e t-
t u siitä, että valmistetaan 8-kloori-4-dimetyyliaminometyylidee-
ni-1-(2-fluori- tai -kloorifenyyli)-3,4-dihydro-2-bentsatsepiini-
5-onia tai sen suoloja.

26. Menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joiden kaava on



jossa R_3 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, ja muut symbolit samaa kuin vaatimuksessa 1, niiden yksinkertaisten tai seka-, avonaisten tai syklisten alempialkyyli- tai alempialkyleeniketäilien tai sellaisten yhdisteiden alempialkanoyyli-, alempialkoksi-karbonyyli-, AmCO- tai AmCS-johdannaisten valmistamiseksi, jotka sisältävät vähintään yhden, happi- tai typpi-atomiin sitoutuneen vetyatomin, tai näiden suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

g) yhdisteissä, joiden kaavat ovat



jossa Y tarkoittaa kaavan $R_2, R_3-\dot{C}-NH_2$ mukaiseksi ryhmäksi muutettavissa olevaa substituenttia, Y muutetaan täksi α -amino-alkyyli-ryhmäksi, tai

h) patenttivaatimuksessa 1 esitetyn kaavojen I ja II mukaiset

yhdisteet, joissa R_3 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, ja muut symbolit samaa kuin edellä, hydrolysoidaan hapolla, ja saatu yhdiste haluttaessa muutetaan joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi, ja/tai saatu vapaa yhdiste haluttaessa muutetaan suolaksi tai joksikin edellä määritellyksi johdannaiseksi, tai saatu suola tai edellä määritelty johdannainen haluttaessa muutetaan vapaaksi yhdisteeksi, ja/tai isomeerien tai rasemaattien saatu seos haluttaessa erotetaan yksittäisiksi isomeereiksi tai rasemaateiksi, ja/tai saadut rasemaatit erotetaan optisiksi antipodeiksi.

27. Patenttivaatimuksen 26g) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään lähtöaineita, joissa Y tarkoittaa reaktiokykyisesti esteröityä α -hydroksi-alkyyli ryhmää, jossa hydroksion esteröity vahvalla epäorgaanisella hapolla tai orgaanisella sulfonihapolla tai Y tarkoittaa α -fosfoniumalkyyli ryhmää.

28. Patenttivaatimuksen 27 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että substituentti Y lähtöaineessa muutetaan patenttivaatimuksessa 26 määritellyksi α - NH_2 -alkyyli ryhmäksi saattamalla reagoimaan ammoniakkin tai ftalimidialkalimetallin kanssa ja mahdollisesti hydrolysoimalla happamassa väliaineessa.

29. Patenttivaatimuksen 26g) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään lähtöainetta, jossa Y tarkoittaa α -(nitro, oksimino tai imino-)alkyyli ryhmää, syaani- tai karbamoyyli ryhmää.

30. Patenttivaatimuksen 29 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksessa 29 mainitut nitro-yhdisteet, nitriilit tai amidit muutetaan vastaavaksi α - NH_2 -alkyyli ryhmäksi pelkistämällä yksinkertaisella tai kompleksisella kevytmetallihydridillä.

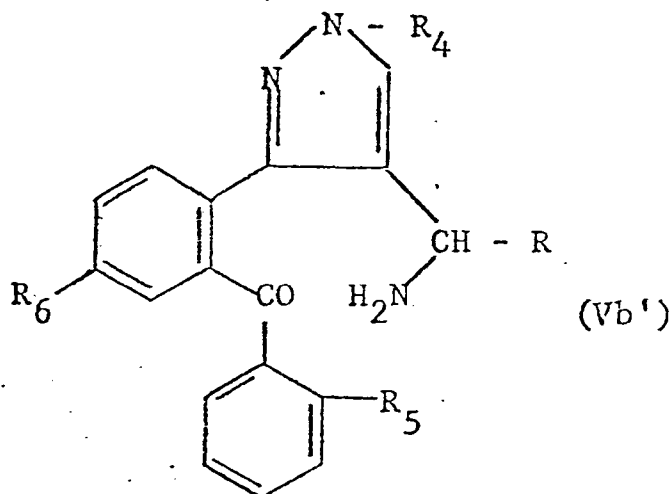
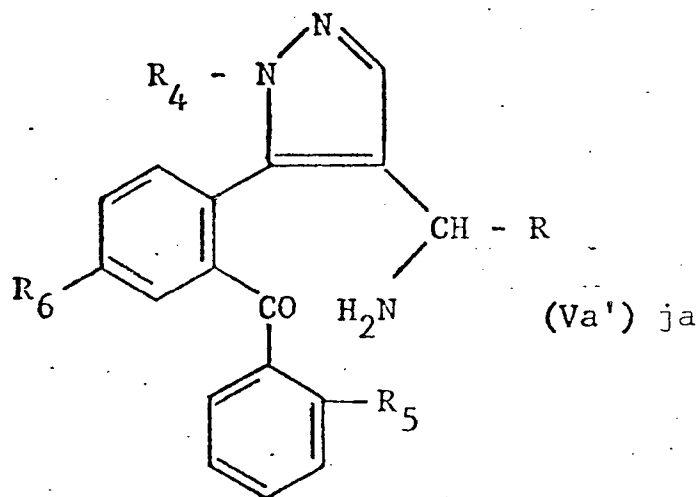
31. Patenttivaatimuksen 29 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineet, joissa Y tarkoittaa α -oksimino-alkyyliä, α -imino-alkyyliä, α -nitro-alkyyliä tai syaani, muutetaan vastaavaksi α - NH_2 -alkyyli ryhmäksi pelkistämällä katalyyttisesti aktivoitulla tai syntyvällä vedyllä.

32. Patenttivaatimuksen 26h) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöainetta käsitellään mineraalihapolla vesipitoisessa väliaineessa.

33. Jonkin patenttivaatimuksen 26-32 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan vaatimuksessa 26 esitetyn kaavan Va ja Vb mukaisia yhdisteitä, jossa Ph on 1,2-fenyleeni, (alempialkyyli)-1,2-fenyleeni, (alempialkoksi)-1,2-fenyleeni, (halogeeni)-1,2-fenyleeni tai (trifluorimetyyli)-1,2-fenyleeni, Ar on H-Ph, R_0 on vety, alempialkyyli, (hydroksi, alempialkoksi tai Am)- C_mH_{2m} tai Ar- C_nH_{2n} , Am on amino, mono- tai di-alempialkyyliamino, tai 5-7 rengasjäsentä sisältävä alkyleeniamino, m on kokonaisluku 2-4, n kokonaisluku 0-4, kukin tähteistä R_1 , R_2 ja R_3 vety tai alempialkyyli, niiden yksinkertaisia tai seka-, avonaisia tai syklisiä alempialkyyli- tai alkyleeniketaaleja, tai tällaisten yhdisteiden alempialkanoyyli, alempialkoksikarbonyyli, AmCO- tai AmCS-johdannaisia, jotka sisältävät vähintään yhden, happi- tai typpi-atomiin sitoutuneen vetyatomin ja tällaisten yhdisteiden suoloja.

34. Jonkin patenttivaatimuksen 26-32 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksessa 26 esitettyjen kaavojen Va ja Vb mukaisia yhdisteitä, joissa Ph on 1,2-fenyleeni, (alkyyli)-1,2-fenyleeni tai (halogeeni)-1,2-fenyleeni, Ar on H-Ph, R_0 on vety, alkyyli, 2- tai 3-(hydroksi tai dialkyyliamino)-(etyyli tai propyyli) tai H-Ph-metyyli, kukin tähteistä R_1 , R_2 ja R_3 on vety tai metyyli, niiden etyleeniketaaleja, tai tällaisten yhdisteiden alkanoyyli johdannaisia, jotka sisältävät vähintään yhden, happi- tai typpi-atomiin sitoutuneen vetyatomin, jolloin alkyyli tai alkanoyyli sisältävät enintään 4 hiiliatomia, ja näiden yhdisteiden suoloja.

35. Jonkin patenttivaatimuksen 26-32 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdisteitä, joiden kaavat ovat



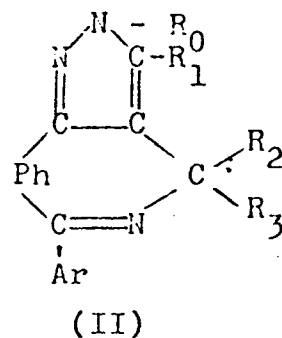
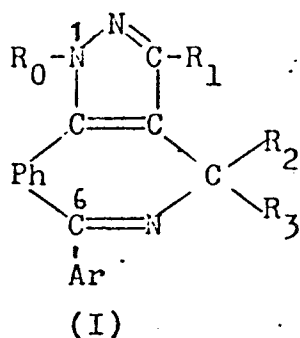
jossa R tarkoittaa vetyä tai metyyliä, R_4 vetyä tai enintään 4 hiiliatomia sisältävää alkyyliä, 2- tai 3-(hydroksi, dimetyyli-amino tai dietyyliamino)-(etyyliä tai propyyliä) tai bentsyyliä, kumpikin tähteistä R_5 ja R_6 vetyä, metyyliä, fluoria tai klooria, niiden metyyli- tai etyleeniketaaleja, ja niiden suoloja.

36. Jonkin patenttivaatimuksen 26-32 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 3-kloori-6-(1-metyyli-4-aminometyyli-5-pyratsolyyli)-2'-fluori-bentsofenonia tai sen suoloja.

Patentkrav:

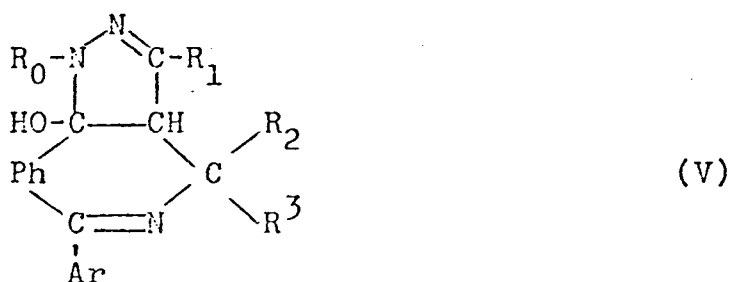
✓ 7

1. Förfarande för framställning av nya 6-aryl-1,4-dihydro- eller -2,4-dihydro-pyrazolo[4,3-d](2)bensazepiner med de tautomera formelerna I och II:



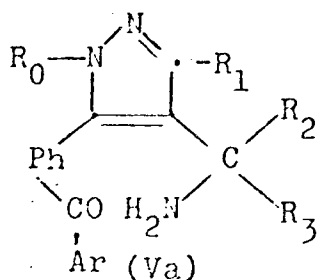
vari Ph betecknar en 1,2-fenylengrupp, Ar betecknar en monocyklisk karbocyklisk arylgrupp, R_0 betecknar väte, lågalkyl, (hydroxi, lågalkoxi eller Am)- C_mH_{2m} , $Ar-C_nH_{2n}$, lågalkanoyl, lågalkoxikarbonyl, AmCO, AmCS eller cyan, vari Am betecknar en aminogrupp, m betecknar ett heltal från 1 till 7, n betecknar ett sådant från 0 till 7, var och en av symbolerna R_1 och R_2 betecknar väte eller lågalkyl, och R_3 betecknar väte, lågalkyl, hydroxi eller lågalkanoyloxi, N-oxider därav eller salter av dessa föreningar, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) dehydratiserar föreningar med formeln V:

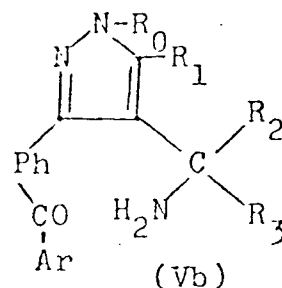


e l l e r

b) ringsluter föreningar med formelerna Va eller Vb:



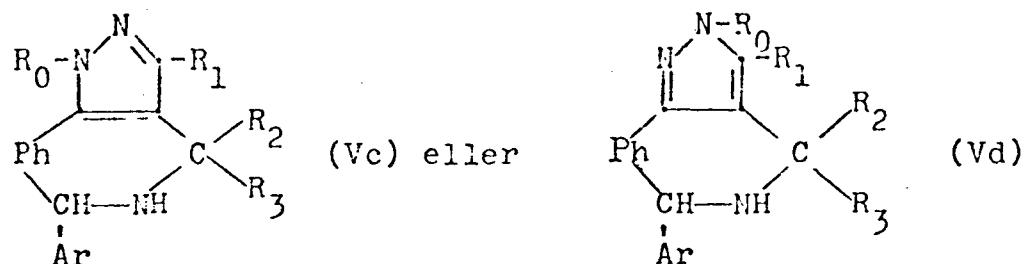
e l l e r



vari R_3 betecknar väte eller alkyl och de andra symbolerna har förut

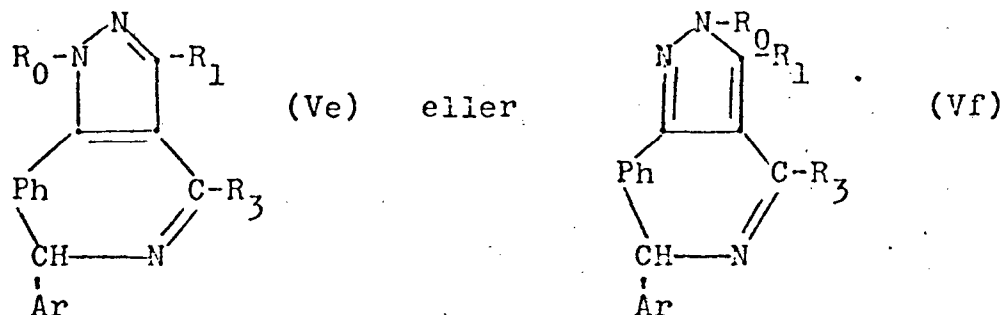
angiven betydelse, eller

c) oxiderar föreningar med formlerna Vc eller Vd



och isolerar en förening med formeln I eller II, eller

d) isomeriserar föreningar med formlerna Ve eller Vf:



och isolerar en förening med formeln I eller II, och eventuellt omvandlar en erhållen förening till en annan förening enligt föreliggande uppfinning, och/eller eventuellt överför en erhållen fri förening till ett salt, ett ovan definierat acylderivat eller en N-oxid, eller överför ett erhållit salt, ett ovan definierat acylderivat eller en N-oxid till den fria föreningen eller till ett annat salt, och/eller eventuellt separerar en erhållen blandning av isomerer eller racemater i de enskilda isomererna eller racematerna och/eller eventuellt uppspjälkar erhållna racemater i de optiska antipoderna.

2. Förfarande enligt krav 1a), k ä n n e t e c k n a t därav, att man genomför dehydratiseringen genom pyrolys vid måttligt höjda temperaturer.

3. Förfarande enligt krav 1a), k ä n n e t e c k n a t därav, att man genomför dehydratiseringen med sura medel.

4. Förfarande enligt krav 1b), k ä n n e t e c k n a t därav, att man företager ringslutningen under neutrala eller svagt basiska betingelser.

5. Förfarande enligt ett av kraven 1b) och 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att man genomför reaktionen i närvaro eller frånvaro av ammoniak eller andra kvävebaser.

6. Förfarande enligt ett av kraven 1b), 4 och 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att man genomför reaktionen vid rumtemperatur eller vid en temperatur upp till 100°C.

7. Förfarande enligt krav 1c), k ä n n e t e c k n a t därav, att man företager oxidationen genom behandling med ett tungmetall-oxidationsmedel.

8. Förfarande enligt krav 1d), k ä n n e t e c k n a t därav, att man genomför isomeriseringen genom behandling av utgångsämnet med en stark bas.

9. Förfarande enligt ett av kraven 1d) och 8, k ä n n e t e c k n a t därav, att man genomför behandlingen med en alkalimetall- eller jordalkalimetallhydroxid, alkalimetall- eller jordalkalimetall-lågalkoxid.

10. Förfarande enligt ett av kraven 1 till 9, k ä n n e t e c k n a t därav, att man acylerar en erhållen förening, som innehåller minst en vid en syre- eller kväveatomen bunden väteatom.

11. Förfarande enligt ett av kraven 1 till 9, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer föreningar, som uppvisar en N-lågalkoxikarbonyl- eller en N-CO-Am-grupp, genom behandling av en erhållen förening, som har minst en vid en kväveatom bunden väteatom, med fosgen och sedan med en lågalkanol resp. en förening med formeln: Am-H.

12. Förfarande enligt ett av kraven 1 till 9, k ä n n e t e c k n a t därav, att man behandlar en erhållen förening, som uppvisar en kväveatom med minst en väteatom, med en reaktionsbenägen ester av en alkohol.

13. Förfarande enligt ett av kraven 1 till 9, k ä n n e t e c k n a t därav, att man behandlar en i kravet 12 definierad erhållen förening med en motsvarande aldehyd eller keton och ett reduktionsmedel.

14. Förfarande enligt ett av kraven 1 till 13, k ä n n e t e c k n a t därav, att man oxiderar en erhållen förening, som uppvisar en tertiär aminogrupp eller en N-substituerad imino-grupp, till N-oxiden därav.

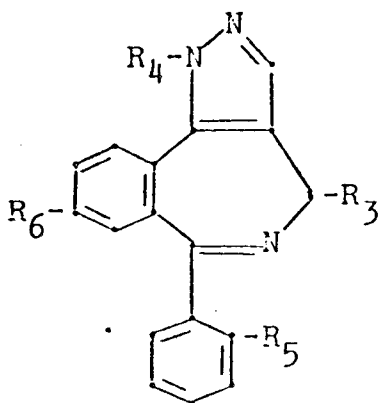
15. Förfarande enligt ett av kraven 1 till 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder en på godtyckligt förfaringssteg erhållen mellanprodukt såsom utgångsmaterial och genomför de återstående förfarandestegen, eller bildar ett utgångsämne under reaktionsbetingelserna eller använder ett utgångsämne i form av ett salt eller reaktionsbenäget derivat.

16. Förfarande enligt ett av kraven 1 till 15, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer föreningar med i krav 1 visade formler I eller II, vari Ph betecknar 1,2-fenylen, (lågalkyl)-1,2-fenylen, (lågalkoxi)-1,2-fenylen, (halogen)-1,2-fenylen, eller (tri-

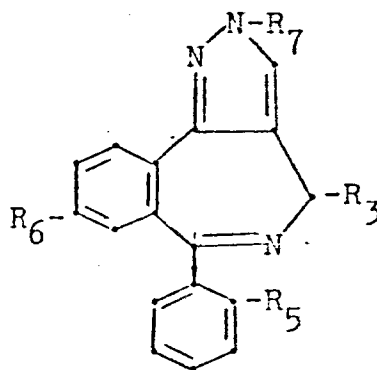
fluorometyl)-1,2-fenylen, Ar betecknar H-Ph, R_0 betecknar väte, lågalkyl, (hydroxi, lågalkoxi eller Am)- C_mH_{2m} , Ar- C_nH_{2n} , lågalkanoyl, lågalkoxikarbonyl, AmCO eller AmCS, vari Am betecknar amino, mono- eller di-lågalkylamino, eller alkylenamino med 5 till 7 ringled, m betecknar ett helt tal från 2 till 4 och n betecknat ett sådant från 0 till 4, var och en av grupperna R_1 och R_2 betecknar väte eller lågalkyl och R_3 betecknar väte, lågalkyl, hydroxi eller lågalkanoyloxi, N-oxider därav eller salter av dessa föreningar.

17. Förfarande enligt ett av kraven 1 till 15, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man framställer föreningar med de i kravet 1 visade formlerna I eller II, vari Ph betecknar 1,2-fenylen, (alkyl)-1,2-fenylen eller (halogen)-1,2-fenylen, Ar betecknar H-Ph, R_0 i föreningarna med formlerna I och II betecknar väte, alkyl, 2- eller 3-(hydroxi eller dialkylamino)-(etyl eller propyl) eller H-Ph-metyl, R_0 i föreningarna med formeln II betecknar dessutom alkanoyl, alkoxikarbonyl, mono- eller dialkylkarbamoyl, mono- eller dialkyl-tiokarbamoyl, var och en av grupperna R_1 och R_2 betecknar väte eller metyl och R_3 betecknar väte eller hydroxi, varvid alkyl, alkanoyl eller alkoxi uppvisar högst 4 kolatomer, 5-N-oxider därav eller salter av dessa föreningar.

18. Förfarande enligt ett av kraven 1 till 15, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man framställer föreningar med formlerna III och IV:



(III)



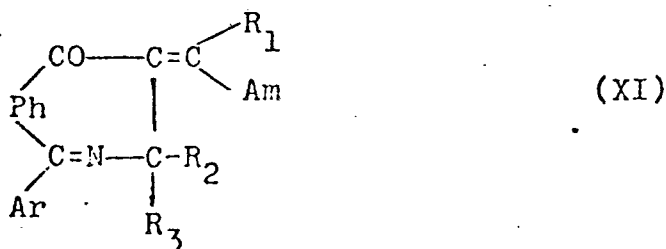
(IV)

vari R_3 betecknar väte eller hydroxi, R_4 betecknar väte eller alkyl med högst 4 kolatomer, 2- eller 3-(hydroxi, dimetylamino eller dietyl-amino)-(etyl eller propyl) eller bensyl, var och en av grupperna R_5 och R_6 betecknar väte, metyl, fluor eller klor, och R_7 har samma betydelse som R_4 eller betecknar formyl, acetyl, (metoxi- eller etoxi)-karbonyl, mono- eller dimetyl-karbamoyl eller -tiokarbamoyl, mono- eller dietyl-karbamoyl eller -tiokarbamoyl, eller salter av dessa föreningar.

19. Förfarande enligt ett av kraven 1 till 9, 12, 13 och 15, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 8-kloro-6-(2-fluorofenyl)-1-metyl-1,4-dihydro-pyrazolo[4,3-d](2)bensazepin eller salter därav,

20. Förfarande enligt ett av kraven 1 till 11 och 15, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 8-kloro-6-(2-klorofenyl)-2-dimetylkarbamoyl-2,4-dihydro-pyrazolo[4,3-d](2)bensazepin.

21. Förfarande för framställning av föreningar med formeln XI

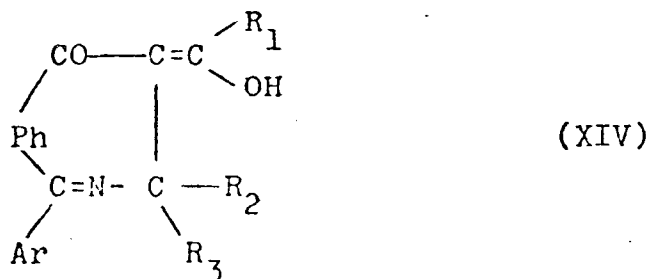


vari alla symbolerna har den i kravet 7 angivna betydelsen, 2-N-oxider därav, lågalkanoylderivat av primära eller sekundära aminer och salter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man e) - bringar en förening med formeln X:



att reagera med en förening med formeln: $(\text{AlkO})_2\text{Cr}_1\text{Am}$,
vari Alk betecknar lågalkyl och de andra symbolerna har ovan angiven betydelse, eller

f) bringar en förening med formeln XIV:



att reagera med en förening med formeln:



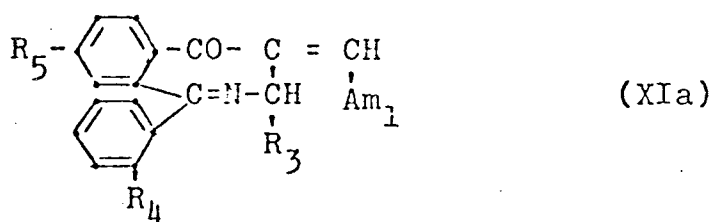
i vilka alla symbolerna har ovan angiven betydelse, och eventuellt omvandlar en erhållen förening till en annan förening enligt föreliggande uppfinning, och/eller, eventuellt överför en erhållen fri förening till ett salt eller ett erhållet salt till den fria föreningen eller till ett annat salt, och/eller eventuellt separerar en

erhållen blandning av isomerer eller racemat i de enstaka isomererna eller racematerna och/eller eventuellt uppspjälkar erhållna racemater i de optiska antipoderna.

22. Förfarande enligt krav 21, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer föreningar med den i kravet 21 visade formeln XI, vari Ph betecknar 1,2-fenylen, (lågalkyl)-1,2-fenylen, (lågalkoxi)-1,2-fenylen eller (trifluorometyl)-1,2-fenylen, Ar betecknar H-Ph, var och en av grupperna R_1 och R_2 betecknar väte eller lågalkyl, R_3 betecknar väte, lågalkyl, hydroxi eller lågalkanoyloxi och Am betecknar amino, mono- eller di-lågalkylamino, eller lågalkylenamino med 5 till 7 ringled, piperazino, 4-lågalkylpiperazino, morfolino eller tio-morfolino, 2-N-oxider därav, lågalkanoylderivat av primära eller sekundära aminer eller salter därav.

23. Förfarande enligt krav 21, k ä n n e t e c k n a t därav att man framställer föreningar med den i krav 21 visade formeln XI, vari Ph betecknar 1,2-fenylen, (alkyl)-1,2-fenylen eller (halogen)-1,2-fenylen, Ar betecknar H-Ph, var och en av grupperna R_1 och R_2 betecknar väte eller metyl, R_3 betecknar väte eller hydroxi och Am betecknar mono- eller di-lågalkylamino, pyrrolidino, piperidino, piperazino, 4-(lågalkyl)-piperazino eller morfolino, 2-N-oxider därav och salter av dessa föreningar.

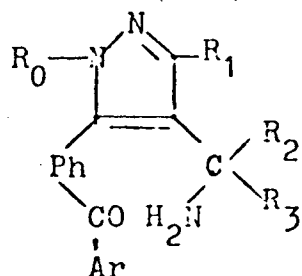
24. Förfarande enligt krav 21, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer föreningar med formeln XIa:



vari R_3 betecknar väte eller hydroxi, var och en av grupperna R_4 och R_5 betecknar väte, metyl, fluor eller klor och Am_1 betecknar mono- eller dimetylamino, mono- eller dietylamino, pyrrolidino, piperidino, piperazino, 4-(metyl- eller etyl-)-piperazino och morfolino, och salter därav.

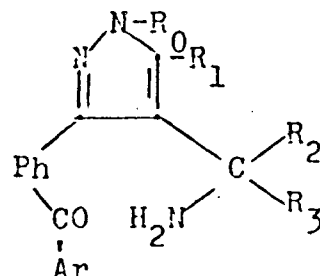
25. Förfarande enligt krav 21, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 8-kloro-4-dimetylaminometyliden-1-(2-fluoro- eller -klorofenyl)-3,4-dihydro-2-benzazepin-5-on eller salter därav.

26. Förfarande för framställning av föreningar med formlerna Va och Vb:



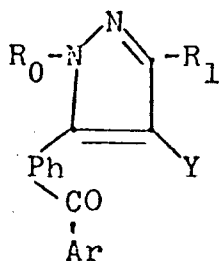
(Va)

e l l e r



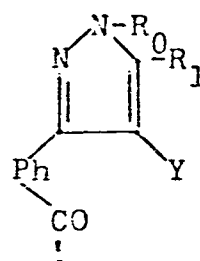
(Vb)

vari R_3 betecknar väte eller lågalkyl och de andra symbolerna har den i kravet 1 angivna betydelsen, deras enkla eller blandade, öppna eller cykliska lågalkyl- eller lågalkylenketal eller lågalkanoyl-, lågalkoxikarbonyl-, AmCO- eller AmCS-derivat av föreningar, som uppvisar minst en vid en syre- eller kväveatom bunden väteatom, eller salter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man g) i föreningar med formeln VIa eller VIb:



(VIa)

e l l e r



(VIb)

vari Y betecknar en till gruppen med formeln R_2 , R_3 -C-NH₂ överförbar grupp, överför Y till denna α -aminoalkylgrupp, e l l e r .

h) med en syra hydrolyserar föreningar med de i kravet I visade formlerna I och II, vari R_3 betecknar väte eller lågalkyl och de andra symbolerna har ovan angiven betydelse, och eventuellt omvandlar en erhållen förening till en annan förening enligt föreliggande uppfinning, och/eller eventuellt överför en erhållen fri förening till ett salt eller ett ovan definierat derivat eller omvandlar ett erhållet salt eller ett ovan definierat derivat till den fria föreningen och/eller eventuellt separerar en erhållen blandning av isomerer och racemat i de enstaka isomererna eller racematerna och/eller eventuellt uppspjälkar erhållna racemat i de optiska antipoderna.

27. Förfarande enligt krav 26), k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder utgångsämnen, i vilka Y betecknar en reaktionsbenägen förestad α -hydroxi-alkylgrupp, vari hydroxi är förestad med en stark oorganisk syra eller organisk sulfonsyra och Y betecknar en α -fosfonium-alkylgrupp.

28. Förfarande enligt krav 27, k ä n n e t e c k n a t därav, att man överför substituenten Y i utgångsämnet genom reaktion med ammoniak eller en ftalimid-alkalimetall och eventuellt hydrolys i surt

medium till den i kravet 26 definierade αNH_2 -alkylgruppen.

29. Förfarande enligt krav 26g), k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder ett utgångsämne, vari Y betecknar en α -(nitro, oximino eller imino)-alkylgrupp, cyan eller en karbamoylgrupp.

30. Förfarande enligt krav 29, k ä n n e t e c k n a t därav, att man överför de i krav 29 angivna nitro-föreningarna, nitrilerna eller amiderna genom reduktion med en enkel eller komplex lättmetallhydrid till den motsvarande αNH_2 -alkylgruppen.

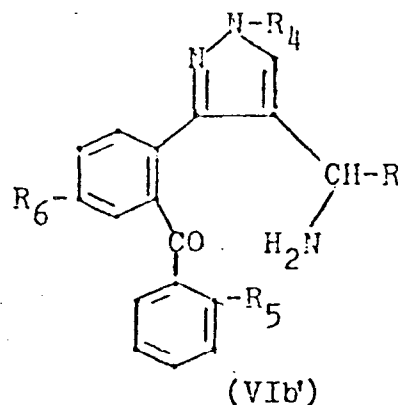
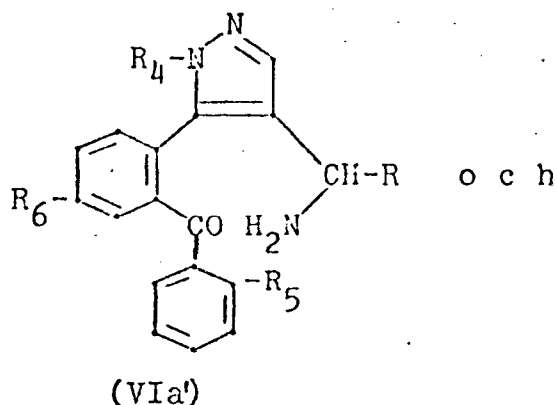
31. Förfarande enligt krav 29, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omvandlar utgångsämnena, i vilka Y betecknar α -oximino-alkyl, α -imino-alkyl, α -nitro-alkyl eller cyan, genom reduktion med katalytiskt aktiverat eller nascerande väte till den motsvarande αNH_2 -alkylgruppen.

32. Förfarande enligt krav 26h), k ä n n e t e c k n a t därav, att man behandlar utgångsämnet med en mineralsyra i ett vattenhaltigt medium.

33. Förfarande enligt ett av kraven 26 till 32, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer föreningar med de i kravet 26 visade formlerna Va och Vb, vari Ph betecknar 1,2-fenylen, (lågalkyl)-1,2-fenylen, (lågalkoxi)-1,2-fenylen, (halogen)-1,2-fenylen, eller (trifluorometyl)-1,2-fenylen, Ar betecknar H-Ph, R_0 betecknar väte, lågalkyl, (hydroxi, lågalkoxi eller Am)- C_mH_{2m} eller $\text{Ar}-\text{C}_n\text{H}_{2n}$, Am betecknar amino, mono- eller di-lågalkylamino, eller alkylenamino med 5 till 7 ringled, m betecknar ett helt tal från 2 till 4 och n betecknar ett sådant från 0 till 4, var och en av grupperna R_1 , R_2 och R_3 betecknar väte eller lågalkyl, deras enkla eller blandade, öppna eller cykliska lågalkyl- eller alkylenketal, eller lågalkanoyl-, lågalkoxikarbonyl-, AmCO - eller AmCS -derivat av föreningar, som uppvisar minst en vid en syre- eller kväveatom bunden väteatom och salter av dessa föreningar.

34. Förfarande enligt ett av kraven 26 till 32, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer föreningar med de i kravet 26 visade formlerna Va och Vb, vari Ph betecknar 1,2-fenylen, (alkyl)-1,2-fenylen eller (halogen)-1,2-fenylen, Ar betecknar H-Ph, R_0 betecknar väte, alkyl, 2- eller 3-(hydroxi eller dialkylamino)-(etyl eller propyl) eller H-Ph-metyl, var och en av grupperna R_1 , R_2 och R_3 betecknar väte eller metyl, etylenketal därav, eller alkanoylderivat av föreningar, som uppvisar minst en vid en syre- eller kväveatom bunden väteatom, varvid alkyl eller alkanoyl högst har 4 kolatomer, och salter av dessa föreningar.

35. Förfarande enligt ett av kraven 26 till 32, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer föreningar med formlerna
Va' och Vb':



vari R betecknar väte eller metyl, R_4 betecknar väte eller alkyl med högst 4 kolatomer, 2- eller 3-(hydroxi, dimetylamino eller dietylamino)-(etyl eller propyl) eller bensyl, var och en av gruppen R_5 och R_6 betecknar väte, metyl, fluor eller klor, metyl- eller etylenketaler därav, och salter därav.

36. Förfarande enligt ett av kraven 26 till 32, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 3-kloro-6-(1-metyl-4-amino-
metyl-5-pyrazolyl)-2'-fluoro-bensofenon eller salter därav.