



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT
[C] (45) PATENT MEDDELT
29. AUG. 1984

Nr. 150159

(51) Int. Cl.³ C 07 D 487/14

(21) Patentsøknad nr. 783360

(22) Inngitt 04.10.78

(24) Løpedag 04.10.78

(41) Alment tilgjengelig fra 06.04.79

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 21.05.84

(30) Prioritet begjært 05.10.77, USA, 839696

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte til fremstilling av nye farmakologisk virksomme 1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino[1,2a]-pyrrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazepin.

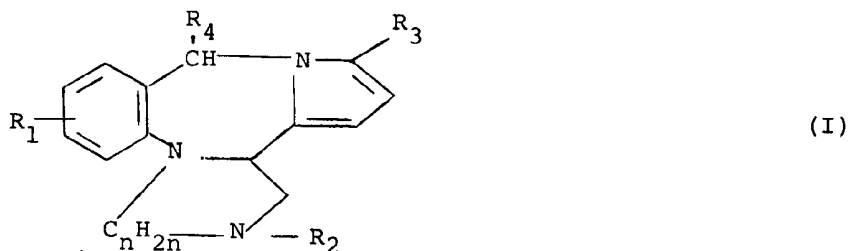
(71)(73) Søker/Patenthaver CIBA-GEIGY AG,
Klybeckstrasse 141,
CH-4002 Basel,
Sveits.

(72) Oppfinner JAN W. F. WASLEY,
Chatham, NJ,
USA.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Oppfinnelsen vedrører en analogifremgangsmåte til fremstilling av nye 1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino-
 [1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4] benzodiazepin med den generelle
 5 formel I



15 hvori R_1 betyr hydrogen, laverealkyl, halogen eller
 trifluormetyl, R_2 betyr alkyl, laverealkenyl, laverealkinyl
 eller (cyklopropyl, hydroksy, laverekarbalkoksy eller
 fenyl)-laverealkyl, alkanoyl- oksylaverealkyl eller
 adamantoyl-oksylaverealkyl, C_2H_{2n} betyr laverealkylen
 20 som adskiller de to nitrogenatomer med 2 eller 3 karbon-
 atomer, og R_3 og R_4 betyr hydrogen eller laverealkyl,
 samt 2-N-oksyder, 2-laverealkyl-quaternære ammoniumderi-
 vater av forbindelse, hvori R_2 er forskjellig fra
 hydrogen, samt deres salter.

25 En laverealkenyl- eller laverealkinylgruppe
 R_2 er fortrinnsvis en slik, hvori flere ganger bindingen
 er adskilt fra nitrogenatomet med minst to karbonatomer,
 f.eks. allyl, 2- eller 3-butenyl eller 3-metyl-2-butenyl,
 propargyl, 2- eller 3-butinyll.

30 En (hydroksy eller karbalkoksy)-laverealkylgruppe R_2

er fortrinnsvis en slik hvori heteroatomet (O) er adskilt fra ringnitrogenatomet med minst 2 karbonatomer, f. eks. 2-(hydroksy, karbometoksy eller karbetoksy)-etyl, eller -propyl, 3-hydroksy-propyl eller (karbometoksy eller karbetoksy)-metyl.

- 5 Symbolet R_1 betyr fortrinnsvis hydrogen eller f. eks. metyl eller etyl, fluor, klor, brom eller trifluormetyl.

En laverealkylengruppe C_nH_{2n} er spesielt etylen, men også 1,2- eller 1,3-propylen.

- 10 De nevnte acylderivater av forbindelse med formel I er avledet av slike hvori R_2 betyr (hydroksy)-laverealkyl. Disse derivater er således estere som er avledet fra lavere eller høyere alifatiske syrer, f. eks. eddik-, propion-, smør-, pivalin-, dekan-, palmitin-, eller adamantylkarboksylsyre.

- 15 N-oksydene eller laverealkylquaternære derivater er avledet av forbindelse med formel I, hvori R_2 ikke er hydrogen, og hvori bare nitrogenatomet er funksjonalisert i 2-stilling. Anionene eller quaternære forbindelser og syreaddisjonssalter er fortrinnsvis ca. terapeutisk anvendbare syrer, f. eks. av de nedenfor nevnte syrer.

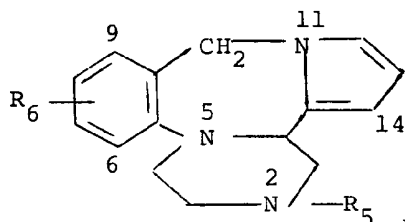
- 20 Uttrykket "lavere" definert i de ovennevnte eller følgende nevnte organiske rester eller forbindelser, er slike med maksimalt 7, fortrinnsvis inntil 4, i første rekke med 1 eller 2 karbonatomer. Uttrykket "høyere" definerer rester eller forbindelser med 8 til 20, fortrinnsvis 8 til 16 karbonatomer.

- 25 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen viser verdifulle farmakologiske egenskaper i første rekke antidepressive virkninger. Dette kan påvises i dyreforsøk, fortrinnsvis på pattedyr, som mus, rotter, marsvin og aper som prøveobjekter. De nye forbindelser kan administreres dem enteralt eller parenteralt
- 30 fortrinnsvis oralt, subkutan intravenøst eller intraperitonealt, f. eks. ved hjelp av gelatinkapsler, eller i form av stivelsesholdige suspensjoner resp. vandige oppløsninger. Den anvendte dose kan ligge i et område på omtrent mellom 0,01 og 100 mg/kg/dag, fortrinnsvis omtrent 0,05 og 5 mg/kg/dag, spesielt omtrent
- 35 0,1 og 0,5 mg/kg/dag. De antidepressive egenskaper kan påvises på mus ved hjelp av opphevelse av clonidin-analgesien. I dette prøvesystem administreres forbindelser fremstilt ifølge oppfinnel-

sen som vandige oppløsninger oralt eller intraperitonealt på grupper av minst 10 hannmus og 30 minutter senere inkuberes på den 0,1 mg/kg clonidin. Etter 20 minutter injiserer man dyrene med 3,75 mg/kg fenyl-p-benzochinon intraperitonealt, og 5-15 minutter etter injeksjonen fastslår man antallet av dyr som kommer seg. Hvert dyr som rører seg betegnes som positiv, og Ed_{50} -verdien bestemmes for kombinasjonen av det undersøkte virksomme stoff og clonidin ved Berksons Logit-metode fra antall av positivt reagerende dyr.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen kan følgelig anvendes som antidepressiva, f. eks. i behandling eller håndtering av mentale depresjoner. De kan også anvendes som mellomprodukter til fremstilling av andre verdifulle produkter, spesielt av farmakologisk virksomme preparater.

Spesielt å fremheve er forbindelsene med den generelle formel II



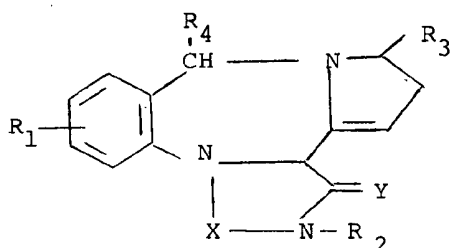
(II)

hvor R_5 betyr hydrogen, laverealkyl, laveralkenyl, laverealkinyl, hydroksy-laverealkyl eller cykloalkyl-laverealkyl med 3 til 7 ringledd og R_6 betyr hydrogen, halogen, eller trifluormetyl, samt deres terapeutiske anvendbare syreaddisjonssalter.

Spesielt foretrukket er forbindelsene med den generelle formel II, hvor R_5 betyr alkyl, alkenyl, alkinyl eller hydroksyalkyl med hver gang inntil 4 karbonatomer eller cyklopropylmetyl, og R_6 betyr fluor eller klor, fortrinnsvis i 7-stilling, samt deres terapeutisk anvendbare syreaddisjonssalter.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen kan fremstilles etter i og for seg kjente metoder ved at en forbindelse med den generelle formel III

5



(III)

10

15

hvori X betyr laverealkylen, mono- eller diokso-laverealkylen, som adskiller de to nitrogenatomer med 2 eller 3 karbonatomer, og hvori okso er bundet til det med nitrogenatomet naboplasserte karbonatom, og Y betyr okso eller to hydrogenatomer, med den forholdsregel at minst en oksogruppe er tilstede i X eller Y, reduseres og hvis ønskelig, omdannes en dannet forbindelse med formel I til en annen forbindelse ifølge oppfinnelsen.

20

Reduksjonen av de nevnte laktamer med formel III gjennomføres fortrinnsvis med enkle hydrider eller komplekse lettmetallhydrider, som boraner eller alan, i første rekke med alkali-metallaluminiumhydrider eller alkalimetallaverealkoksyhydrider, f. eks. litiumaluminiumhydrid, natriumtri-t-butoksy-aluminiumhydrid eller natrium-bis-(2-metoksyetoksy)-aluminiumhydrid.

Utgangsstoffene kan fremstilles ifølge de for deres kjente analoge omtalte metoder eller som vist i eksemplene.

25

30

35

Således kan utgangsstoffene fremstilles ved omsetning av tilsvarende forbindelse med formel III hvori X betyr to hydrogenatomer hvorav hvert er bundet til et annet nitrogenatom med reaksjonsdyktige derivater av tilsvarende glykoler, glykolsyre eller dikarboksylsyrer, som deres laverealkylestere, halogenider eller anhydrider, eller med reaksjonsdyktige estere av de nevnte glykoler eller glykolsyrederivater, f. eks. estere av halogenhydrogensyre eller aromatiske karbonsyrer som 1,2-dibrometan eller -propan, bromeddiksyre-etylestere eller -propylester, tosyloksyeddiksyre-etylestere, oksalsyre-dietylestere eller malonsyre-dietylestere, oksalsyre-hemi-etylestere-klorid, oksalylbisklorid eller malonsyre-anhydrid. De nevnte til formel III svarende fortrinn av utgangsstoffene kan fåes analogt til II Farmaco ED. Sc, 24, Fasc. 3, side 276 eller som vist i eksemplene.

De oppnådde forbindelser ifølge oppfinnelsen kan hvis ønskelig eller nødvendig etter i og for seg kjente metoder overføres i hverandre. Således lar f. eks. dannede forbindelser med formel I hvori R_2 betyr hydrogen eller deres alkalimetall-
5 salter, f. eks. natriumsalter ved omsetning med reaksjonsdyktige estere av usubstituert eller tilsvarende substituert alifatisk eller aralifatisk alkoholer med metanol, etanol, allylalkohol, propargylalkohol eller benzylalkohol, alt etter anvendt molmengde av alkyleringsmiddel seg overføres i de tilsvarende N-substit-
10 uerte forbindelser resp. til de quaternære ammoniumderivater. Reaksjonsdyktige estere får man ved forestring av alkoholene med sterke uorganiske eller organiske syrer, i første rekke med en halogenhydrogensyre, f. eks. klorhydrogen, bromhydrogen- eller jodhydrogensyre, svovelsyre eller en aromatisk sulfonsyre, f. eks.
15 p-toluensulfonsyre eller m-brombenzensulfonsyre.

Omvendt kan dannede N-alkylerte forbindelser om- dannes i N-substituerte forbindelser, f. eks. ved katalytisk hydrogenolyse av N-benzylforbindelser. Omsetter man N-lavere-alkyl, N-laverealkenyl- eller N-(CH_2 -fenyl)-derivater med halogen-
20 maursyrelaverealkylestere, f. eks. klormaursyre-etyltester, så fåes N-acylderivater. Sistnevnte kan overføres til N-usubstituerte forbindelser hvori R_2 er hydrogen, f. eks. med vandige baser, f. eks. med alkalimetallhydroksydoppløsninger. Estere kan frem-
25 stilles idet forbindelse med formel I hvori R_2 betyr hydroksv-laverealkyl, omsettes med tilsvarende syrederivater, f. eks. halogenider. Dannede estere kan på samme måte som omtalt for N-acylderivatene hydrolyseres. Dannede umettede forbindelser f. eks. hvori R_2 betyr laverealkenyl eller laverealkinyl, kan hydrogeneres som omtalt ovenfor med katalytisk aktivert hydrogen.
30 Dannede estere kan ved reduksjon med komplekse lettmetylhydrid f. eks. litiumaluminiumhydrid omdannes til de tilsvarende alkoholer.

Dannede forbindelser med formel I hvori R_4 betyr hydrogen kan omdannes til de tilsvarende lavere alkylderivater ved metallisering med reaksjonsdyktige organiske metallforbindelser,
35 f. eks. n-butyllitium eller litium-diisopropylamid og omsetning med reaksjonsdyktig ester av laverealkanoler.

Dannede tertiære nitrogenforbindelser hvori R_2 ikke betyr hydrogen, kan overføres i deres N-oksyder, f. eks. med hydrogenperoksyd eller med organiske persyrer, som lavere-peralkansyrer eller perbenzoesyre, f. eks. pereddiksyre eller m-klor-perbenzoesyre, fortrinnsvis ved eller under værelsestemperatur med de sistnevnte, eller ved temperaturer inntil 100°C med fortynnet hydrogenperoksydoppløsning i nærvær av lavere alkan-syrer, f. eks. eddiksyre. Man må da gå forsiktig frem, spesielt med de nevnte persyrer, for å unngå overoksydasjon ved for lange reaksjonstider.

Endelig kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen fåes i form av fri baser eller som salter. En dannet fri base kan overføres til de tilsvarende syreaddisjonssalter, fortrinnsvis med syrer som gir terapeutisk anvendbare syreaddisjonssalter eller med anionutvekslere. Dannede salter kan omdannes i de tilsvarende fri baser. f. eks. ved behandling med en sterkere base, som et metallhydroksyd eller ammoniumhydroksyd, basisk salt eller en kationutveksler, f. eks. med et alkalimetallhydroksyd eller -karbonat. Syrer som gir terapeutisk anvendbare syreaddisjonssalter er f. eks. uorganiske syrer som halogenhydrogen-syre, f. eks. klorhydrogensyre- eller bromhydrogensyre, eller svovelsyre, fosforsyre, salpetersyre- eller perklorsyre, eller organiske syrer som alifatiske eller aromatiske karboksyl- eller sulfonsyrer, f. eks. maursyre, eddiksyre, propionsyre, ravsyre, glykolsyre, melkesyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, maleinsyre, fumarsyre, hydroksymaleinsyre, pyrodruesyre, fenyleddiksyre, bensosyre, 4-aminobenzoesyre, antranilsyre, 4-hydroksybenzoesyre, salicylsyre, 4-aminosalicylsyre, pamosyre, nikotinsyre, metan-sulfonsyre, etansulfonsyre, hydroksyetansulfonsyre, etylensulfon-syre, halogenbensensulfonsyre, toluensulfonsyre, naftalinsulfon-syre, sulfanilsyre eller cykloheksylsulfaminsyre, eller ascorbin-syre. Disse eller andre salter f. eks. pikrater, kan også an-vendes i rensning av fri base. Basen overføres i deres salter og saltene adskilles og basene frigjøres fra saltene.

På grunn av de snevre forhold mellom de nye forbindelser i fri form og i form av deres salter, er det i det foregående og følgende med fri forbindelser og salter også eventuelt

å forstå de tilsvarende salter resp. fri forbindelser.

Dannede isomerblandinger av forbindelser, f. eks. slike med formel I til III, kan skilles etter i og for seg kjente metoder, f. eks. ved fraksjonert destillering, krystalliser-
5 sering og/eller kromatografi i de enkelte isomere. Rasemiske produkter kan oppdeles i de optiske antipoder, f. eks. vannadskillelse av deres diastereomere salter, f. eks. fraksjonert krystallisering av d- eller l-tartrater.

De overnevnte reaksjoner gjennomføres etter i og
10 for seg kjente metoder i nærvær eller fravær av fortynningsmidler, fortrinnsvis i slike som er inerte for reagensene, og oppløser disse katalysatorer, kondensasjons- eller andre overnevnte midler, og/eller i en inert atmosfære under avkjøling ved værelses-temperatur eller ved forhøyede temperaturer, fortrinnsvis ved det
15 anvendte oppløsningsmiddels kokepunkt ved normalt eller forhøyet trykk.

Oppfinnelsen vedrører likeledes modifikasjoner av forebyggende fremgangsmåter ifølge hvilke et på et eller annet trinn av fremgangsmåten dannet mellomprodukt anvendes som utgangs-
20 materiale og det gjenblivende fremgangsmåtettrinn gjennomføres eller ifølge hvilke et utgangsmateriale dannes under reaksjonsbetingelsene eller hvori et utgangsstoff anvendes i form av et salt eller optisk rene antipoder.

I fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen anvendes for-
25 trinnsvis slike utgangsstoffer som hører til de ovenfor som spesielt verdifulle omtalte forbindelser, spesielt slike med formel II.

De farmakologisk anvendbare forbindelser i henhold til oppfinnelsen, kan anvendes til fremstilling av farmasøytiske
30 preparat som inneholder en virksom mengde av det aktive stoff, sammen eller i blanding med bærestoffer, som egner seg til enteral eller parenteral administrering.

Oppfinnelsen skal forklares nærmere ved hjelp av noen eksempler. Temperaturene angis i Celsiusgrader, og angivel-
35 ser over deler vedrører vektsdeler. Hvis intet annet er angitt, gjennomføres inndampning av oppløsningsmiddelet under nedsatt trykk, f. eks. mellom omtrent 15 og 100 mm Hg.

Eksempel 1

En suspensjon av 12,8 g 2-metyl-3,4-diokso-1,3,4,14b-tetrahydro-2H, 10H-pyrazino[1,2-a]pyrrolo[2,1-c]benzodiazepin i 460 ml tetrahydrofuran blandes under omrøring og avkjøling med is med 200 ml 1-molar diboran i tetrahydrofuran. Blandingen kokes 1 time under tilbaketilbake, avkjøles igjen og blandes med 25 ml eddiksyre. Reaksjonsblandingen inndampes, residuet opptas i 50 ml av en 30 %-ig vandig natriumhydroksydoppløsning og blandingen ekstraheres med metylenklorid. Ekstraktet tørkes, inndampes, residuet oppløses i dietyleter, oppløsningen filtreres og filtratet inndampes. Man får 2-metyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H10H-pyrazino[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin.

Man oppløser 9,7 g av sistnevnte forbindelse i en minimal mengde isopropanol og surgjør oppløsningen med en konsentrert oppløsning av 4,45 g maleinsyre i isopropanol. Den dannede utfelling adskilles og omkrystalliseres fra metanoldietyleter. Man får det tilsvarende mono-maleat, som smelter ved 176-178°C.

Man kan redusere 2,35 g av ovennevnte diokso-utgangsstoff i 50 ml metylenklorid også med 20 ml 1-molar alan i trietylamin og deretter inndampe blandingen. Residuet tritueres med eddiksyreetylester-dietyleter, kromatograferes på 70 g silikagel og elueres med metanol-kloroform (1:9). Eluatet inndampes og residuet surgjøres som nevnt ovenfor. Man får det noe renere maleat, som smelter ved 180-182°C.

Utgangsstoffet fremstilles som følger: En blanding av 54 g ftalimidkalium, 50 g o-nitro-benzylklorid og 120 ml dimetylformamid kokes 3 timer under tilbaketilbake og helles under omrøring i 900 ml isvann. Etter 30 minutter filtreres det og residuet vaskes med vann. Man får N-o-nitrobenzyl-ftalimid som smelter ved 190-209°C.

En blanding av 70 g av sistnevnte forbindelse, 14,6 g hydrazin-hydrat og 600 ml etanol kokes 4 timer under tilbaketilbake og blandes med 50 ml kons. klorhydrogensyre. Etter 30 minutter avkjøles reaksjonsblandingen til værelsestemperatur, filtreres og residuet vaskes med vann. Filtratet konsentreres, det vandige konsentrat filtreres og filtratet gjøres basisk med 3-normal vandig natriumhydroksydoppløsning. Blandingen ekstraheres med dietyleter, ekstraktet tørkes og inndampes. Man får o-nitrobenzylamin.

En oppløsning av 7,6 av sistnevnte forbindelse i 25 ml iseddik blandes med 6,6 g 2,5-dimetoksy-tetrahydrofuran og blandingen kokes en time under tilbakeløp. Reaksjonsblandingen inndampes, residuet helles i isvann og blandingen ekstraheres med eddiksyreetyltester. Ekstraktet vaskes med mettet vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning, tørkes og inndampes. Residuet opptas i dietyleter, oppløsningen avfarves med aktivkull, filtreres og inndampes. Man får 1-(o-nitrobenzyl)-pyrrol.

En blanding av 13,42 g av sistnevnte forbindelse 140 ml dietyleter og 6,85 g kloracetoneitril avkjøles i et is-saltbad og mettes under omrøring med klorhydrogengass. Den mettede blanding omrøres ved værelsestemperatur natten over, filtreres og residuet suspenderes i 100 ml vann. Suspensjonen ekstraheres tre ganger med 100 ml eddiksyreetyltester, de forenede ekstrakter oppvarmes under omrøring på dampbad til oppløsning av det utskilte material. Oppløsningen tørkes og inndampes. Man får 1-o-nitrobenzyl-2-kloracetyl-pyrrol.

En oppløsning av 16,2 g av sistnevnte forbindelse i 450 ml etanol blandes med 14,1 g N-metyl-benzylamin, og blandingen kokes 3 timer under tilbakeløp. Reaksjonsblandingen inndampes, residuet opptas i metylenklorid, oppløsningen vaskes med mettet vandig natriumkarbonatoppløsning, tørkes, filtreres og inndampes. Residuet tritueres med dietyleter. Man får 1-(o-nitrobenzyl)-2-(N-metyl-N-benzylaminoacetyl)-pyrrol.

En oppløsning av 3 g av sistnevnte forbindelse i 30 ml eddiksyre hydrogeneres inntil opptak av den teoretiske mengde hydrogen over 100 mg platinoksyd ved 2,7 atmosfærer og værelsestemperatur. Blandingens filtreres, filtratet inndampes, residuet opptas i metylenklorid-dietyleter og oppløsningen vaskes med mettet vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning. Oppløsningen tørkes, inndampes og residuet kromatograferes på 30 g silikagel og elueres med metanol-kloroform (1:9). Man får 11-(N-metyl-N-benzylamino-metyl)-10,11-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin, som smelter ved 147-149°C.

En oppløsning av 500 mg av sistnevnte forbindelse i 35 ml etanol og 5 ml iseddik hydrogeneres over 250 mg av en 5 %-ig palladium-på-kull-katalysator i 7 timer ved 40°C og 2,7 atmosfærer. Blandingens filtreres, filtratet inndampes og residuet opptas i metylenklorid. Oppløsningen vaskes med mettet

vandig natriumkarbonatoppløsning, den vandige fase ekstraheres med metylenklorid og de forenede organiske oppløsninger tørkes og inndampes. Man får 11-(N-metylamino-metyl)-10,11-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,4] benzodiazepin.

- 5 En blanding av 300 mg av sistnevnte forbindelse og 232 mg oksalsyre-dietyler oppvarmes langsomt, i løpet av 45 minutter til 140°C og i løpet av 15 minutter til 180°C. Blandingen holdes 30 minutter ved sistnevnte temperatur, avkjøles deretter, fortynnes med bensen, kromatograferes på silikagel og elueres med
10 metanol-kloroform (1:9). Man får 2-metyl-3,4-diokso-1,3,4,14b-tetrahydro-2H, 10H-pyrazino[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzo-diazepin, som smelter ved 178-179°C.

Eksempel 2

- 15 En suspensjon av 315 ml 7-klor-2-metyl-3,4-diokso-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4] benzodiazepin i 20 ml tetrahydrofuran blandes med 6 ml 1-molar diboran i tetrahydrofuran under omrøring og isavkjøling. Blandingen kokes 2 timer under tilbaketilbake, avkjøles igjen og
20 blandes med 1 ml 6-normal klorhydrogensyre. Reaksjonsblandingen inndampes, residuet opptas i 5 ml av en 30 %-ig vandig natriumhydroksydoppløsning og blandingen ekstraheres med metylenklorid. Ekstraktet tørkes, inndampes, residuet oppløses i dietyler og oppløsningen blandes med 97 mg maleinsyre i en minimal mengde aceton. Den dannede utfelling adskilles. Man får 7-klor-2-metyl-
25 1,3,4,14b-tetrahydro-2H, 10H-pyrazino[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4] benzodiazepin-mono-maleat, som smelter ved 200-202°C.

- Utgangsstoffet fremstilles som følger: En blanding av 9,4 g ftalimidkalium, 31,35 g p-klor-o-nitro-benzylklorid og
30 75 ml dimetylformamid kokes 3 timer under tilbaketilbake og helles i 180 ml isvann under omrøring. Etter 30 minutter filtreres blandingen og residuet vaskes med vann. Man får N-p-klor-o-nitrobenzyl-ftalimid, som smelter ved 190-194°C.

- En blanding av 29,6 g av sistnevnte forbindelse, 5,5 g hydrazin-hydrat og 300 ml etanol kokes 4 timer under
35 tilbaketilbake og blandes deretter med 21 ml kons. klorhydrogensyre. Etter 30 minutter avkjøles blandingen til værelsestemperatur, filtreres og residuet vaskes med vann. Filtratet konsentreres,

det vandige konsentrat filtreres og filtratet gjøres basisk med 3-normal vandig natriumhydroksydoppløsning. Man ekstraherer det med dietyleter, tørker ekstraktet og inndamper. Man får p-klor-o-nitro-benzylamin.

- 5 En oppløsning av 42,8 g av sistnevnte forbindelse i 400 ml iseddik blandes med 30,4 g 2,5-dimetoksy-tetrahydrofuran og blandingen kokes en time under tilbaketilbake. Blanding inndampes, residuet helles i isvann og blandingen ekstraheres med eddiksyre-etyleter. Ekstraktet vaskes med mettet vandig natriumhydrogen-
10 karbonatoppløsning, tørkes og inndampes. Residuet opptas i dietyleter, oppløsningen avfarves med aktivkull, filtreres og inndampes. Man får 1-(p-klor-o-nitro-benzyl)-pyrrol.

- En blanding av 4,26 g av sistnevnte forbindelse, 20 ml dietyleter og 1,46 g kloracetonitril avkjøles i et is-salt-
15 bad og mettes under omrøring med klorhydrogengass. Den mettede blanding omrøres ved værelsestemperatur natten over, filtreres og residuet suspenderes i 50 ml vann. Suspensjonen ekstraheres tre ganger med 50 ml eddiksyreetyleter. Ekstraktet tørkes og inndampes. Man får 1-(p-klor-o-nitrobenzyl)-2-kloracetyl-pyrrol.

- 20 En suspensjon av 56,5 g av sistnevnte forbindelse i 960 ml etanol blandes med 21,8 g N-metyl-benzylamin og 18,2 g trietylamin og blandingen kokes i 6 timer under tilbaketilbake. Reaksjonsblandingen inndampes, residuet opptas i kloroform, oppløsningen vaks med mettet vandig natriumkarbonatoppløsning,
25 tørkes, filtreres og inndampes. Residuet oppløses i dietyleter, oppløsningen filtreres, filtratet inndampes og residuet tritueres med metanol. Man får 1-(p-klor-o-nitrobenzyl)-2-(N-metyl-N-bensylamino-acetyl)-pyrrol, som smelter ved 90-93°C.

- En oppløsning av 1 g av sistnevnte forbindelse i
30 30 ml bensen blandes med 0,545 g klormaursyre-etyleter og blandingen kokes 4 timer under tilbaketilbake. Reaksjonsblandingen fortynnes med dietyleter, vaskes med 1-normal klorhydrogensyre og mettet vandig natriumkloridoppløsning, tørkes og inndampes. Man får 1-(p-klor-o-nitrobenzyl)-2-(N-metyl-N-karbetoksyamino-
35 acetyl)-pyrrol.

En oppløsning av 1,43 g av sistnevnte forbindelse i 20 ml tetrahydrofuran blandes dråpvis med 15 ml titan-triklorid og blandingen omrøres natten over ved værelsestemperatur.

Reaksjonsblandingen gjøres basisk med 60 ml av en 10 %-ig vandig ammoniakoppløsning, filtreres og residuet vaskes med metylenklorid. Den organiske fase adskilles, vaskes med mettet vandig natriumkloridoppløsning, tørkes og inndampes. Man får 8-klor-11-(N-metyl-N-karbetoksyaminometyl-5H-pyrrolo- $\text{[2,1-c]} \text{[1,4]}$ benzodiazepin.

En oppløsning av 430 mg av sistnevnte forbindelse i 10 ml etanol blandes med 760 mg natriumhydrid og blandingen omrøres natten over ved værelsestemperatur. Reaksjonsblandingen surgjøres med 6-normal klorhydrogensyre, fortynnes med metylenklorid, vaskes med vann og mettet vandig natriumkloridoppløsning, tørkes og inndampes. Residuet kromatograferes på silikagel og elueres med eddiksyreetyl ester-metylenklorid (1:19). Man får 8-klor-11-(N-metyl-N-karbetoksyamino-metyl)-10,11-dihydro-5H-pyrrolo- $\text{[2,1-c]} \text{[1,4]}$ benzodiazepin.

En blanding av 200 mg av sistnevnte forbindelse, 10 ml etanol og 3 ml 20%-ig vandig natriumhydroksydoopløsning kokes 3 dager under tilbaketiløp og inndampes. Residuet opptas i vann, blandingen ekstraheres med metylenklorid, ekstraktet tørkes og inndampes. Man får 8-klor-11-(N-metyl-amino-metyl)-10,11-dihydro-5H-pyrrolo- $\text{[2,1-c]} \text{[1,4]}$ benzodiazepin.

En blanding av 960 mg av sistnevnte forbindelse og 600 mg oksalsyre-dietyl ester oppvarmes langsomt i løpet av 45 minutter til 140°C og i løpet av 15 minutter til 180°C. Reaksjonsblandingen holdes 30 minutter ved sistnevnte temperatur, avkjøles, inndampes, residuet vaskes med dietyl ester og tritueres med eddiksyreetyl ester. Man får 7-klor-2-metyl-3,4-diokso-1,3,4,14b-tetrahydro-2H, 10H-pyrazino $\text{[1,2-a]} \text{pyrrolo[2,1-c][1,4]}$ benzodiazepin, som smelter ved 203°C.

Eksempel 3

En oppløsning av 1,9 g 2-metyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-10H-pyrazino $\text{[1,2-a]} \text{pyrrolo[2,1-c][1,4]}$ benzodiazepin i 50 ml bensen blandes med 2,14 g klormaursyreetyl ester og blandingen kokes 3 dager under tilbaketiløp. Reaksjonsblandingen fortynnes med dietyl ester, vaskes med 1-normal klorhydrogensyre og med mettet vandig oppløsning av natriumklorid og natriumhydrogenkarbonat, tørkes og inndampes. Man får 2-karbetoksy-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-10H-pyrazino $\text{[1,2-a]} \text{pyrrolo[2,1-c][1,4]}$ benzodiazepin, som i

NMR-spektrum gir bånd ved 8,55 (t), 6,60 (m), 5,65 (q) og 3,90 (d)ppm og i massespektrum en molekylarion på 311.

Eksempel 4

En oppløsning av 4,8 g 1,3,4,14b-tetrahydro-2H-10H-pyrazino[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin i 20 ml dimetylformamid og 2,44 g trietylamin blandes med 2,91 g allylbromid under omrøring, dråpevis. Etter en time fortynnes reaksjonsblandingen med dietyleter, vaskes med vann og mettet vandig natriumkloridoppløsning og den vandige fase ekstraheres med dietyleter. De forenede organiske oppløsninger vaskes med mettet vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning, tørkes og residuet tritueres med dietyleter. Man får 2-allyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H, 10H-pyrazino[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin, som smelter ved 130-132°C.

På analog måte fåes også a) 2-(3-metyl-2-butenyl)- b) 2-propargyl-; c) 2-cyklopropylmetyl-; d) 2-karbometoksymetyl og e) 2-fenyletyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H, 10H-pyrazino[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin idet det gåes ut fra ekvivalente mengder tilsvarende bromider. Forbindelsene a) til d) i henhold til oppfinnelsen overføres i deres nedenfor nevnte syreaddisjonsalter i henhold til eksempel 1 og 2 og omkrystalliseres fra de angitte oppløsningsmidler. Saltene smelter som følger a) maleat 152-153°C (etter omkrystallisering fra isopropanol); b) fumarat 138-140°C (etanol); c) maleat, 189-190°C (isopropanol); d) maleat, 162-164°C (isopropanol-dietyleter) og den frie base e) smelter ved 132-134°C etter omkrystallisering fra isopropanol.

Eksempel 5

En oppløsning av 780 mg 2-karbometoksymetyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin i 20 ml tetrahydrofuran blandes med 150 mg litiumaluminiumhydrid og blandingen omrøres 2 dager ved værelsestemperatur. Reaksjonsblandingen blandes deretter med 0,15 ml vann, 0,15 ml av en 15%-ig vandig natriumhydroksyidoppløsning og med 0,15 ml vann i denne rekkefølge, filtreres og filtratet inndampes. Man får 2-(2-hydroksy-etyl)-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin, som omdannes i dets monofumarat. Det smelter ved 187-189°C under spaltning.

Eksempel 6

En oppløsning av 1,16 g 2-allyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin i 25 ml etanol hydrogeneres over 40 mg platinoksyd 2 ½ time ved værelsestemperatur og atmosfærisk trykk. Reaksjonsblandingen filtreres, filtratet inndampes, residuet opptas i isopropanol og oppløsningen surgjøres med maleinsyre. Man får 2-n-propyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-maleat, som smelter ved 157-159°C.

På analog måte fremstilles også 2-(3-metyl-butyl)-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-maleat. Det smelter ved 146-147°C.

Eksempel 7

I henhold til de i eksemplene 1 og 2 viste metoder blir 12-formyl-2-metyl-3,4-diokso-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino[1,2-a]pyrrolo[1,2-c][1,4]benzodiazepin redusert med diboran til 2,12-dimetyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin. Dets mono-maleat smelter ved 173-175°C.

Utgangsstoffet fremstilles som følger: En blanding av 170 mg fosforoksyklorid og 100 ml dimetylformamid omrøres ved værelsestemperatur i 30 minutter og blandes deretter dråpevis med en oppløsning av 281 mg 2-metyl-3,4-diokso-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin i 5 ml metylenklorid. Etter 30 minutter kokes blandingen ytterligere 30 minutter under tilbakeløp og avkjøles til værelsestemperatur. Reaksjonsblandingen blandes med 1,5 g natriumacetat i 5 ml vann, omrøres 30 minutter og det organiske sjikt adskilles. Det vaskes med vann og med 5 %-ig vandig natriumhydrogenkarbonat-oppløsning, tørkes, inndampes og residuet tritueres med dietyleter. Man får 12-formyl-2-metyl-3,4-diokso-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin, som smelter ved 300-302°C.

Eksempel 8

En blanding av 500 mg 2-metyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin, 10 ml metylenklorid og 0,5 ml metyljodid omrøres ved værelsestemperatur

i en time. Reaksjonsblandingen filtreres og residuet vaskes med metylenklorid. Man får 2,2-dimetyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepiniumjodid, som smelter under spaltning ved 258-260°C.

5 Eksempel 9

En oppløsning av 300 mg 2-metyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin i 10 ml metylenklorid og blandingen omrøres 5 timer ved værelsestemperatur. Reaksjonsblandingen utrystes med 5 ml 10%-ig vandig natriumsulfitoppløsning, vaskes med mettet vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning, tørkes og inndampes. Man får 2-metyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-N-oksyd, som smelter ved 143-145°C.

15 Eksempel 10

En oppløsning av 140 mg 2-metyl-1,4-diokso-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin i 5 ml tetrahydrofuran blandes under omrøring og avkjøling med is med 2 ml 1-molar diboran i tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen omrøres natten over ved værelsestemperatur og kokes deretter 4 timer under tilbakesløp. Etter avkjøling til værelsestemperatur blandes med 0,5 ml iseddik, inndampes og residuet gjøres basisk med 3-normal vandig natriumhydroksyduppløsning. Blandingen ekstraheres med metylenklorid, ekstraktet tørkes, inndampes og residuet opptas i dietyleter. Oppløsningen filtreres og filtratet inndampes. Man får 2-metyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin, som er identisk med produktet ifølge eksempel 1. Dets mono-maleat smelter ved 176-178°C.

Utgangsstoffet fremstilles som følger: En oppløsning av 16 g oksalyklorid i 150 ml dietyleter blandes under omrøring og avkjøling til -50°C (fast karbondioksyd-aceton-bad) med en oppløsning av 7,36 g pyrrol i 30 ml dietyleter, således at den indre temperatur av reaksjonsblandingen forblir ved -50°C. Etter avslutning av tilsetningen omrøres det en time og deretter helles langsomt i oppløsningen av 27,5 g sarkosin-etyleter i 150 ml dietyleter. Den dannede utfelling filtreres, ekstraheres om-

hyggelig med metylenklorid og ekstraktet inndampes. Man får N-(2-pyrrylglyoksyl)-sarkosin-etyler, som smelter ved 114°C.

En oppløsning av 5,5 g av sistnevnte forbindelse i 30 ml dimetylformamid blandes med 1,07 g av en 50%-ig natriumhydridsuspensjon i mineralolje og blandes med 20 ml dimetylformamid. Blandingen oppvarmes en time ved 60-70°C, avkjøles til værelsestemperatur og blandes med en oppløsning av 5 g o-nitrobensylbromid i 20 ml dimetylformamid. Reaksjonsblandingen omrøres en time ved 45-50°C, avkjøles til værelsestemperatur, fortynnes med vann og ekstraheres med eddiksyreetyler. Ekstraktet tørkes, inndampes, og residuet tritueres med dietyler. Man får N-(1-o-nitrobensyl-2-pyrrylglyoksyl)-sarkosinetyler, som smelter ved 105-108°C.

En oppløsning av 3 g av sistnevnte forbindelse i 30 ml eddiksyreetyler hydrogeneres over 100 mg platinoksyd ved 3 atmosfærer inntil opptak av 3 molekvivalenter hydrogen. Blandingen blandes med 1,5 ml iseddik og hydrogeneringen avsluttes ved 3 atmosfærer og 40°C. Reaksjonsblandingen filtreres, filtratet inndampes, residuet opptas i metylenklorid og renses ved kromatografi på silikagel. Man eluerer med 10%-ig metanol-metylenklorid og får N-(1,2-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzo-diazepin-2-yl-karbonyl)-sarkosin-etyler, som smelter ved 147-148°C.

En suspensjon av 100 mg av sistnevnte forbindelse i 10 ml toluen blandes med 20 mg natriummetoksyd og blandingen kokes 1 time under tilbakeløp. Reaksjonsblandingen avkjøles, filtreres og inndampes. Man får 2-metyl-1,4-diokso-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzo-diazepin, som smelter ved 165-167°C.

Eksempel 11

En varm oppløsning av 10 g 2-metyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzo-diazepin (eksempel 1) i 300 ml isopropanol blandes med en varm oppløsning av 3 g d-vinsyre i 50 ml isopropanol. Blandingen avkjøler seg natten over til værelsestemperatur. Den dannede utfelling frafiltreres og omkrystalliseres (3 ganger) fra vandig etanol så lenge inntil den optiske dreining av den frigjorte base

er konstant, nemlig $\angle_{\alpha}^{25} = +344,26^{\circ}$ ($c = 1$ i metanol). Forbindelsen omdannes i mono-maleat som smelter under spaltning ved $190-191^{\circ}\text{C}$.

5 Under anvendelse av l-vinsyre får man de tilsvarende l-antipoder, $\angle_{\alpha}^{25} = -358,89^{\circ}\text{C}$, hvis mono-maleat smelter ved $188-189^{\circ}\text{C}$ under spaltning.

Eksempel 12

En oppløsning av 800 mg 2-metyl-5-okso-1,2,3,4,5,15b-heksahydro-11H- $\angle^{1,4}$ diazepino $\angle^{1,2-a}$ pyrrolo $\angle^{2,1-c}$ $\angle^{1,4}$ benzodiazepin i 50 ml tetrahydrofuran blandes med 6,2 ml 1-molar diboran i tetrahydrofuran. Blandingen kokes i 2 timer under tilbakeløp, avkjøles og omrøres natten over ved værelsestemperatur. Reaksjonsblandingen blandes med 2 ml iseddik, inndampes og residuet gjøres basisk med 3-normal vandig natriumhydroksydo-
10 oppløsning. Den dannede blanding ekstraheres med metylenklorid, ekstraktet tørkes, inndampes og residuet oppløses i en minimal mengde metylenklorid. Oppløsningen kromatograferes på silikagel og elueres med 10%-ig metanol-metylenklorid. Man får 2-metyl-1,2,3,4,5,15b-heksahydro-11H- $\angle^{1,4}$ diazepino $\angle^{1,2-a}$ pyrrolo
20 $\angle^{2,1-c}$ $\angle^{1,4}$ benzodiazepin med formel I, hvori $R_1=R_3=R_4=R_5=H$, $R_2 = \text{metyl}$, $\text{Ph} = 1,2\text{-fenylen}$ og $n = 3$. Produktet omdannes i sitt monofumarat, som smelter ved $174-175^{\circ}\text{C}$.

Utgangsstoffet fremstilles som følger: En oppløsning av 1,5 g 11-(N-metylaminometyl)-10,11-dihydro-5H-pyrrolo $\angle^{2,1-c}$ $\angle^{1,4}$ benzodiazepin (eksempel 1), i 7,5 ml akrylsyre-metylester omrøres i 24 timer ved værelsestemperatur og det overskytende reagens avdampes. Man får N-metyl-N-(1,2-dihydro-5H-pyrrolo- $\angle^{2,1-c}$ $\angle^{1,4}$ benzodiazepin-2-yl-metylen)- β -alanin-metylester som
25 en olje, som kromatograferes på silikagel og elueres med 2%-ig metanol-metylenklorid.
30

En oppløsning av 1 g av sistnevnte forbindelse i 20 ml tetrahydrofuran has til en omrørt oppløsning av 475 mg 2,2,6,6-tetrametyl-piperidin (som er nydestillert over kalsiumhydrid) i 10 ml tetrahydrofuran og blandes deretter med 1,37 ml
35 2,45 molar n-butyllitium i heksan, ved -75°C . Blandingen omrøres ved denne temperatur i 30 minutter, og man lar den oppvarme seg til 0°C . Blandingen fortynnes med eddiksyre-vann

(2:1), inndampes, residuet oppløses i metylenklorid, kromatograferes på silikagel og elueres med 5 %-ig etanol-metylenklorid. Man får 2-metyl-5-okso-1,2,3,4,5,15b-heksahydro-11H- $\text{[1,4]diazepino[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin}$, som smelter ved 156-158°C.

Eksempel 13

En oppløsning av 2,5 g 2-metyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino $\text{[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin}$ (eksempel 1) i 25 ml tetrahydrofuran blandes ved værelsestemperatur under omrøring i en nitrogenatmosfære med 4,5 ml 2,45-molar n-butyl-litium i heksan. Den svakt gule oppløsning blir hurtig kirsebærrød og temperaturen stiger omtrent rundt 7°C. Blandingen omrøres ytterligere 45 minutter, og behandles deretter med metyljodid til avfarving av oppløsningen. Reaksjonsblandingen omrøres ytterligere 30 minutter, helles deretter i 100 ml vann, og produktet ekstraheres med dietyleter. Ekstraktet vaskes i rekkefølge med vann og mettet vandig natriumkloridoppløsning og inndampes. Den som residuum dannede olje kromatograferes på silikagel og elueres med 2%-ig metano-metylenklorid. Man får 2,10-dimetyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino $\text{[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin}$ som omdannes i det mono-maleat, sm.p. 157°C. Det samme produkt er også oppnåelig i henhold til fremgangsmåten i eksempel 1 og 10, idet man til fremstilling av utgangsstoffet anvender o-nitro- α -metyl-bensylklorid eller -bromid.

Eksempel 14

En oppløsning av 2,5 g 2-(2-hydroksyetyl)-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino $\text{[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin}$ (eksempel 8) og 935 mg trietylamin i 72 ml tetrahydrofuran blandes med 720 mg acetylklorid. Blandingen omrøres 2 timer ved værelsestemperatur, inndampes og residuet ekstraheres med metylenklorid. Ekstraktet vaskes i rekkefølge med vann og mettet vandig natriumkloridoppløsning, tørkes, filtreres og inndampes. Man får 2-(2-acetoksyetyl)-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino $\text{[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin}$, som omdannes i dets mono-fumarat. Smeltepunkt 156-158°C. (under spaltning).

På analog måte fremstilles mono-fumaratene av 2-
 /2-(n-heksanoyloksy, n-dekanoyloksy, n-heksadekanoyloksy og 1-
 adamantylkarbonyloksy)-etyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino
 /1,2-a/ pyrrolo/2,1-c/ /1,4/ benzodiazepin. Disse forbindel-
 ser smelter ved 56-58°C, 59-61°C, 71-73°C resp. 47-50°C.

Eksempel 15

Man setter porsjonsvis i løpet av en time 348 g
 2-metyl-3,4-diokso-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino/1,2-a/
 pyrrolo/2,1-c/ /1,4/ benzodiazepin til 4500 ml tetrahydrofuran
 og 7410 ml 1-molar diboran i tetrahydrofuran under avkjøling med
 is til 18°C og omrører i en nitrogenatmosfære. Blandingen kokes
 24 timer under tilbakebøl, avkjøles til 5°C og blandes først med
 1200 ml iseddik og deretter med 900 ml vann. Oppløsningen
 kokes 24 timer under tilbakebøl, inndampes og residuet opptas
 i 10.500 ml metanol. Oppløsningen kokes igjen 2 timer under
 tilbakebøl, inndampes, residuet oppløses i 3000 ml vann og
 oppløsningens pH-verdi innstilles med 1200 ml 10%-ig vandig
 natriumhydroksydoppløsning på 14. Blandingen ekstraheres med
 dietyleter, ekstraktet tørkes, filtreres og inndampes. Man får
 2-metyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino/1,2-a/ pyrrolo
 /2,1-c/ /1,4/ benzodiazepin som smelter ved 98-100°C.

Man oppløser 207 g av sistnevnte forbindelse i 1280 ml
 abs. etanol under tilbakebøl, filtrerer oppløsningen fra,
 avkjøler filtratet til 28°C og blander det med 140,5 g malein-
 syre i 294 ml etanol. Den dannede utfelling adskilles, vaskes med
 kald etanol og omkrystalliseres igjen fra etanol. Man får det
 tilsvarende mono-maleat, som smelter ved 183-185°C. Produktet
 er noe renere enn det som ble fremstilt ifølge eksempel 1.

Utgangsstoffet fremstilles som følger: En blanding
 av 3078 g o-nitro-benzylamin og 2670 g 2,5-dimetoksy-tetrahydro-
 furan has hurtig til 10.000 ml iseddik under omrøring ved 86°C
 i en nitrogenatmosfære.

Blandingen omrøres 1 1/4 time ved 95°C, avkjøles til
 25°C og blandes med 30.000 ml vann. Reaksjonsblandingen ekstra-
 heres med eddiksyreetylester, ekstraktet vaskes med 10 %-ig vandig
 natriumhydroksydoppløsning og med 10%-ig vandig natriumklorid-

oppløsning, filtreres og inndampes. Man får 1-(o-nitrobenzyl)-pyrrol.

En blanding av 3468 g av sistnevnte forbindelse, 8500 ml tetrahydrofuran og 1290 g kloracetonitril mettes under omrøring og avkjøling til 5-35°C i tre timer med klorhydrogen-
5 gass. Den mettede suspensjon omrøres en ytterligere time ved 17°C, filtreres, residuet suspenderes i 1000 ml tetrahydrofuran og filtreres igjen. Man får 1-o-nitrobenzyl-2-(1-imino-2-klor-etyl)-pyrrol-hydroklorid, som smelter under spalting ved 210-
10 212°C.

En suspensjon av 3469 g av sistnevnte forbindelse i 3500 ml vann omrøres en time ved 80°C, avkjøles deretter til 25°C og filtreres. Residuet vaskes med vann og tørkes. Man oppløser 6000 g av residuet i 60.000 ml etanol under koking og til-
15 bakeløp i en nitrogenatmosfære. Oppløsningen filtreres varmt, konsentreres ved avdestillering av 36.000 ml etanol og avkjøles natten over til 25°C. Den dannede suspensjon filtreres og residuet tørkes. Man får 1-o-nitrobenzyl-2-kloracetyl-pyrrol, som smelter ved 112-114°C.

En suspensjon av 5112 g av sistnevnte forbindelse, 26.400 ml toluen, 2445 g N-metyl-benzylamin og 2040 g trietylamin omrøres i en nitrogenatmosfære i 6 timer ved 93°C natten over ved værelsestemperatur. Reaksjonsblandingen blandes med 20.000 ml vann, den vandige fase adskilles, den organiske fase vaskes
25 med 10%-ig vandig natriumkloridoppløsning og inndampes. Residuet oppløses i 20.000 ml varm etanol, oppløsningen konsentreres ved avdestillering av 2000 ml etanol og omrøres natten over ved værelsestemperatur. De dannede krystaller frafiltreres, vaskes med etanol og tørkes. Man får 1-(o-nitrobenzyl)-2-(N-metyl-N-benzylamino-acetyl)-pyrrol, som smelter ved 103-105°C.
30

En oppløsning av 300 g av sistnevnte forbindelse i 3000 ml eddiksyreetyler og 250 ml iseddik hydrogeneres over 30 g platinaoksyd ved værelsestemperatur og atmosfærisk trykk inntil opptak av den teoretiske hydrogenmengde. Reak-
35 sjonsblandingen filtreres, residuet vaskes med eddiksyreetyl-ester og filtratet inndampes. Residuet opptas i metylenklorid, oppløsningen vaskes med 2,5-normal vandig natriumhydroksydoppløs-

ning og med mettet vandig natriumkloridoppløsning, tørkes og inndampes. Residuet tritueres med dietyleter. Man får 11-(N-metyl-N-benzylaminometyl)-10,11-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,4]bensodiazepin, som smelter ved 151-152°C.

5 En oppløsning av 142,5 g av sistnevnte forbindelse i 2000 ml toluen og 45 g trietylamin blandes under omrøring ved 10-20°C i løpet av 90 minutter med 61 g oksalsyre-hemietylesterklorid i 850 ml toluen. Etter 4 timer helles blandingen i 750 ml vann, omrøres 20 minutter og det organiske sjikt adskilles.

10 Det vaskes med mettet vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning og med mettet vandig natriumkloridoppløsning, tørkes og inndampes. Residuet omkrystalliseres fra metanol. Man får 10-etyloksalyl-11-(N-metyl-N-benzylaminometyl)-10,11-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,4]bensodiazepin, som smelter ved 99-101°C. (Ved anvendelse

15 av større mengder oksalsyre-hemi-etylester-klorid får man den tilsvarende 3,10-bis-etyloksalyl-forbindelse, som smelter ved 115-116°C. Denne er mindre oppløselig i isopropanol enn den forannevnte forbindelse og kan adskilles fra kons. oppløsning ved filtrering).

20 En oppløsning av 6,9 g av nevnte 10-etyloksalyl-forbindelse i 100 ml etanol og 27 ml iseddik hvdgeneres over 1,65 g av en 5%-ig palladium-på-kull-katalysator ved 2,7 atmosfærer og 40°C i omtrent en time. Blandingens filtreres og filtratet inndampes. Man får 2-metyl-3,4-diokso-1,3,4,14b-tetra-
25 hydro-2H-10H-pyrazino[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]bensodiazepin, som smelter ved 178-179°C.

Eksempel 16

I henhold til den i eksempel 15 omtalte metode, fremstilles følgende forbindelser med formel II, idet det gås ut
30 fra ekvivalente mengder av tilsvarende utgangsstoffer:

Nr.	R ₅	R ₆	Salt	Sm.p. °C (spaltning)
1	H	9-CH ₃	Maleat	185-187
2	CH ₃	9-CH ₃	Maleat	172-174
3	CH ₂ =CH-CH ₂	9-CH ₃	Maleat	159-161
4	H	8-CH ₃	Maleat	169-171
5	CH ₃	8-CH ₃	Maleat	162-164
6	CH ₃	7-F	Maleat	179-181
7	H	7-CF ₃	Maleat	172-174
8	CH ₃	7-CF ₃	Maleat	189-191
9	(CH ₂) ₃ OH	H	Fumarat	201-203
10	(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	H	Fumarat	144-148

Eksempel 17

En oppløsning av 2,8 g 1,4-diokso-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin i 50 ml tetrahydrofuran blandes med 45 ml 1-molar diboran i tetrahydrofuran under omrøring og isavkjøling. Blandingen omrøres natten over ved værelsestemperatur, og kokes deretter 4 timer under tilbakeløp. Reaksjonsblandingen avkjøles til værelsestemperatur, blandes med 10 ml iseddik, inndampes og residuet gjøres basisk med 3-normal vandig natriumhydroksyddoppløsning. Blandingen ekstraheres med metylenklorid, ekstraktet tørkes, inndampes og residuet oppløses i dietyleter. Oppløsningen filtreres og filtratet inndampes. Man får 1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino[1,2-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin som er identisk med produktet fra eksempel 3. Dets monomaleat smelter ved 173-175°C.

Utgangsstoffet fremstilles som følger: En oppløsning av 3,34 g 1-(o-aminobensyl)-pyrrol (fremstillet ved katalytisk hydrogenering av 1-(o-nitrobenyl)pyrrol med platinaoksyd som katalysator) i 50 ml etanol, blandes med 2,5 g glyoksylsyre-etyleter og 1 ml iseddik. Blandingen hensettes 3 timer og inndampes deretter under nedsatt trykk. Residuet behandles med iso-

propanol idet man får 11-karbetoksy-10,11-dihydro-5H-pyrrolo-
[2,1-c][1,4]benzodiazepin.

En oppløsning av 2,56 g 11-karbetoksy-10,11-dihydro-5H-pyrrolo-
[2,1-c][1,4]benzodiazepin i 50 ml metylen-
5 klorid blandes med en oppløsning av 5,8 g natriumhydrogen-
karbonat i 50 ml vann. Blandingen avkjøles til 10°C og blandes
dråpvis under sterk omrøring med en oppløsning av 1,5 g klor-
acetonacetylklorid i 10 ml metylenklorid. Sjiktene adskilles,
og den vandige fase ekstraheres med ytterligere 100 ml metylen-
10 klorid. De forenede metylenkloridekstrakter tørkes over natrium-
sulfat, filtreres, oppløsningsmidlet inndampes under nedsatt trykk.
Man får 11-karbetoksy-10-kloracetyl-10,11-dihydro-5H-pyrrolo-
[2,1-c][1,4]benzodiazepin.

En oppløsning av 10 g 11-karbetoksy-10-kloracetyl-
15 10,11-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin i 400 ml
etanol avkjøles til 10°C, og det gjennomføres i 2 timer over-
skyttende ammoniakk. Reaksjonsblandingen inndampes deretter til
tørrehet og residuet oppløses i 100 ml metylenklorid. Oppløs-
ningen frafiltreres og uoppløselige salter inndampes. Man får
20 1,4-diookso-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino[1,2-a]-
pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin.

Sammenligningsforsøk:

Opphevelse av clonidin-analgesin

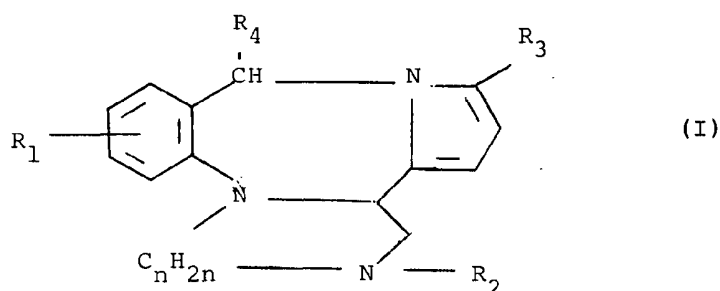
25 I denne prøve anvendes imipramin-hydroklorid som
sammenligningsstoff. Prøvemethoden er omtalt tidligere. Denne
metode baseres på antagonismus av clonidin-blokaden av på grunn
av fenylchinon frembragt bevegelse hos mus.

	Produkt fra eksempel	Dosis mg/kg	Administrerings- måte	Antall reagerende dyr (av 10, 15, 20 eller 30)
5	1	10 30	i.p. i.p.	23/30 8/20
	2	10 30	i.p. i.p.	1/10 2/10
10	3	10 30	i.p. i.p.	3/10 6/10
	4	10 30	i.p. i.p.	8/10 12/15
	4a	10 30	i.p. i.p.	4/10 7/10
15	4c	10 30	i.p. i.p.	4/10 5/10
	5	10 30	i.p. i.p.	10/10 10/10
20	6/1	10 30	i.p. i.p.	7/10 6/10
	6/2	10 30	i.p. i.p.	0/10 2/10
25	9	10	i.p.	8/10
	14/1	10	i.p.	10/10
	14/2	10	i.p.	9/10
	14/3	10	i.p.	9/10
30	14/5	10	i.p.	7/10
	imipramin- hydroklorid	30	i.p.	0/10

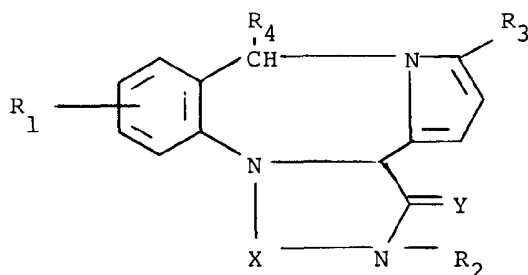
Sammenligningsforsøkene viser at forbindelsene opp-
 nådd ifølge oppfinnelsen har en i forhold til imipramin over-
 legen antidepressiv virkning.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av nye farmakologisk virksomme 1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino-
 /1,2-a/ pyrrolo/2,1-c/ /1,4/ benzodiazepiner med den generelle
 formel



hvor R_1 betyr hydrogen, laverealkyl, halogen eller tri-
 fluormetyl, R_2 betyr hydrogen, alkyl, laverealkenyl,
 laverealkinyl eller (cyklopropyl, hydroksy, laverekarbalkoksy
 eller fenyl)-laverealkyl, alkanoyl - oksylaverealkyl eller
 adamantoyl - oksylaverealkyl, C_2H_{2n} betyr laverealkylen som
 adskiller de to nitrogenatomer med 2 eller 3 karbonatomer,
 og R_3 og R_4 betyr hydrogen eller laverealkyl samt 2-N-
 oksydene, 2-laverealkyl-quarternære ammoniumderivater av
 forbindelser, hvori R_2 er forskjellig fra hydrogen og
 deres salter, k a r a k t e r i s e r t v e d a t e n
 forbindelse med den generelle formel III



hvor X betyr laverealkylen, mono- eller diokso-lavere-
 alkylen, som adskiller nitrogenatomet med to eller tre
 karbonatomer og hvori okso er bundet til det for nitrogen-
 atomet naboplasserte karbonatomer, og Y betyr okso eller
 2 hydrogenatomer med det forhold at minst en oksogruppe er
 tilstede i X eller Y , og R_1 , R_2 , R_3 , R_4 har ovennevnte

betydning, reduseres, og

- 1) når det er ønskelig med en forbindelse, hvori R_2 betyr alkyl, laverealkenyl, laverealkinyl, cyklopropyl-laverealkyl, fenyllaverealkyl eller karbalkoksy-laverealkyl, inføres i en forbindelse med formel I, hvori R_2 betyr hydrogen, en av de nevnte rester ved omsetning med tilsvarende reaksjonsdyktige estere, og/eller
 - 2) når det er ønskelig med en forbindelse, hvori R_2 betyr laverealkyl, reduseres et sluttprodukt, hvori R_2 betyr laverealkenyl eller laverealkinyl, med katalytisk aktivert hydrogen, og/eller
 - 3) når det er ønskelig med en forbindelse, hvori substituenten ved nitrogenatomet i 2-stilling er en laverealkanoyloksy-laverealkyl eller en høyere alkanoyloksy-laverealkylrest, forestres et produkt med en hydroksylaverealkylgruppe ved omsetning med tilsvarende syrederivater og/eller
 - 4) når det er ønskelig med en quarternær forbindelse, quaterniseres produkt som er substituert i 2-stilling ved omsetning med en reaksjonsdyktig ester av laverealkanoler og/eller
 - 5) når det er ønskelig med et N-oksyd, N-oksyderes et produkt hvori nitrogenatomet i 2-stilling har en substituent og/eller
 - 6) når det er ønskelig med en forbindelse, hvori R_4 betyr laverealkyl, metalliseres et produkt, hvori R_4 er hydrogen, ved omsetning med reaksjonsdyktige organiske metallforbindelser, og omsettes deretter med reaksjonsdyktige estere av laverealkanoler, og/eller
- hvis ønsket, overføres en dannet fri forbindelse i et salt eller et dannet salt i den fri forbindelse, eller i et annet salt, og/eller hvis ønskelig, oppdeles en dannet blanding av isomere eller racemater i de enkelte isomere eller racemater, og/eller hvis ønskelig, oppspaltes dannede racemater i de optiske antipoder, idet man eventuelt danner utgangsstoffet under reaksjonsbetingelsene.