



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3944/83

(22) Indleveringsdag: 30 aug 1983

(41) Alm. tilgængelig: 09 mar 1984

(44) Fremlagt: 27 maj 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 08 sep 1982 GB 8225582

(51) Int.Cl.⁵

C 07 D 487/04

/(C 07 D 487/04

C 07 D 234:00

C 07 D 209:00)

(71) Ansøger: *Gruppo Lepetit S.p.A.; Via Roberto Lepetit 8; Milano, IT

(72) Opfinder: Luigi *Mariani; IT, Giorgio *Tarzia; IT

(74) Fuldmægtig: Kontor for Industriel Eneret

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,7-dihydropyrrol (3,4-e)-(1,4)diazepin-2(3H)-on-derivater eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf

(56) Fremdragne publikationer

DK freml. skrift nr. 140372

og X er

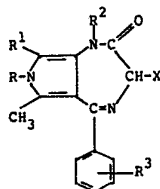


(57) Sammen drag:

3944-83

Fremgangsmåde til fremstilling af 1,7-dihydropyrrol[3,4-e]-[1,4]diazepin-2(3H)-on-derivater.

1,7-Dihydropyrrol[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-on-derivater med formlen



I

hvor n er 0 eller 1, eller -NH-R⁴, hvor R⁴ er en substitueret eller usubstitueret alkyl-, alkenyl-, cykloalkyl- eller fenylgruppe, fremstilles ved forskellige fremgangsmåder. Forbindelserne er nyttige som antikonvulsanter og som angstlindrende midler.

hvor R er C₁₋₄ alkyl, R¹ er hydrogen, metyl, ætyl, fenyl, brom, klor eller nitro, R² er hydrogen eller C₁₋₄ alkyl, R³ er hydrogen, klor, fluor, brom, trifluormetyl eller metoxy

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,7-dihydropyrrol[3,4-e]/[1,4]diazepin-2(3H)-on-derivater med den i kravet viste almene formel I, hvor R, R¹, R², R³ og X har de sammesteds angivne betydninger,

5 eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i patentkravets kendetegnende del angivne.

Illustrative for de farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af de omhandlede forbindelser er salte med uorganiske syrer som fx saltsyre, brombrintesyre, svovlsyre, fosforsyre og lignende syrer, samt organiske karboxylsyrer eller sulfonsyrer som fx eddikesyre, propionsyre, glykolsyre, malonsyre, ravsyre, vinsyre, citronsyre, benzoesyre, fenyleddikesyre, antranilsyre, kanelsyre, metansulfonsyre og p-toluen-

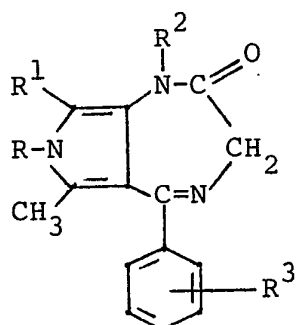
15 sulfonsyre.

De her omhandlede hidtil ukendte pyrroldiazepiner er nyttige som antikonvulsanter og som angstlindrende midler.

Blandt de omhandlede forbindelser foretrækkes en gruppe der omfatter de forbindelser med formel I, hvori R er metyl, R¹ er hydrogen, R² har den ovenfor angivne betydning, R³ er hydrogen, klor, fluor eller brom og X har den ovenfor angivne betydning.

Den af de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser mest foretrukne gruppe er sådanne forbindelser med formel I, hvori R er metyl, R¹ er hydrogen, R² er hydrogen eller metyl, R³ er hydrogen eller klor og X har den ovenfor angivne betydning.

Fra dansk fremlæggelsesskrift nr 140372 og det tilsvarende BE patentskrift nr 826.925 kendes der beslægtede forbindelser med den almene formel



A

hvor R , R^1 , R^2 og R^3 har lignende betydninger som i formel I. Forbindelserne med formel A virker som CNS-depressanter, anti-konvulsanter, antiinflammatoriske midler og inhibitorer for de enzymer der fremmer syntese af prostaglandiner.

5 Det vil ses at den væsentlige kemiske forskel mellem de kendte forbindelser A og de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er at førstnævnte er usubstituerede i stilling 3, hvor sidstnævnte har substituenten X.

En antagelse om at de to slags forbindelser skulle have
10 "samme aktivitet" kan overfladisk støttes på en sammenligning mellem de farmakologiske resultater i fremlæggeskriftet og resultater med nogle repræsentative eksempler på forbindelser fremstillet ved den foreliggende fremgangsmåde. Imidlertid bør sammenligninger mellem farmakologisk aktivitet af aktive
15 forbindelser ske mellem sådanne der er så nært beslægtede med hinanden som muligt. Fx kunne det være rimeligt at sammenligne forbindelserne ifølge eksempel 7 i DK 140.372, der er et 5-(2-klorfenyl)-derivat, med forbindelserne ifølge omstående eksempler 9 og 17 (se tabel A), som er 5-(2-klorfenyl)-pyrrolodiazepinoner. Det ses ved en sådan sammenligning at forbindelsen ifølge eksempel 7 i DK 140.372 gav beskyttelse mod me-
20 trazolfremkaldt konvulsivisk chok i 7 ud af 10 tilfælde ved en dosis på 100 mg/kg intraperitonelt, men forbindelserne ifølge omstående eksempler 9 og 17 gav en sådan beskyttelse,
25 udtrykt som ED_{50} på henholdsvis 5 og 8 mg/kg.

Den nødvendige dosis til en kun lidt større effekt er således mange gange så høj for den kendte forbindelse som for en forbindelse med formel I.

Sammenligningen er særlig signifikant når man tager i
30 betragtning at halogensubstitueret af et molekyle med CNS-depressant aktivitet er i høj grad relevant, sandsynligvis fordi denne substitueret signifikant modificerer molekylets hydrofil/lipofil-balance og dets aktivitet med hensyn til at "passere" den emato-encefaliske barriere.

35 De omhandlede hidtil ukendte forbindelser fremstilles ud fra et 3-hydroxyderivat med formel II som vist i patentkravet.

Specielt, når der ønskes en forbindelse med formel I, hvori X er en gruppe med formlen



hvor n er 1, kan denne fremstilles ved almindelige O-acyleringsmetoder ved omsætning af udgangsforbindelsen med formel II, hvor R, R² og R³ har de i kravet angivne betydninger og R¹ er hydrogen, metyl, ætyl eller fenyl, med et passende udvalgt acylhalogenid eller acylanhydrid med formlen



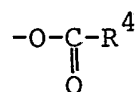
hvor R⁴ har den angivne betydning og Y er et halogenatom, fortrinsvis klor eller brom, eller gruppen med formlen



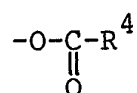
Acyleringsmidlet R⁴COY anvendes i en ca. ækvimolær andel i forhold til eller i et lille overskud over 3-hydroxyderivatet med formel II, og der tilsættes hyppigt en base enten til at binde den halogenbrintesyre der danner sig i løbet af om-

sætningen eller, når der anvendes et anhydrid, for at katalysere alkoholysen. Der kan anvendes vandig alkali men det foretrækkes at anvende tertiære organiske nitrogenbaser. Blandt de aminer der er nyttige til dette formål kan nævnes pyridin, pikoliner og tri-lavalkylaminer, typisk triætylamin. Reaktionen gennemføres sædvanligvis i nærværelse af et inaktivt organisk opløsningsmiddel såsom aromatiske kulbrinter, typisk benzen, toluen og xylen, lavere halogenerede alifatiske kulbrinter såsom metylenklorid, kloroform og kulstoftetraklorid og lignende. Når der imidlertid anvendes pyridin eller pikoliner som de tertiære organiske nitrogenbaser kan disse også virke som reaktionsopløsningsmidler og anvendelsen af et yderligere opløsningsmiddel kan undgås. O-Acyleringsreaktionen kan let forløbe ved stuetemperatur, men det foretrækkes i almindelighed at opvarme reaktionsblandingen eller koge den under tilbagesvaling for at fremskynde reaktionshastigheden. I afhængighed af den anvendte temperatur vil reaktionen, som kan overvåges ved tyndlagskromatografi, være tilendebragt i løbet af 1-6 timer. Ved reaktionens afslutning udvindes den vundne ester med formel I ved konventionelle metoder, der kan involvere inddampning af opløsningsmidlet og vask af den rå remanens med vand og denne renses fx ved krystallisation fra et passende krystallisationsopløsningsmiddel.

Ifølge en foretrukket udførelsesform, når der ønskes en forbindelse med formel I, hvori X er en gruppe med formlen

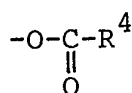


hvor R^4 er en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe eller alkenylgruppe substitueret i stilling 2 eller 3 med en karboxygruppe, karbo-1,4-alkoxygruppe, karbamoylgruppe, C_{1-4} alkylkarbamoylgruppe, karboxy- C_{1-4} alkylkarbamoylgruppe, karbo- C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkylkarbamoylgruppe eller fenyلكarbamoylgruppe, anvendes der et cyklisk anhydrid. I dette tilfælde opnås der mono-forestrede dikarboxylsyre. Som et eksempel giver anvendelsen af ravsyreanhydrid, glutarsyreanhydrid eller maleinsyreanhydrid forbindelser med formel I, hvori X er en gruppe med formlen



hvor R^4 er henholdsvis en 2-karboxyetylgruppe, en 3-karboxypropylgruppe eller en 2-karboxyatenylgruppe. Om ønsket kan
 5 den frie karboxygruppe i den således vundne forbindelse med formel I derefter omdannes ifølge konventionelle forestrings- eller amineringsmetoder, til en karbalkoxygruppe, karbamylgruppe eller en substitueret karbamylgruppe som angivet ovenfor.

10 De således vundne forbindelser med formel I, hvor R, R^2 og R^3 har de ovenfor angivne betydninger, X er en gruppe med formlen

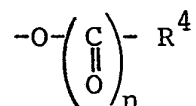


15

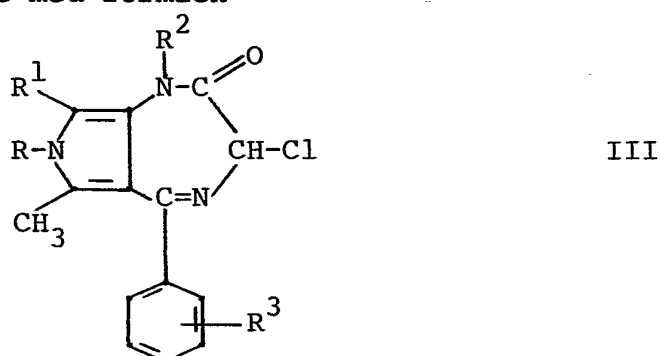
og R^1 er hydrogen, kan derpå omdannes til de tilsvarende forbindelser med formel I, hvori R^1 er klor, brom eller nitro, ved klorering, bromering eller nitrering af stilling 8.

Disse reaktioner gennemføres let i overensstemmelse
 20 med sædvanlige metoder der kendes af enhver fagmand. Specielt disse reaktioner gennemføres ved lav temperatur, fortrinsvis liggende mellem -65°C og -40°C , og i nærværelse af et organisk opløsningsmiddel som ikke på skadelig måde påvirker reaktionens forløb, som fx metylenklorid, kloroform, ætylæter,
 25 kulstofdisulfid, metylalkohol og lignende opløsningsmidler, under anvendelse af et hensigtsmæssigt halogeneringsmiddel eller nitreringsmiddel. Hvad angår kloreringen forløber reaktionen med optimale udbytter under anvendelse af sulfurylklorid som kloreringsmidlet, men andre forskellige kloreringsmidler kan også anvendes såsom N-klorsuccinimid, klor og fosforpentaklorid, analogt gælder for bromering at mens brom ifølge
 30 de almindelige metoder foretrækkes kan der også med fordel anvendes andre midler såsom N-bromsuccinimid. Med hensyn til nitrering er et nitroniumsalt såsom nitroniumfluoborat eller
 35 nitroniumtrifluormetansulfonat et særligt effektivt nitreringsmiddel.

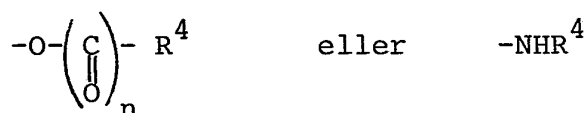
Forbindelser med formel I, hvori X er en gruppe med formelen



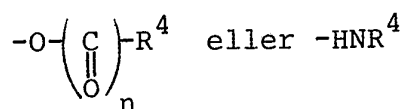
eller $-NHR^4$, hvor n er 0, fremstilles let ved at omdanne det tilsvarende 3-hydroxyderivat med formel II, hvori R, R^2 og R^3 har de angivne betydninger og R^1 er hydrogen, metyl, ætyl eller fenyl, til det mere reaktionsdygtige 3-klor-derivat med formelen



efterfulgt af udskiftning af kloratomet med en gruppe med formelen $-OR^4$ eller $-NHR^4$. Omdannelsen af 3-hydroxyderivat med formel II til det tilsvarende klorid med formelen III gennemføres let ved at anvende et uorganisk syreklorid såsom $SOCl_2$, PCl_3 , PCl_5 eller $POCl_3$. Reaktionen foregår simpelt hen ved at bringe 3-hydroxyderivatet med formel II i kontakt med kloreringsmidlet i få timer ved stuetemperatur. Udvindingen af 3-klor-mellemproduktet gennemføres derpå enten ved at udfælde råproduktet ved tilsætning af et ikke-opløsningsmiddel som fx diætylæter, eller ved at koncentrere reaktionsblandingen til tørhed og vask af remanensen med et passende organisk opløsningsmiddel, såsom diætylæter, som ikke opløseliggør klorderivatet. Omsætning af det vundne mellemprodukt III med en forbindelse med formelen HOR^4 eller H_2NR^4 giver de ønskede slutprodukter med formel I, hvor R, R^2 og R^3 har de ovenfor angivne betydninger, X er en gruppe med formelen



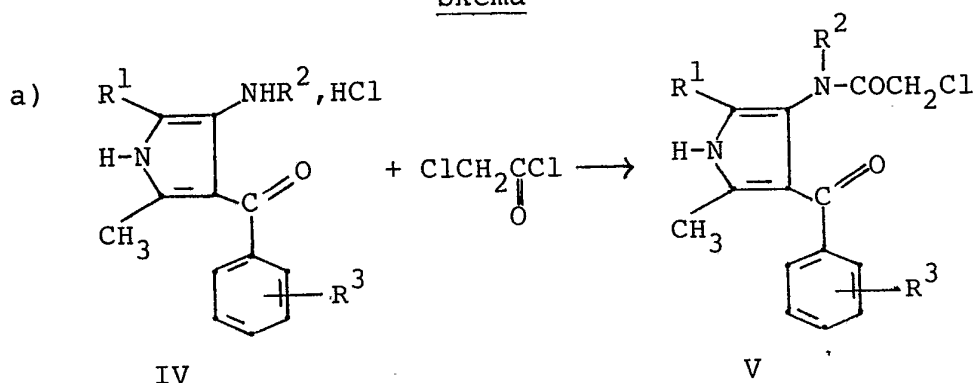
hvor n er 0 og R^1 er hydrogen, metyl, ætyl eller fenyl. Dette
 andet trin gennemføres i almindelighed i nærværelse af et
 hydrogenklorid-accepterende middel og et organisk opløsnings-
 middel. I nogle tilfælde kan imidlertid reaktanterne med
 5 formlerne HOR^4 eller H_2NR^4 virke som reaktionsopløsningsmid-
 ler eller som hydrogenhalogenid-acceptorer. Når der anvendes
 et organisk opløsningsmiddel vælges det fortrinsvis blandt
 lavere alifatiske halogenerede kulbrinter såsom metylenklorid
 eller kloroform. Udvinning og oprensning af det vundne pro-
 10 dukt gennemføres på kendt måde. Også i dette tilfælde gælder
 det at dersom det ønskes at vinde en forbindelse med formel
 I, hvori X er en gruppe med formelen



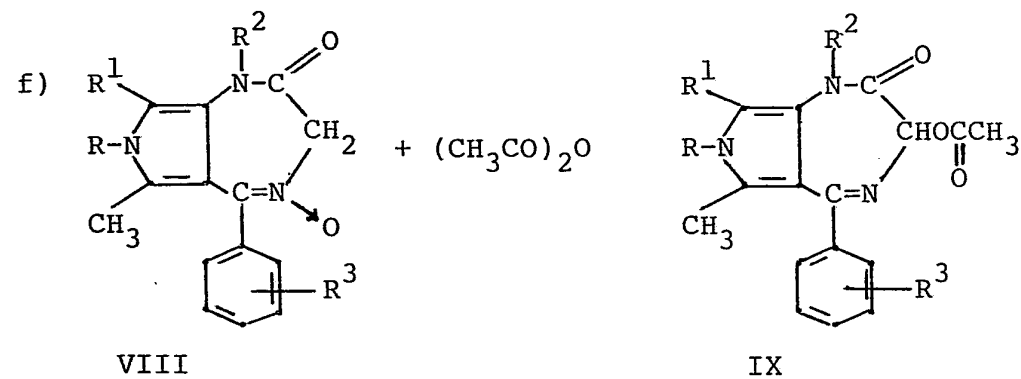
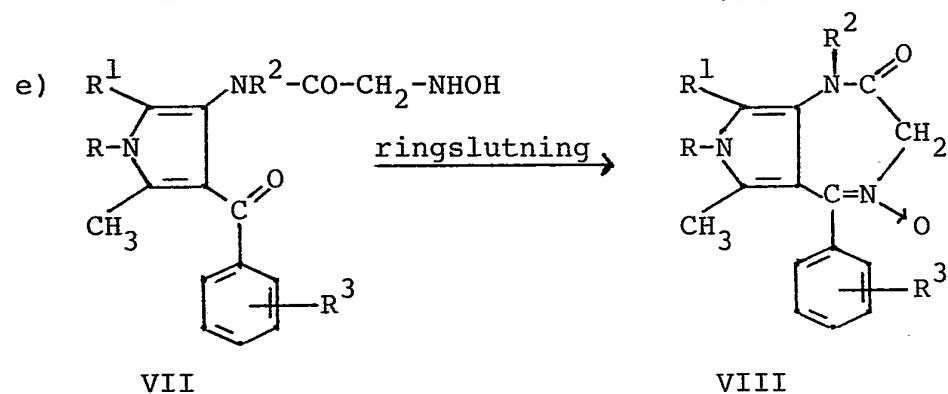
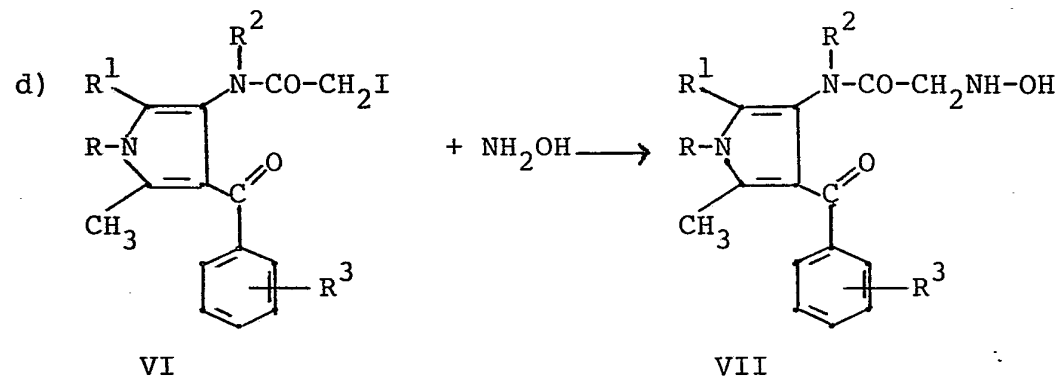
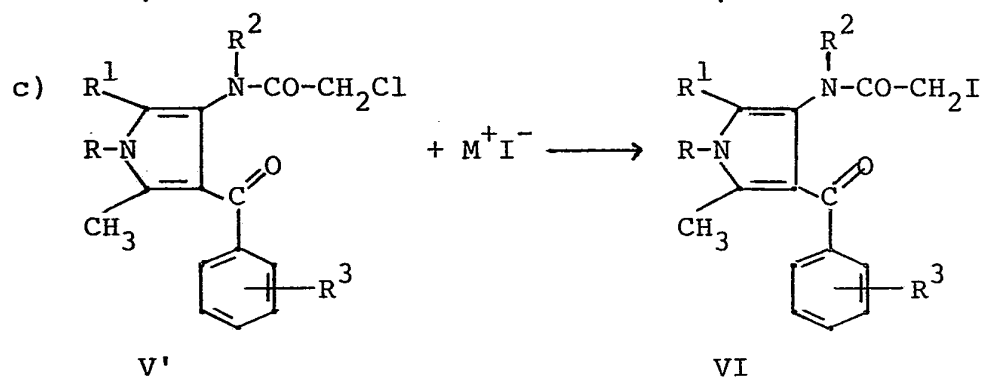
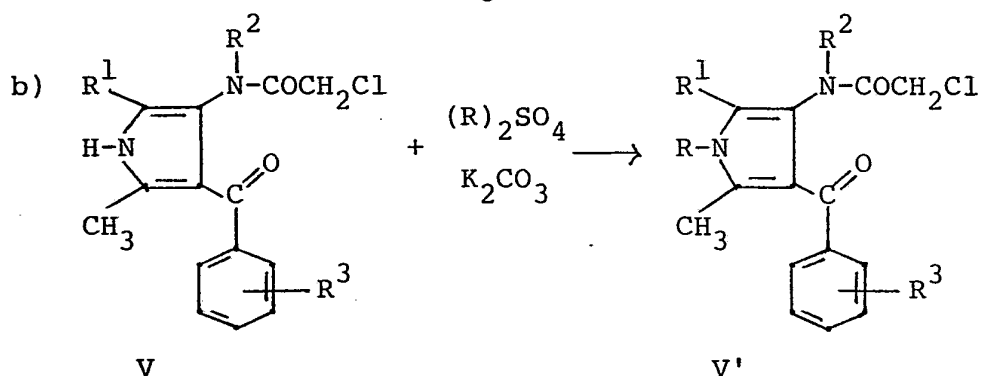
hvor n er 0, og R^1 er klor, brom eller nitro, kan denne for-
 bindelse fremstilles ved klorering, bromering eller nitre-
 ring af den tilsvarende forbindelse med formel I, hvori R^1
 20 er hydrogen, vundet ved den ovenfor beskrevne fremgangsmåde.

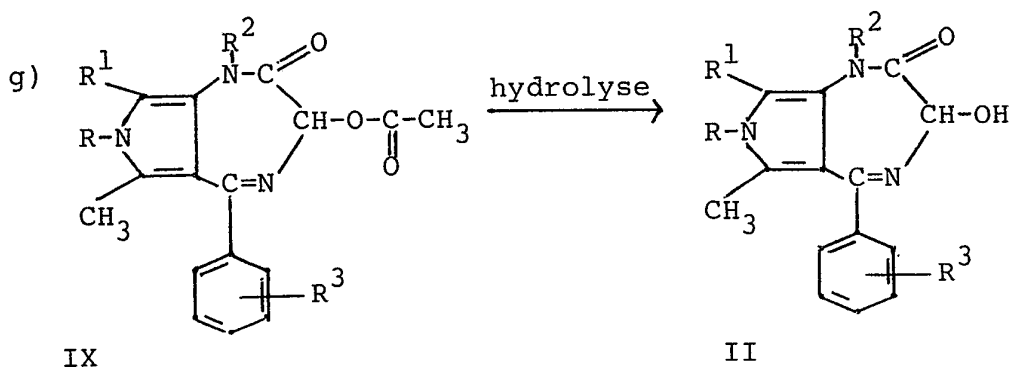
Udgangsforbindelserne med formel II fremstilles ud
 fra en 3-aryl-4-aminopyrrolforbindelse med formel IV gennem
 en syntese i 7 trin som kort illustreres i følgende skema:

Skema

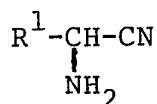


8

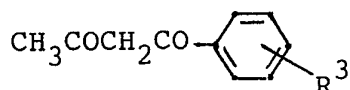




Ifølge det første trin der er angivet i det foranstående skema fremstilles kloracetamidderivaterne V ved reaktion mellem kloreddikesyreklorid og en 3-aryl-4-aminopyrrolforbindelse med formel IV, hvor R^1 , R^2 og R^3 har de tidligere angivne betydninger. 3-Aryl-4-aminopyrrolerne med formel IV vindes ved at omsætte et α -aminonitril med formlen



med en β -diketon med formlen

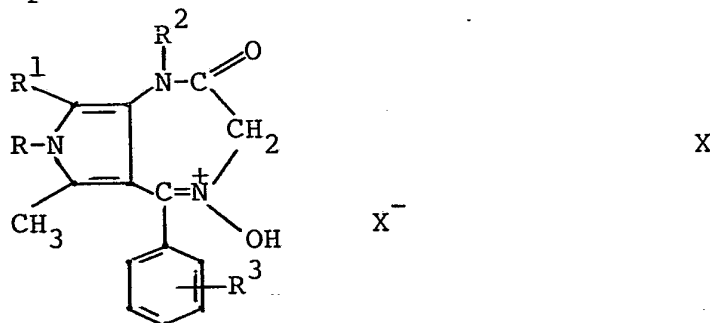


hvorefter man om ønsket alkylerer aminnitrogenatomet i den således vundne 3-aryl-4-aminopyrrol hvor R^2 er hydrogen i overensstemmelse med konventionelle fremgangsmåder.

Ifølge trin b) alkyleres kloracetamidderivatet V ved pyrrolnitrogenatomet ved hjælp af et dialkylsulfat $(R)_2SO_4$ i nærværelse af kaliumkarbonat til dannelsen af kloracetamidderivatet V', som derpå omdannes til det tilsvarende jodacetamidderivat VI ved omsætning med et alkalimetalljodid i ætanol eller acetone i overensstemmelse med Finkelsteins reaktion.

Det således vundne jodacetamidderivat VI omsættes derpå med hydroxylamin til dannelsen af N-(4-aryl-5-metyl-(1H)-pyrrol-3-yl)-2-hydroxylaminoacetamid med formel VII. I den nærværende praksis gennemføres dette trin ved at omsætte jodacetamidderivatet med et overskud af hydroxylamin, fortrinsvis fremstillet in situ ved at sætte et alkalimetallhydroxyd til en vandig opløsning af hydroxylamin-hydroklorid i en lavere alkanol. Hydroxylaminoacetamid-mellemproduktet VII ring-

sluttes derpå til N-oxyd som beskrevet i trin e). Denne ringslutning foregår over to trin. I det første omdannes hydroxylaminoacetamidderivatet til et mellemprodukt i form af et diazepiniumsalt med formel X



ved opvarmning og fortrinsvis tilbagesvalingskogning af en suspension af hydroxylaminacetamidderivatet VII i en lavere alkanol i nærværelse af en kraftig syre HX, typisk saltsyre, svovlsyre, metansulfonsyre og lignende syrer. I det andet trin omdannes diazepiniumsalt-mellemproduktet til N-oxydet VIII ved behandling med vandige baser såsom alkalimetahydroxyder eller -karbonater i vandige opløsninger.

Omlejring af N-oxydet VIII med eddikesyreanhydrid foregår glat ved at suspendere N-oxydet VIII i eddikesyreanhydrid. Det resulterende 3-acetoxyderivat IX underkastes derpå mild alkalisk hydrolyse hvilket giver de ønskede udgangsforbindelser med formel II. Når der desuden ønskes en udgangsforbindelse med formel II, hvori R^2 er en lavere alkylgruppe, kan denne fremstilles ved også at gå ud fra en 3-aroyl-3-aminopyrrol med formel IV, hvor R^2 er hydrogen, og ved at underkaste kloracetamidderivatet V eller 3-acetoxymellemproduktet IX eller N-oxydet VIII vundet ved at følge den ovenfor beskrevne fremgangsmåde almindelige alkyleringsprocedurer før yderligere behandling af disse mellemprodukter som beskrevet ovenfor.

De omhandlede, hidtil ukendte forbindelser udviser antikonvulsantvirkning og angstlindrende virkning. Til at bestemme de omhandlede forbindelser antikonvulsantvirkning har de været underkastet biologisk antipentylentetrazol-prøve hos mus. Forsøgene er blevet udført ved i det væsentlige at følge den metode der er beskrevet af Berger i J. Pharm. Exptl. Ther. 104, 468 (1952). Nærmere bestemt blev der indgivet en

dødelig dosis af pentylentetrazol (140 mg/kg s.c.) til grupper på 10 mus hver, behandlet 30 minutter før indgivelsen af konvulsantmidlet med en udvalgt dosis (100 mg/kg) af den potentielle antikonvulsante forbindelse. En af disse grupper "kontrolgruppen" modtog ikke antikonvulsanten men kun konvulsantmidlet. Idet dyrene i kontrolgruppen døde inden for 30 minutter udtryktes de afprøvede forbindelsers effektivitet som antallet af dyr i gruppen som stadig var i live 2 timer efter indgivelsen af pentylentetrazol ud af det samlede antal i gruppen (10). Ved disse forsøg var forbindelser fremstillet ifølge de omstående eksempler 1, 2, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16 og 17 fuldt effektive idet de gav en 100% beskyttelse mod pentylentetrazol. Desuden afprøvedes forbindelserne fremstillet ifølge omstående eksempler 9 og 17 ved lavere, forskellige doser for at beregne den tilsvarende ED₅₀-værdi, dvs. den dosis hvor 50% af de behandlede dyr er beskyttede. De ved disse forsøg vundne resultater er vist i følgende tabel A:

20	<u>Tabel A</u>	ED ₅₀ mg/kg/i.p.
	Forbindelse ifølge eksempel nr.	
	9	5
	17	8

25

De omhandlede forbindelsers angstlindrende virkning vist ved at underkaste forbindelserne prøve for benzodiazepinreceptorer. Det er for nyligt opdaget at der foreligger specifikke bindingssteder for benzodiazepiner i centralnervesystemet, som formidler benzodiazepinernes angstlindrende egenskaber og det er demonstreret (se fx S. Lippa et al., Pharmacol. Biochem. & Behaviour, bind 9, side 853-856 (1978) og H. Möhler og T. Okada, Brit. J. Psychiat., 133, side 261-268 (1978)) at et stofs evne til at fortrænge ³H-diazepam fra dets specifikke rottehjernereceptorer er signifikant korreleret med forbindelsens angstlindrende egenskaber.

35

Disse forsøg gennemførtes ved at følge den metode der er beskrevet af H. Möhler og T. Okada i Life Sciences, bind

20, side 2101-2110 (1977).

Resultaterne vundet ved disse prøver for nogle repræsentative forbindelser af dem der fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen er opstillet i følgende tabel B:

5

Tabel B

Forbindelse ifølge eksempel nr.	In vitro K_i
1	$6,7 \times 10^{-9}$
10 2	$17,2 \times 10^{-9}$
3	$1,7 \times 10^{-9}$
9	$4,1 \times 10^{-9}$
10	$8,1 \times 10^{-9}$
13	$36,8 \times 10^{-9}$
15 15	$38,9 \times 10^{-9}$
16	$24,6 \times 10^{-9}$
17	$23,0 \times 10^{-9}$
18	$46,1 \times 10^{-9}$

20

Desuden er nogle af de omhandlede forbindelser blevet afprøvet ved GABA-receptor-prøven. Ved denne prøve, der gennemførtes ved at følge den metodologi der er beskrevet af M. Herschel og R.J. Baldessarini i Life Sciences, 24, side 1849-1854 (1979) viste forbindelserne ifølge eksemplerne 3 og 15 sig at være aktive ved at de fortrængte mere end 50% af ^3H -GABA fra dets receptorer ved mikromolære koncentrationer. Nærmere bestemt var IC_{50} -værdierne for forbindelserne ifølge eksemplerne 3 og 15 henholdsvis 35×10^{-6} M og 3×10^{-6} M.

25

30

Hvad angår GABA's formidlende virkning for benzodiazepinernes angstlindrende virkning henvistes der fx til S.J. Enna - Biochemical Pharmacology - 30, nr. 9, side 907-913, (1981). De ifølge opfindelsen fremstillede forbindelsers angstlindrende virkning blev derpå bekræftet ved hjælp af resultater vundet ved andre dyreforsøg. Nærmere bestemt blev de omhandlede forbindelsers evne til at forøge afstraffet respons i en konfliktsituation, en procedure der har stor

35

værdi til forudsigelse af angstlindrende virkning hos lægemidler, afprøvet ved at prøve disse forbindelser på rotter i overensstemmelse med den metode der er beskrevet af I. Geller og J. Seifter i Psychopharmacologia 1, side 482, (1960). I korte træk går denne prøve ud på at rotter optrænes til at trykke en arm ned for at opnå en foderbelønning og hver af rotterne udviser en karakteristisk og ganske stabil hyppighed af armnedtrykning. Under et auditivt signal på få minutters varighed som præsenteres ved lejlighed vil hver nedtrykning af armen give en foderbelønning men den vil være ledsaget af et kort elektrisk stød. Der udvikler sig hurtigt en konfliktsituation mellem rottens ønske om at modtage foder og dens frygt for stød. Hyppigheden af armnedtrykning under afstrafningsperioden, i fravær af lægemiddelbehandling, er i høj grad reduceret, og hver rotte udvikler et karakteristisk reaktionsmønster under konfliktperioden.

De gennemførte forsøg viste at de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser, når de blev indgivet ad oral vej til disse trænedede dyr, var i stand til mærkbart at forøge rotternes respons under konfliktperioden i doser som ikke påvirkede den karakteristiske hyppighed af armnedtrykning under den konfliktløse periode.

Disse gunstige farmakologiske egenskaber hos de omhandlede forbindelser er ledsaget af en lav toxicitet idet de omhandlede forbindelsers akutte toxicitet generelt ligger over 600 mg/kg/i.p.

De omhandlede forbindelser er således velegnede som antikonvulsanter og som angstlindrende midler.

De omhandlede forbindelser kan således oparbejdes i form af farmaceutiske præparater. Velegnede farmaceutiske præparater indeholder de omhandlede forbindelser i blanding med eller sammen med organiske eller uorganiske, faste eller flydende farmaceutiske excipienter og de kan anvendes til enteral og parenteral indgift. Velegnede excipienter er stoffer som ikke reagerer med de omhandlede forbindelser som fx vand, gelatine, laktose, stivelser, magniumstearat, talkum, vegetabilske olier, benzylalkohol, polyalkylenglykoler eller andre kendte medicinske excipienter. De omhandlede forbindel-

ser kan indgives ad forskellige veje: oralt, intramuskulært eller intravenøst for blot at nævne nogle eksempler. Til oral indgift kan forbindelserne oparbejdes i sådanne former som tabletter, dispergerbare pulvere, kapsler, granulater, safter, eliksirer og opløsninger. Til intravenøs eller intramuskulær indgift kan de aktive bestanddele indarbejdes i injicerbare dosisformer. Sådanne præparater formuleres på i sig selv kendt måde. Doseringsskemaet for de omhandlede forbindelser i overensstemmelse med antikonvulsant, angstlindrende behandling vil afhænge af forskellige faktorer som indbefatter den specielle forbindelse der anvendes, indgiftsvejen, og den type behandling der ønskes. Der kan imidlertid opnås gode resultater ved indgift af de omhandlede forbindelser i en daglig dosis i området fra mellem ca. 0,1 til ca. 15 mg/kg fortrinsvis i delte doser. Det er imidlertid klart at en daglig dosis uden for de ovenfor angivne grænser også kan anvendes i afhængighed af de individuelle tilstande hos det individ der skal behandles. I overensstemmelse hermed kan der tilvejebringes terapeutiske præparater der indeholder fra ca. 5 til ca. 500 mg af en af de omhandlede forbindelser som den aktive ingrediens sammen med et farmaceutiske acceptabelt bærestof.

Opfindelsen belyses nærmere i det følgende ved hjælp af nogle eksempler.

Eksempel 1

5-(2-Klorfenyl)-1,7-dihydro-1,6,7-trimetyl-3-(fenylkarbonyloxy)-pyrrol[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-on

En blanding af 4,75 g (0,0149 mol) 5-(2-klorfenyl)-1,7-dihydro-3-hydroxy-1,6,7-trimetylpyrrol[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-on, 2,45 g (0,0174 mol) benzoylchlorid og 4,5 g (0,0445 mol) triætylamin i 100 ml benzen koges under tilbagesvaling i ca. 2 timer. Derpå afkoges benzenen under vakuum og remanensen optages i en lille mængde vand og filtreres. Det således vundne råmateriale krystalliseres fra ætanol hvorved der vindes 4,9 g af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 228-229°C.

Eksempel 2 og 3

Følgende forbindelser fremstilles ved i det væsentlige at følge den samme fremgangsmåde som beskrevet i eksempel 1, men under anvendelse af det acylhalogenid der er angivet i parentes i stedet for benzoylchlorid.

2. 5-(2-Klorfenyl)-1,7-dihydro-1,6,7-trimetyl-3-(2,2-dimetylpropanoyloxy)-pyrrol[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-on (fra 2,2-dimetylpropanoylchlorid), smp. 221-222°C (krystalliseret fra ætanol).

3. 5-(2-Klorfenyl)-1,7-dihydro-1,6,7-trimetyl-3-(2-metylphenyl)-karbonyloxypyrrol[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-on (fra 2-metylbenzoylchlorid), smp. 171-173°C (fra ætanol).

Eksempel 4

1,7-Dihydro-6,7-dimetyl-5-fenyl-3-[[4-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-1-oxobutyl]-oxy]-pyrrol[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-on

Lidt efter lidt sættes 3,8 g (0,0155 mol) 3-[4-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-1-oxobutyl]-klorid til en under omrøring værende blanding af 4 g (0,0149 mol) 1,7-dihydro-3-hydroxy-6,7-dimetyl-5-fenylpyrrol[3,4-e][1,4]diazepin-2-(3H)-on og 40 ml pyridin. Reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur i 3 timer, derpå afdampes pyridinen under vakuum og den vundne remanens optages i triætylamin. Efter afkogning af triætylamin under vakuum vaskes remanensen omhyggeligt med vand alkaliseret med NaHCO₃. Krystallisation af den tørrede remanens fra ætanol giver 5 g af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 210-212°C.

Eksempel 5-11

Følgende forbindelser fremstilles ved at følge den samme fremgangsmåde som beskrevet i eksempel 4, men gående ud fra de i parentes angivne forbindelser.

5. 3-[(4-Fluorbenzoyl)-oxy]-1,7-dihydro-6,7-dimetyl-5-fenylpyrrol[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-on (fra 1,7-dihydro-3-hydroxy-6,7-dimetyl-5-fenylpyrrol[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-

on og (4-fluorbenzoyl)-klorid), smp. 211-213°C (fra ætanol).

6. 1,7-Dihydro-6,7-dimetyl-3-[[4-(1,1-dimetylætyl)-benzoyl]-oxy]-5-fenylpyrrol[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-on (fra 1,7-dihydro-3-hydroxy-6,7-dimetyl-5-fenylpyrrol[3,4-e][1,4]-
5 diazepin-2(3H)-on og [4-(1,1-dimetylætyl)-benzoyl]-klorid), smp. 235-237°C (fra isopropanol).

7. 3-[(Cyklohexylkarbonyl)-oxy]-1,7-dihydro-6,7-dimetyl-5-fenylpyrrol[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-on (fra 1,7-dihydro-3-hydroxy-6,7-dimetyl-5-fenylpyrrol[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-
10 on og cyklohexylkarbonylklorid), smp. 209-210°C (fra isopropanol).

8. 1,7-Dihydro-6,7-dimetyl-3-[(1-oxobutyl)-oxy]-5-fenylpyrrol[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-on (fra 1,7-dihydro-3-hydroxy-6,7-dimetyl-5-fenylpyrrol[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-on
15 og 1-oxobutylklorid), smp. 198-200°C (fra isopropanol).

9. 5-(2-Klorfenyl)-1,7-dihydro-1,6,7-trimetyl-3-[(2-metyl-1-oxopropyl)-oxy]-pyrrol[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-on (fra 5-(2-klorfenyl)-1,7-dihydro-3-hydroxy-1,6,7-trimetylpyrrol[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-on og (2-metyl-1-oxopropyl)-
20 klorid), smp. 173-175°C (fra ætanol).

10. 5-(2-Klorfenyl)-1,7-dihydro-3-[(4-metoxybenzoyl)-oxy]-1,6,7-trimetylpyrrol[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-on (fra 5-(2-klorfenyl)-1,7-dihydro-3-hydroxy-1,6,7-trimetylpyrrol[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-on og (4-metoxybenzoyl)-klorid), smp.
25 138-140°C (fra ætanol).

11. 5-(2-Klorfenyl)-3-[[1,1-bifenyl-4-yl)-karbonyl]-oxy]-1,7-dihydro-1,6,7-trimetylpyrrol[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-on (fra 5-(2-klorfenyl)-1,7-dihydro-3-hydroxy-1,6,7-trimetylpyrrol[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-on og [(1,1-bifenyl-4-yl)-karbonyl]-klorid). Det rå materiale rengøres ved søjlekromatografi under eluering med en blanding af kloroform og metanol i forholdet 99:1, smp. 173-175°C.

Eksempel 12

 3-Dekanoyloxy-1,7-dihydro-6,7-dimetyl-5-fenylpyrrol[3,4-e]-
 [1,4]diazepin-2(3H)-on

5 En blanding af 4 g (0,0149 mol) 1,7-dihydro-3-hydroxy-
 6,7-dimetyl-5-fenylpyrrol[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-on og
 3 g (0,0157 mol) dekanoylchlorid i 40 ml pyridin opvarmes i
 2 timer til 60-70°C. Derpå afdampes pyridinen under vakuum
 og den olieagtige remanens optages i ætylæter. Efter 24 timer
 10 opsamles det størknede produkt ved filtrering og vaskes med
 ætylæter. Derpå tritureres det med en lille mængde vand, fil-
 treres atter og tørres under vakuum ved 40°C hvorved der vin-
 des 3,6 g af den i overskriften angivne forbindelse med smp.
 187-188°C (fra ætanol).

Eksempel 13 og 14

 Følgende forbindelser fremstilles ved at følge samme
 fremgangsmåde som beskrevet i eksempel 12, idet der dog anven-
 des de i parentes angivne udgangsmaterialer.

13. 1,4-Butandisyre-1-[5-(2-klorfenyl)-1,3,7-trihydro-1,6,7-
 trimetyl-2-oxopyrrol[3,4-e][1,4]diazepinyl]-ester (fra 5-(2-
 klorfenyl)-1,7-dihydro-3-hydroxy-1,6,7-trimetylpyrrol[3,4-e]-
 [1,4]diazepin-2(3H)-on og ravsyreanhydrid), smp. 173-175°C
 25 (fra isopropanol).

14. 1,4-Butandisyre-1-[1,3,7-trihydro-6,7-dimetyl-2-oxo-
 5-fenylpyrrol[3,4-e][1,4]diazepinyl]-ester (fra 1,7-dihydro-
 3-hydroxy-6,7-dimetyl-5-fenylpyrrol[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-
 on og ravsyreanhydrid), smp. 153-155°C (fra ætanol).

Eksempel 15

 4-[[[1,7-Dihydro-6,7-dimetyl-2-oxo-1-fenyl-3H-pyrrol[3,4-e]-
 [1,4]diazepin-3-yl]-1,4-dioxobutyloxy]-amino]-smørsyre-etyl-
 ester-hydroklorid

35 En opløsning af 1,6 g ætylchloridkarbonat i 10 ml kloro-
 form sættes dråbevis til en blanding af 3,2 g (0,0087 mol)
 af den ifølge eksempel 14 vundne forbindelse og 2,8 ml tri-

ætylamin i 90 ml kloroform afkølet til 0°C. Efter omrøring ved 0°C i 20 minutter tildryppes en yderligere mængde på 2 ml triætylamin i reaktionsblandingen hvorefter der lidt efter lidt tilsættes 2,8 g (0,0213 mol) γ-aminosmørsyre-ætyl-
 5 ester. Den vundne reaktionsblanding får lov til at varme op til stuetemperatur under omrøring og koges derpå under tilbagesvaling i 30 minutter. Opløsningsmidlet afdampes og remanensen optages i vand syrnet med HCl. Den vandige opløsning ekstraheres med ætylæter, alkaniseres med NaHCO₃ og ekstraheres atter med kloroform. Kloroformopløsningen tørres over
 10 Na₂SO₄, filtreres og koncentrerer til tørhed hvorved der vindes en rå remanens i en mængde på 6 g som renses ved søjlekromatografi på silikagel under eluering med kloroform/metanol i forholdet 98:2. Det således vundne rensede produkt (2,3
 15 g) optages i 70 ml acetone syrnet med saltsyre/æter og opvarmes svagt til en fuldstændig opløsning. Produktet som udkrystalliserer ved henstand ved stuetemperatur opsamles ved filtrering hvorved der vindes 2,1 g af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 125-127°C.

20

Eksempel 16

5-(2-Klorfenyl)-3-ætoxy-1,7-dihydro-1,6,7-trimetylpyrrol[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-on-hydroklorid-hydrat

25

En opløsning af 10 g (0,0315 mol) 5-(2-klorfenyl)-1,7-dihydro-3-hydroxy-1,6,7-trimetylpyrrol[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-on i 30 ml tionylklorid får lov at stå ved stuetemperatur natten over hvorpå den koncentrerer til tørhed under vakuum. Remanensen tritureres med ætylæter og koncentrerer atter
 30 til tørhed for at fjerne tionylklorid. Den vundne remanens optages i 60 ml ætanol og henstår ved stuetemperatur i 3 timer. Efter afdampning af opløsningsmidlet optages remanensen i vand, alkaniseres med NaHCO₃ og ekstraheres med kloroform. Kloroformopløsningen tørres over Na₂SO₄, filtreres og koncentrerer til tørhed hvorved der vindes 7 g rå produkt som renses ved søjlekromatografi på silikagel under eluering med kloroform/metanol i forholdet 98:2. Det rensede produkt opløses derpå i varm ætylæter og der tilsættes HCl i æter til
 35

at udfælde den i overskriften angivne forbindelse. Smp. 110-111°C.

Eksempel 17

5 5-(2-Klorfenyl)-1,7-dihydro-3-metoxy-1,6,7-trimetylpyrrol[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-on-hydroklorid-hydrat

10 Den i overskriften angivne forbindelse fremstilles ved i det væsentlige at følge samme fremgangsmåde som beskrevet i det foregående eksempel men under anvendelse af metanol i stedet for ætanol. Smp. 101-103°C.

Eksempel 18

15 5-(2-Klorfenyl)-3-[[3-(ætoxykarbonyl)-propyl]-amino]-1,7-dihydro-1,6,7-trimetylpyrrol[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-on

20 En blanding af 6,3 g (0,0198 mol) 5-(2-klorfenyl)-1,7-dihydro-3-hydroxy-1,6,7-trimetylpyrrol[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-on og 18 mol tionylklorid får lov at stå ved stuetemperatur natten over. Det dannede 3-klorderivat som udfældes ved tilsætning af ætylæter, opsamles ved filtering og vaskes på filteret med ætylæter. Det vundne mellemprodukt opløses i 100 ml kloroform og der sættes lidt efter lidt 8 g triætylamin og 6,4 g (0,0382 mol) γ -aminosmørsyre-ætylester til den vundne opløsning. Reaktionsblandingen får lov at stå ved stuetemperatur i 1. døgn og derpå afdampes kloroformen, remanensen optages med vand syrnnet med HCl og den uopløste olie ekstrahe-

25 res med kloroform. Kloroformopløsningen neutraliseres ved vask med vandigt NaHCO_3 , tørres over Na_2SO_4 , filtreres og koncentrerer til tørhed hvorved der vindes 6 g af en olieagtig remanens. Denne rå remanens renses ved søjlekromatografi på silikagel under eluering med kloroform indeholdende 1% metanol. Det rensede produkt tritureres derpå med ætylæter og krystalliseres fra isopropanol/æter hvorved der vindes 0,65 g af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 105-107°C.

30

Fremstilling af udgangsforbindelser med formel II

A) 1,7-Dihydro-3-hydroxy-6,7-dimetyl-5-fenylpyrrol[3,4-e]-
[1,4]diazepin-2(3H)-on

a) N-(4-Benzoyl-5-metyl-(1H)-pyrrol-3-yl)-2-kloracetamid

5 0,04 mol aminoacetonitril og 0,04 mol benzoylacetone
kogtes under tilbagesvaling i 4 timer i 30 ml vandfri benzen
i nærværelse af 100 mg p-toluensulfonsyre. Efter afkøling
filtreredes reaktionsblandingen og opløsningsmidlet afdampe-
des hvorved der vandtes en remanens (smp. 110-111°C) som op-
10 løstes i en ætanolopløsning indeholdende 0,041 mol natriumæto-
xyd. Blandingen fik lov at stå i 72 timer ved 6°C og syrnedes
med HCl-gas og det dannede faste bundfald, 4-amino-3-benzoyl-
2-metylpyrrol-hydrohalogenid, udvandedes ved filtrering.

 0,019 mol 4-amino-3-benzoyl-2-metylpyrrol-hydroklorid
15 opløstes i 40 ml vand og opløsningen behandledes med 0,1 g
trækul og filtreredes. Der tilsattes toluen og 0,067 mol klor-
acetylchlorid og 58,1 ml 20% (vægt/rumfang) vandig NaOH til-
sattes separat men samtidigt i løbet af 1 time til den under
omrøring værende tofase-opløsning. Reaktionsblandingen holdtes
20 under en inaktiv atmosfære ved stuetemperatur i 1 1/2 time.
Den i overskriften angivne forbindelse, som spontant krystal-
liserede ud fra reaktionsblandingen opsamledes ved filtre-
ring.

25 b) N-(4-Benzoyl-1,5-dimetyl-(1H)-pyrrol-3-yl)-2-kloracetamid

 0,019 mol N-(4-benzoyl-5-metyl-(1H)-pyrrol-3-yl)-2-
kloracetamid opløstes i 60 ml butan-2-on og til den vundne
opløsning sattes 4,5 g K₂CO₃ og 0,037 mol dimetylsulfat. Reak-
tionsblandingen holdtes ved tilbagesvalingstemperatur i 5
30 timer og ved stuetemperatur natten over. Der holdtes en inak-
tiv atmosfære i løbet af hele processen. De uorganiske salte
filtreredes fra og den klare opløsning inddampedes under va-
kuum hvorved der vandtes en remanens som ved krystallisation
fra metanol gav den i overskriften angivne forbindelse.

c) N-(4-Benzoyl-1,5-dimetyl-(1H)-pyrrol-3-yl)-2-iodacetamid

0,741 mol N-(4-benzoyl-1,5-dimetyl-(1H)-pyrrol-3-yl)-2-kloracetamid og 1,62 mol kaliumjodid kogtes under tilbagesvaling i 3400 ml ætanol i 5 timer under omrøring. Derpå afkøledes reaktionsblandingen, de uorganiske salte filtreredes fra og opløsningsmidlet afdampedes under vakuum. Den vundne remanens rensedes ved vask først med vand og derpå med kold ætanol. Smp. 135-137°C, udbytte 87%.

d) N-(4-Benzoyl-1,5-dimetyl-(1H)-pyrrol-3-yl)-2-hydroxylaminoacetamid

64 g natriumhydroxyd sættes til en opløsning af 111 g hydroxylaminhydroklorid i 370 ml vand og den vundne opløsning fortyndedes med 3500 ml ætanol. Derpå tilsættes der 124,5 g N-(4-benzoyl-1,5-dimetyl-(1H)-pyrrol-3-yl)-2-jodacetamid og den vundne suspension omrørtes under nitrogenstrøm i ca. 48 timer. Reaktionsblandingen filtreredes for at fjerne saltene og filtratet koncentreredes til tørhed under vakuum (at the pump). Remanensen vaskedes med en lille mængde vand og krystalliseredes fra ætylacetat hvorved der vandtes 82,5 g af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 140-142°C.

e) 1,7-Dihydro-6,7-dimetyl-5-fenylpyrrol[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-on-4-oxyd

Første trin: Fremstilling af mellemproduktet 1,2,3,4-tetrahydro-4-hydroxy-6,7-dimetyl-2-oxo-5-fenylpyrrol[3,4-e][1,4]diazepiniumklorid.

79,4 g af den ifølge trin d) vundne forbindelse suspenderedes i 3700 ml isopropanol indeholdende 2,1% HCl og kogtes under tilbagesvaling og omrøring i 2 timer. Derpå afkøledes reaktionsblandingen til 0°C og et første udbytte på 61 g af den i overskriften angivne forbindelse som udkrystalliserede sig opsamledes ved filtrering. Et andet udbytte på 9 g vandtes ved koncentreret af modervæskerne til et lille rumfang. Smp. 220-223°C (under sønderdeling).

Andet trin: Omdannelse af diazepiniumsaltet til N-oxydet.

140 g af diazepiniumkloridet opløstes i 1400 ml vand, den vundne opløsning klarede ved filtrering og bragtes til pH 9 ved tilsætning af Na_2CO_3 under omrøring. Derpå tilsattes der 400 g NaCl til suspensionen og omrøringen fortsattes i yderligere 60 minutter. Den i overskriften angivne forbindelse, som udfældede sig, vandtes derpå ved filtrering i en mængde på 113 g og med et smeltepunkt på 255-258°C.

- 10 f) 3-Acetoxy-1,7-dihydro-6,7-dimetyl-5-fenylpyrrol[3,4-e][1,4]-
diazepin-2(3H)-on-----

Den ovenfor vundne forbindelse suspenderedes i 500 ml eddikesyreanhydrid og reaktionstemperaturen hævedes til 75°C på få minutter. Reaktionsblandingen opvarmedes til 85°C i 20 minutter under omrøring hvorpå der afkøledes til 0°C og det krystallinske bundfald opsamledes hvorved der vandtes 117 g af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 255-256°C.

- 20 g) 1,7-Dihydro-3-hydroxy-6,7-dimetyl-5-fenylpyrrol[3,4-e]-
[1,4]diazepin-2(3H)-on-----

Til en til 5°C afkølet suspension af 40 g 3-acetoxy-1,7-dihydro-6,7-dimetyl-5-fenylpyrrol[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-on i 2000 ml ætanol sattes der under omrøring 128 ml 1N NaOH. Efter 10 minutter afkøledes reaktionsblandingen til ca. 4°C og henstod ved denne temperatur natten over. Derpå sattes der lidt efter lidt CO_2 til opløsningen for at sænke pH til ca. 8. Ætanol afdampedes under vakuum og den vundne remanens vaskedes først med vand og derpå med metanol og krystalliseredes fra ætanol hvorved der vandtes 30 g af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 243°C (sønderdeling)

- B) 5-(2-Klorfenyl)-1,7-dihydro-3-hydroxy-1,6,7-trimetylpyrrol-
[3,4-e][1,4]diazepin-2-(3H)-on-----

- 35 a) N-[4-(2-Klorbenzoyl)-1,5-dimetyl-(1H)-pyrrol-3-yl]-2-jod-
acetamid-----

Denne forbindelse fremstilledes ved at følge de frem-

gangsmåder der er beskrevet i eksempel A), trin a), b) og c) idet man i stedet for benzoylacetone gik ud fra (2-klorbenzoyl)-acetone. Smp. 155-157°C.

- 5 b) N-[4-(2-Klorbenzoyl)-1,5-dimetyl-(1H)-pyrrol-3-yl]-hydroxylaminoacetamid-----

Den i overskriften angivne forbindelse fremstilledes ved i det væsentlige at følge de fremgangsmåder der er beskrevet i eksempel A) trin d) men ved at forlænge reaktionstiden til 72 timer. Den i overskriften angivne forbindelse udvandedes derpå ved at fortynde reaktionsblandingen med vand (5 gange det oprindelige rumfang) indeholdende 5,5 kg NaCl og filtrering af det udkrystalliserede bundfald. Smp. 166-168°C (sønderdeling).

- 15 c) 5-(2-Klorfenyl)-1,7-dihydro-6,7-dimetylpyrrol[3,4-e][1,4]-diazepin-2(3H)-on-4-oxyd-----

En suspension af 130 g N-[4-(2-klorbenzoyl)-1,5-dimetyl-(1H)-pyrrol-3-yl]-2-hydroxylaminoacetamid i en opløsning af 250 ml svovlsyre i 2400 ml vand opvarmedes til 80°C i 1 time. Reaktionsblandingen afkøledes til 20°C, klaredes ved filtrering, fortyndedes med 1500 ml vand og filtreredes igen. Den sure opløsning blev derpå forsigtigt alkaniseret ved tilsætning af Na₂CO₃ og ekstraheredes med kloroform. Ved at koncentrere de organiske ekstrakter til tørhed under vakuum ved stuetemperatur udvandedes der 80 g af den i overskriften angivne forbindelse.

- 30 d) 5-(2-Klorfenyl)-1,7-dihydro-1,6,7-trimetylpyrrol[3,4-e]-[1,4]diazepin-2(3H)-on-4-oxyd-----

En opløsning af 27 g NaOH i 4700 vand, sættes under omrøring til 165 g 5-(2-klorfenyl)-1,7-dihydro-6,7-dimetylpyrrol[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-on-4-oxyd fint suspenderet i 940 ml ætanol. Derpå tilsættes der i løbet af 10 minutter 54,7 ml dimetylsulfat idet temperaturen holdtes på ca. 20°C. Reaktionsblandingen omrørtes ved denne temperatur i 2 timer derpå skiltes de opløselige bestanddele fra under vakuumfil-

trering. Den klare opløsning saltedes med NaCl og ekstraheredes med kloroform. Den organiske ekstrakt tørredes over Na_2SO_4 og koncentreredes til tørhed under vakuum ved $25-30^\circ\text{C}$. Remanensen vaskedes med ætylæter hvorved der vandtes 135 g af den i overskriften angivne forbindelse med smp. $198-200^\circ\text{C}$ (fra isopropanol).

e) 3-Acetoxy-5-(2-klorfenyl)-1,7-dihydro-1,6,7-trimetylpyrrol-[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-on-----

Den i trin d) ovenfor vundne forbindelse suspenderedes i 660 ml eddikesyreanhydrid og reaktionskolben dyppedes i et vandbad ved 55°C . Efter omrøring i 15 minutter koncentreredes reaktionsblandingen til tørhed under vakuum og den vundne remanens blev optaget med kogende ætanol og behandledes med trækul. Ved at koncentrere til et rumfang på 600 ml og afkøling udkrystalliserede 103 g af den i overskriften angivne forbindelse med smp. $202-204^\circ\text{C}$.

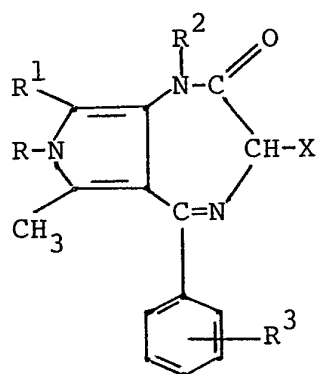
f) 5-(2-Klorfenyl)-1,7-dihydro-3-hydroxy-1,6,7-trimetylpyrrol-[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-on-----

557 ml 1N NaOH sættes til en suspension af 200 g 3-acetoxy-5-(2-klorfenyl)-1,7-dihydro-1,6,7-trimetylpyrrol-[3,4-e][1,4]diazepin-2(3H)-on i 1500 ml ætanol idet temperaturen holdtes mellem 0 og 5°C . Efter omrøring ved 5°C i 1 time udhældtes suspensionen lidt efter lidt i en opløsning af 2 kg NaCl i 7500 ml vand og det dannede bundfald opsamledes under vakuumfiltrering og vaskedes først med vand og derpå med kold metanol hvorved der vandtes 160 g af den i overskriften angivne forbindelse. Yderligere 17 g vandtes ved at ekstrahere filtratet med ætylacetat og afdampning af ekstraktionsopløsningsmidlet. Smp. $182-183^\circ\text{C}$ (fra ætylacetat).

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåde til fremstilling af et 1,7-dihydropyrrol[3,4-e]/[1,4]diazepin-2-(3H)-on-derivat med den

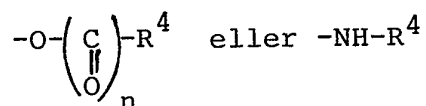
5 almene formel



I

15 hvor R er metyl, ætyl, propyl, 1-metylætyl, butyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl eller 1,1-dimetylætyl, R¹ er hydrogen, metyl, ætyl, fenyl, klor, brom eller nitro, R² er hydrogen, metyl, ætyl, propyl, 1-metylætyl, butyl, 1-metylpropyl, 2-

20 metylpropyl eller 1,1-dimetylætyl, R³ er hydrogen, klor, fluor, brom, trifluormetyl eller metoxy og X er



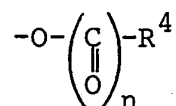
25 hvor n er 0 eller 1 og R⁴ er en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med højst 12 kulstofatomer, som er usubstitueret eller substitueret med en eller flere grupper der uafhængigt af hinanden er valgt blandt C₁₋₄ alkoxy, halogen, karboxy, karbo-C₁₋₄ alkoxy, amino, mono- eller di-C₁₋₄ alkylamino, C₂₋₄ alkanoylamino, benzoylamino, ftalimido, karbamyl, C₁₋₄

30 alkylkarbamyl, karboxy-C₁₋₄ alkylkarbamyl, karbalkoxy-C₁₋₄ alkylkarbamyl og fenylkarbamyl, en C₅₋₈ cykloalkylgruppe eller en fenylgruppe som er usubstitueret eller substitueret med 1-3 grupper der uafhængigt af hinanden er valgt blandt C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, fenyl, trifluormetyl og halogen, dog således at

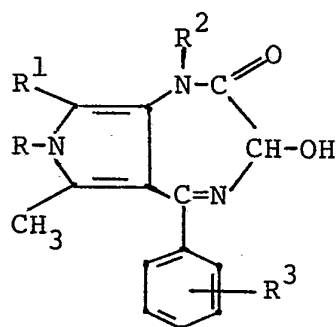
35 når samtidigt R¹ er hydrogen, metyl, ætyl eller fenyl og n = 1, så kan R⁴ ikke være metyl, og når X er NHR⁴, så er R⁴ en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med højst 12 kulstofatomer,

som er usubstitueret eller er substitueret med en karbo-C₁₋₄-alkoxygruppe, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, k e n d e t e g n e t ved at man

- a) til fremstilling af en forbindelse med formel I, hvori R, R² og R³ har den ovenfor angivne betydning, R¹ er hydrogen, metyl, ætyl eller fenyl og X er en gruppe med formlen

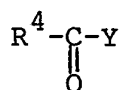


- hvor n er 1, acylerer det tilsvarende 3-hydroxyderivat med den almene formel II

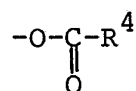


II

hvor R, R² og R³ har de ovenfor angivne betydninger og R¹ er hydrogen, metyl eller ætyl eller fenyl, med et acylhalogenid eller acylanhydrid med formlen

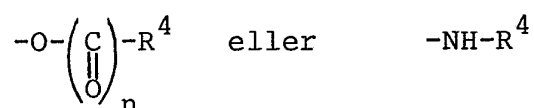


hvor R⁴ har den ovenfor angivne betydning og Y er et halogenatom eller en gruppe med formlen



eller

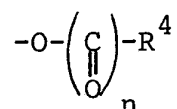
- b) til fremstilling af en forbindelse med formel I, hvor R, R² og R³ har de i indledningen angivne betydninger, R¹ er hydrogen, metyl, ætyl eller fenyl og X er en gruppe med formlen



hvor n er 0, omdanner det tilsvarende 3-hydroxyderivat med
formel II til det tilsvarende 3-klorderivat ved omsætning
med et uorganisk syreklorid og derpå erstatter 3-kloratomet
med en gruppe med formlen $-OR^4$ eller $-NHR^4$ ved omsætning med
en forbindelse med formlen HOR^4 eller H_2NR^4 , eller

c) til fremstilling af en forbindelse med formel I, hvori
 R , R^2 , R^3 og X har de i indledningen angivne betydninger og
 R^1 er klor, brom eller nitro, underkaster den tilsvarende
forbindelse med formel I, hvori R^1 er hydrogen, vundet iføl-
ge metode a) eller b) ovenfor, i sig selv kendte metoder til
klorering, bromering eller nitrering,

idet man dersom der ønskes en forbindelse med formel I, hvori
 R , R^1 , R^2 og R^3 har de i indledningen angivne betydninger
og X er en gruppe med formlen



hvor n er 1 og R^4 er en ligekædet eller forgrenet alkyl- eller
alkenylgruppe substitueret ved 2- eller 3-stillingen med karb-
oxy, karbo- C_{1-4} alkoxy, karbamyl, C_{1-4} alkylkarbamyl, karboxy-
 C_{1-4} alkylkarbamyl, karbo- C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkylkarbamyl el-
ler fenylkarbamyl, anvender et hensigtsmæssigt udvalgt cy-
klisk anhydrid, og om ønsket derpå omdanner den frie karboxy-
gruppe i denne vundne forbindelse med formel I til en karbal-
koxygruppe, karbamylgruppe eller en som ovenfor angivet sub-
stitueret karbamylgruppe ved konventionel forestring eller
aminering hvorefter man om ønsket omdanner den vundne for-
bindelse til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.