



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 63578

C (45) Patentti myönnetty 11 07 1983
Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 487/14

(21) Patenttihakemus — Patentansöknin	782994
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	02.10.78
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	02.10.78
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	06.04.79
(44) Nähtäväksi panon ja kuuljulkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	31.03.83
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	05.10.77
USA(US) 839696	

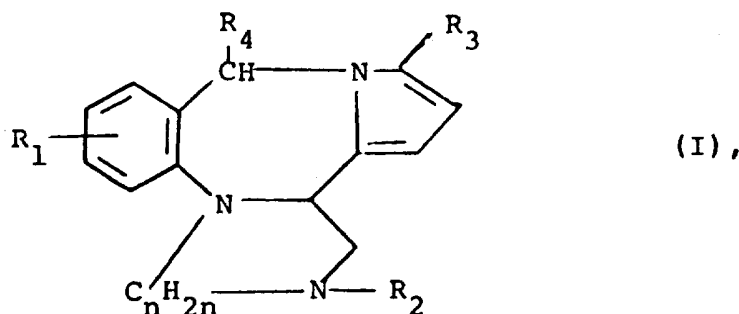
(71) Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)

(72) Jan W.F. Wasley, Chatham, New Jersey, USA(US)

(74) Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab

(54) Analogiamenetelmä uusien farmakologisesti vaikuttavien 1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinien valmistamiseksi - Analogiförfarande för framställning av nya, farmakologiskt verkamma 1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyrazino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bensodiazepiner

Keksintö koskee analogiamenetelmää uusien yleisen kaavan I mukaisten 1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)-(1,4)bentsodiatsepiinien valmistamiseksi



jossa R_1 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, halogeenia tai trifluorimetyyli, R_2 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, korkeampialkyyliä, alempialkenyyliä, alempialkynyyliä tai (sykloalkyyli, hydroksi, alempikarbalkoksi tai fenyyli)-alempialkyyliä, jolloin sykloalkyyli sisältää 3-7 rengasjäsentä, C_nH_{2n} tarkoittaa alempialkylee-

niä, joka erottaa molemmat tyypiatomit kahdella tai kolmella hiiliatomilla, ja R_3 ja R_4 tarkoittavat vetyä tai alempialkyyliä; hydroksiryhmän sisältävien yhdisteiden alempialkanoyyli-, korkeampialkanoyyli- tai adamantoyyli-johdannaisten ja 2-N-oksidiin, 2-alempialkyyli-kvaternäärysten ammoniumjohdannaisten valmistamiseksi yhdisteistä, joissa R_2 on muu kuin vety, ja niiden suolojen valmistamiseksi, jolloin sanonta "alempi" tarkoittaa enintään 7 hiiliatomia sisältäviä tähteitä ja sanonta "korkeampi" tarkoittaa 8-20 hiiliatomia sisältäviä tähteitä.

Alempialkyyli-ryhmä R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 on ennenkaikkea metyyli, kuitenkin myös etyyli, n- tai iso-(propyyli, butyyli, pentyyli, heksyyli tai heptyyli), esim. 2-metyylipropyyli tai 3-metyylibutyyli. Korkeampi alkyyli-ryhmä R_2 on esim. n-(oktyyli, dekyyli, dodekyyli, heksadekyyli tai oktadekyyli).

Alempialkenyyli- tai alempialkynyyli-ryhmä R_2 on meiluimmin sellainen, jossa moninkertainen sidos on vähintään kahden hiiliatomin päässä tyypiatomista, esim. allyyli, 2- tai 3-butenyyli tai 3-metyyli-2-butenyyli; propargyyli, 2- tai 3-butynyyli.

3-7 rengasjäsentä sisältävä sykloalkyyli sykloalkyyli-alempialkyyli-ryhmässä R_2 on mieluimmin syklopropyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli tai sykloheptyyli.

(Hydroksi tai karbalkoksi)-alempialkyyli-ryhmä R_1 on mieluimmin sellainen, jossa heteroatomi (O) on vähintään kahden hiiliatomin päässä rengastyypiatomista, esim. 2-(hydroksi, karbometoksi tai karbetoksi)-etyyli tai -propyyli, 3-hydroksi-propyyli tai (karbometoksi tai karbetoksi)-metyyli.

Symboli R_1 tarkoittaa mieluimmin vetyä tai esim. metyyliä tai etyyliä; fluoria, klooria, bromia tai trifluorimetyyliä.

Alempialkyleeniryhmä C_nH_{2n} on erityisesti etyleeni, kuitenkin myös 1,2- tai 1,3-propyleeni.

Mainitut kaavan I mukaisten yhdisteiden asyylijohdannaiset on johdettu sellaisista, joissa R_2 tarkoittaa (hydroksi)-alempialkyyliä. Nämä johdannaiset ovat täten estereitä, jotka ovat peräisin alemmista tai korkeammista alifaattisista hapoista, esim. etikka-, propioni-, voi-, pivaliini-, dekaani-, palmitiini- tai adamantyyli-karboksyylihapoista.

N-oksidit tai alempialkyyli-kvaternääriset johdannaiset ovat peräisin kaavan I mukaisista yhdisteistä, joissa R_2 ei ole vety ja

jossa vain 2-aseman typpi atomi on funktionalisoitu. Anionit tai kvaternääriset yhdisteet ja happoadditiosuolat ovat mieluummin sellaisia, jotka ovat peräisin terapeuttisesti käyttökelpoisista hapoista, esim. seuraavassa mainituista hapoista.

Edellä ja seuraavassa "alemmat" orgaaniset tähteet tai yhdisteet tarkoittavat enintään 7, mieluummin enintään 4, ensisijassa yhden tai kaksi hiiliatomia sisältäviä orgaanisia tähteitä tai yhdisteitä. "Korkeammat" tähteet tai yhdisteet sisältävät 8-20, mieluummin 8-16 hiiliatomia.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, ensisijassa antidepressiivisiä vaikutuksia. Nämä voidaan osoittaa eläinkokeilla, käyttäen koe-eläiminä mieluummin nisäkkäitä, kuten hiiriä, rottia, marsuja ja apinoita. Uudet yhdisteet voidaan annostaa niille enteraalisesti tai parenteraalisesti, mieluummin oraalisesti, subkutaaniseksi, intravenöösisti tai intraperitoneaaliseksi, esim. liivate-kapseleissa tai tärkkelystä sisältävien suspensioiden vast. vesiliuosten muodossa. Käytetty annos voi vaihdella 0,1-100 mg/kg/vrk:n välillä, ja on mieluummin noin 0,05-5 mg/kg/vrk, erityisesti noin 0,1-0,5 mg/kg/vrk. Antidepressiiviset ominaisuudet voidaan osoittaa hiirellä klonidiini-analgesian kumoamisena. Tässä koejärjestelyssä keksinnön mukaiset yhdisteet annostetaan vesiliuoksina oraalisesti tai intraperitoneaaliseksi vähintään 10 koirashiirestä koostuville ryhmille. 30 minuuttia myöhemmin niille intuboidaan 0,1 mg/kg klonidiinia. 20 minuuttia tämän jälkeen injisoidaan eläimiin 3,75 mg/kg fenyyli-p-bentsokinonia intraperitoneaaliseksi ja 5-15 minuuttia injektion jälkeen todetaan itseään puistattelevien eläinten lukumäärä. Jokainen kouristeleva eläin on positiivinen ja ED₅₀-arvo kokeillun tehoaineen ja klonidiinin yhdistelmälle määritetään Berkson Logit-menetelmällä positiivisesti reagoivien eläinten lukumäärästä.

Vertailukoeselostus

Klonidiini-analgesian kumoaminen

Tässä kokeessa käytetään imipramiini-hydrokloridia vertailuaineena. Koemenetelmä on edellä kuvattu. Tämä menetelmä perustuu antagonismiin hiiressä fenyylikinonilla aikaansaadun kouristumisen klonidiini-salpausta vastaan.

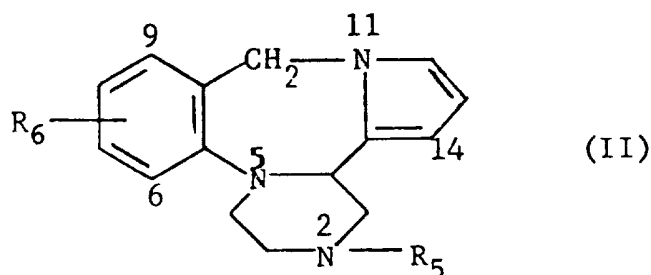
63578

Yhdiste esimerkistä	Annos	Annostustapa	Reagoivien eläinten lukumäärä (ryhmässä 10,15,20 tai 30)
1	10	i.p.	23/30
	20	i.p.	8/20
2	10	i.p.	1/10
	30	i.p.	2/10
3	10	i.p.	3/10
	30	i.p.	6/10
4	10	i.p.	8/10
	30	i.p.	12/15
4a	10	i.p.	4/10
	30	i.p.	7/10
4c	10	i.p.	4/10
	30	i.p.	5/10
5	10	i.p.	10/10
	30	i.p.	10/10
6/1	10	i.p.	7/10
	30	i.p.	6/10
6/2	10	i.p.	0/10
	30	i.p.	2/10
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
14/5	10	i.p.	7/10
Imipramiini- hydrokloridi	30	i.p.	0/10

Vertailutulokset osoittavat että keksinnön mukaisesti valmistettavilla yhdisteillä on imipramiiniin nähden ylivoimainen anti-depressiivinen vaikutus.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää täten antidepressiivisinä aineina, esim. henkisten masennustilojen hoitoon tai hylintään. Niitä voidaan käyttää myös välituotteina muiden arvokkaiden tuotteiden, erityisesti farmakologisesti tehokkaiden valmistusten valmistuksessa.

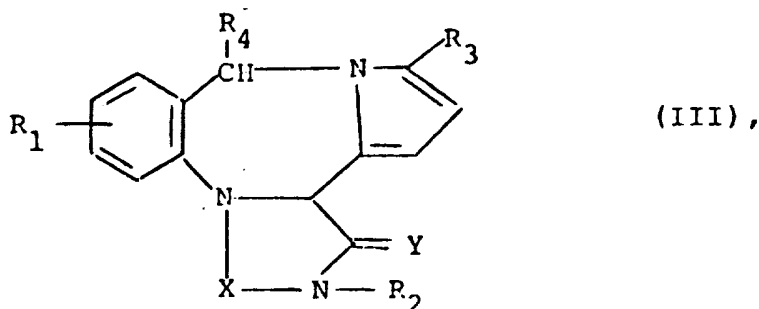
Erikoisesti ovat maininnanarvoisia yleisen kaavan II mukaiset yhdisteet



jossa R_5 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, alempialkenyyliä, alempi-alkynyyliä, hydroksi-alempialkyyliä tai sykloalkyyli-alempialkyyliä, jossa on 3-7 rengasjäsentä ja R_6 tarkoittaa vetyä, halogeenia tai trifluorimetyyliä, ja niiden terapeuttisesti käyttökelpoiset happo-additiosuolat.

Erikoisen edullisia ovat yleisen kaavan II mukaiset yhdisteet, jossa R_5 tarkoittaa alkyyliä, alkenyyliä, alkynyyliä tai hydroksi-alkyyliä, jossa on kulloinkin enintään 4 hiiliatomia tai syklopropyyli-metyyliä ja R_6 tarkoittaa fluoria tai klooria, mieluummin 7-ase-massa, ja niiden terapeuttisesti käyttökelpoiset happoadditiosuolat.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa sinänsä tunnetuille menetelmillä siten, että pelkistetään yleisen kaavan III mukainen yhdiste



jossa X tarkoittaa alempialkyleeniä, mono- tai dioksi-alempialkyleeniä, joka erottaa molemmat typpiatomit kahdella tai kolmella hiiliatomilla toisistaan ja jossa okso on sitoutunut typpiatomin viereiseen hiiliatomiin, ja Y tarkoittaa oksoa tai kahta vetyatomia, edellyttäen, että vähintään yksi oksoryhmä on ryhmässä X tai Y, ja haluttaessa muunnetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi.

Mainittujen, kaavan III mukaisten laktaamien pelkistys suoritetaan mieluummin yksinkertaisilla hydrideillä tai kompleksisilla

kevytmetallihydridiellä, kuten boraaneilla tai alaanilla, ensisijassa alkalimetallialumiinihydrideillä tai alkalimetallialempialkoxihydrideillä, esim. litiumalumiinihydridillä, natrium-tri-t.-butoksi-alumiinihydridillä tai natrium-bis-(2-metoksietoksi)-alumiinihydridillä.

Lähtöaineet voidaan valmistaa samoin kuin tunnettujen analogisten aineiden lähtöaineet tai kuten esimerkeissä on kuvattu.

Niinpä voidaan lähtöaineet valmistaa saattamalla reagoimaan vastaavat, kaavan III mukaiset yhdisteet, joissa X tarkoittaa kahta vetyatomia, joista kukin on sitoutunut toiseen typpiin, vastaavien glykolien, glykolohappojen tai dikarboksylihappojen reaktiokykyisten johdannaisten kanssa, kuten niiden alempialkyyliesterien, halogenidien tai anhydridien kanssa tai mainittujen glykolien tai glykolihappojohdannaisten reaktiokykyisten estereiden kanssa, esim. halogeenivetyhappojen tai aromaattisten sulfonihappojen, kuten 1,2-dibromietaanin tai -propanin, bromietikkahappo-etyyliesterin tai -propyyliesterin, tosyylisietikkahappo-etyyliesterin, oksaalihappo-dietyyliesterin tai malonihappo-dietyyliesterin, oksaalihappo-hemietyyliesteri-kloridin, oksalyylibiskloridin tai malonihappo-anhydridin kanssa. Mainitut kaavaa III vastaavat lähtöaineiden esiasteet voidaan saada analogisesti Il Farmaco, Ed.Sc. 24, Fasc. 3, s. 276 mukaan tai kuten esimerkeissä on kuvattu.

Saadut keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan haluttaessa tai, jos tarpeellista, muuttaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä toisikseen. Niinpä voidaan saadut kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_2 tarkoittaa vetyä, tai niiden alkalimetalli-, esim. natriumsuolat, muuttaa reaktiolla substituoimattomien tai vastaavasti substituoitujen alifaattisten tai aralifaattisten alkoholien, kuten metanolin, etanolin, allyylialkoholin, propargyylialkoholin tai bentsyylialkoholin reaktiokykyisten estereiden kanssa, kulloinkin käytetyn alkylointiaineen moolimäärän mukaan vastaaviksi, N-substituoiduiksi yhdisteiksi, vast. kvaternääriseksi ammoniumjohdannaisiksi. Reaktiokykyiset esterit saadaan esteröimällä alkoholeja vahvojen epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa, ensisijassa halogeenivetyhapon kanssa, esim. kloorivetyä, bromivety- tai jodivetyhapon kanssa, rikkihapon tai aromaattisen sulfonihapon, esim. p-tolueenisulfonihapon tai m-bromibentseenisulfonihapon kanssa. Päinvastoin voidaan saadut N-alkyloidut yhdisteet muuttaa N-substituoimattomiksi yhdisteiksi. esim. katalyyttisellä N-bentsyyli-yhdisteiden hydrogenolyysillä. Jos N-alempi-

alkyyli-, N-alempialkenyyli- tai N-(CH₂-fenyyli)-johdannaiset saate-
taan reagoimaan halogeenimuurahaishappoalempialkyyliesterien kans-
sa, esim. kloorimuurahaishappo-etyyliesterin kanssa, saadaan N-asyy-
lijohdannaisia. Viimemainitut voidaan muuttaa N-substituoimattomik-
si yhdisteiksi, joissa R₂ on vety, esim. vesipitoisilla emäksillä,
esim. alkalimetallihydroksidiliuoksilla. Esterit voidaan valmistaa
saattamalla kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R₂ tarkoittaa (hyd-
roksi)-alempialkyyliä, reagoimaan vastaavien happojohdannaisten, esim.
halogenidien kanssa. Saadut esterit voidaan hydrolysoida samalla
tavalla, kuten on kuvattu N-asyylijohtannaisille. Saadut tyydyttä-
mättömät yhdisteet, esim. joissa R₂ tarkoittaa alempialkenyyliä tai
alempialkynyyliä, voidaan hydrata, kuten edellä on kuvattu, katalyyt-
tisesti aktivoitulla vedyllä. Saadut esterit voidaan pelkistämällä
kompleksisilla kevytmetallihydrideillä, esim. litiumalumiinihydri-
dillä, muuttaa vastaaviksi alkoholeiksi.

Saadut kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R₄ tarkoittaa vetyä,
voidaan muuntaa vastaaviksi alempialkyylijohdannaisiksi metalloimal-
la reaktiokykyisillä orgaanisilla metalliyhdisteillä, esim. n-bu-
tyylilitiumilla tai litium-di-isopropyylimidillä ja saattamalla
reagoimaan alempialkanolien reaktiokykyisten estereiden kanssa. Saa-
dut tertiääriset tyypiyhdisteet, joissa R₂ ei ole vety, voidaan muut-
taa N-oksideikseen, esim. vetyperoksidilla tai orgaanisilla perha-
poilla, kuten alemmilla peralkaanihapoilla tai perbentsoehapoilla,
esim. peretikkahapolla tai m-kloori-perbentsoehapolla, viimemainit-
tujen kohdalla mieluummin huoneen lämpötilassa tai tätä alhaisemmis-
sa lämpötiloissa tai enintään 100°C:n lämpötilassa laimealla vety-
peroksidiliuoksella alempialkaanihappojen, esim. etikkahapon läsnä-
ollessa. Tällöin on erityisesti mainittujen perhappojen kohdalla
varottava liian pitkiä reaktioaikoja ylioksidaatioiden välttämiseksi.

Viimein voidaan keksinnön mukaisia yhdisteitä saada vapaiden
emästen tai suolojen muodossa. Saatu vapaa emäs voidaan muuttaa vas-
taavaksi happoadditiosuolaksi, mieluummin hapoilla, jotka tuottavat
terapeuttisesti käyttökelpoisia happoadditiosuoloja tai anionivaih-
tajilla. Saadut suolat voidaan muuntaa vastaaviksi vapaiksi emäk-
siksi, esim. käsittelemällä vahvemalla emäksellä, kuten metallihyd-
roksidilla tai ammoniumhydroksidilla, emäksisellä suolalla tai katio-
nivaihtajilla, esim. alkalimetallihydroksidi- tai -karbonaatilla.

Happoja, jotka tuottavat terapeuttisesti käyttökelpoisia happoadditiosuoloja ovat esim. epäorgaaniset hapot, kuten halogeenivetyhappo, esim. kloorivety- tai bromivetyhappo tai rikki-, fosfori-, typpi- tai perkloorihappo; tai orgaaniset hapot, kuten alifaattiset tai aromaattiset karboksyyli- tai sulfonihapot, esim. muurahais-, etikka-, propioni-, meripihka-, glykoli-, maito-, omena-, viini-, sitruuna-, maleiini-, fumaari-, hydroksimaleiini-, palorypäle-, fenyylietikka-, bentsoe-, 4-aminobentsoe-, antraniili-, 4-hydroksibentsoe-, salisyyli-, 4-aminosalisyyli-, pamoe-, nikotiini-, metaanisulfony-, etaanisulfony-, hydroksietaanisulfony-, etyleenisulfony-, halogeenibentseenisulfony-, tolueenisulfony-, naftaliinisulfony-, sulfaniili- tai sykloheksyyliisulfamiinihappo; tai askorbiinihappo. Näitä tai myös muita suoloja, esim. pikraatteja voidaan käyttää myös vapaiden emästen puhdistukseen. Emäkset muutetaan suoloiksi, suolat erotetaan ja emäkset vapautetaan suoloista.

Koska uudet keksinnön mukaiset yhdisteet vapaassa muodossa ja suolojensa muodossa ovat hyvin samankaltaisia, on edellä ja seuraavassa vapailla yhdisteillä ja suoloilla samanaikaisesti ja tarkoituksenmukaisesti ymmärrettävä tarkoitettavan mahdollisesti myös vastaavia suoloja vast. vapaita yhdisteitä.

Saadut yhdisteiden isomeeriseokset, esim. kaavojen I-III mukaisten yhdisteiden isomeeriseokset, voidaan erottaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä, esim. fraktionaalilla tislauksella, kiteytyksellä ja/tai kromatografoinnilla yksittäisiksi isomeereiksi. Raseemiset tuotteet voidaan erottaa optisiksi antipodeiksi, esim. erottamalla niiden diastereoisomeeriset suolat, esim. d- tai l-tartraattien fraktionaalilla kiteytyksellä.

Edellämainitut reaktiot suoritetaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä, jolloin läsnä joko on tai ei ole laimennusaineita, mieluummin sellaisissa laimennusaineissa, jotka ovat reagenssin suhteen inerttejä ja liuottavat näitä, katalysaattoreita, kondensaatioaineita tai muita edellämainittuja aineita ja/tai inertissä

atmosfäärissä, samalla jäähdyttäen, huoneen lämpötilassa tai korotetuissa lämpötiloissa, mieluummin käytetyn liuottimen kiehumispisteessä, normaalipaineessa tai korotetussa paineessa.

Keksintö koskee samoin tämän menetelmän muunnoksia, joissa käytetään missä tahansa menetelmän vaiheessa saatavaa välituotetta lähtöaineen ja suoritetaan puuttuvat menetelmävaiheet tai joiden mukaan lähtöaine muodostetaan reaktio-olosuhteissa tai joissa lähtöainetta käytetään suolan tai optisesti puhtaan antipodin muodossa.

Esillä olevan keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetään mieluummin sellaisia lähtöaineita, jotka johtavat edellä erikoisen edullisiksi ja arvokkaiksi kuvattuihin yhdisteisiin, erityisesti kaavan II mukaisiin yhdisteisiin.

Tämän keksinnön mukaisia farmakologisesti käyttökelpoisia yhdisteitä voidaan käyttää farmaseuttisten valmisteiden valmistukseen, joissa on tehokas määrä aktiiviainetta yhdessä tai seoksena kantaja-aineiden kanssa, jotka soveltuvat enteraaliseen tai parenteraaliseen annokseen.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat tarkemmin keksintöä. Lämpötilat annetaan Celsius-asteina ja aineosat ovat paino-osia. Ellei muuten ole määritetty, on liuottimien haihdutus suoritettu alipaineessa, esim. 15-100 mmHg.

Esimerkki 1: 2-metyyli-1,3,4-14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)-pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiini ja sen monomaleaatti

Suspensioon, jossa on 12,8 g 2-metyyli-3,4-diokso-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1c)(1,4)bentsodiatsepiinia 460 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään samalla sekoittaen

ja jäähdyttään jäällä 200 ml diboraanin 1-molaarista tetrahydrofuraaniliuosta. Seosta keitetään tunti palautusjäähdyttään, jäähdytetään uudelleen ja lisätään 25 ml etikkahappoa. Reaktioseos haihdutetaan, jäännös liuotetaan 50 ml:aan natriumhydroksidin 30 %:sta vesiliuosta ja seos uutetaan metyleenikloridilla. Uute kuivataan, haihdutetaan ja jäännös liuotetaan dietyylieetteriin, liuos suodatetaan ja suodos haihdutetaan. Saadaan 2-metyyli-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H,pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia.

Liuotetaan 9,7 g viimeksimainittua yhdistettä pieneen määrään isopropanolia ja hapotetaan liuos 4,45 g:lla maleiinihapon väkevää isopropanoliliuosta. Saatu saostuma erotetaan ja kiteytetään uudelleen metanoli-dietyylieetteristä. Saadaan vastaava mono-maleaatti, joka sulaa 176-178^o:ssa.

2,35 g edellämämainittua diokso-lähtöainetta 50 ml:ssa metyleenikloridia voidaan pelkistää myös 20 ml:lla alaanin 1-molaarista dietyyliamiiniliuosta ja tämän jälkeen haihduttaa seos. Jäännös trituroidaan etikkahappoetyyliesteri-dietyylieetterillä, kromatografoidaan 70 g:lla piihappogeeliä ja eluoidaan metanoli-kloroformilla (1:9). Eluaatti haihdutetaan ja jäännös hapotetaan kuten edellä on kuvattu. Saadaan puhtaampaa maleaattia, joka sulaa 180-182^o:ssa.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti: 54 g ftaali-imidikaliumia, 50 g o-nitro-bentsyylikloridia ja 120 ml dimetyyliformamidia sisältävää seosta keitetään 3 tuntia palautusjäähdyttään ja kaadetaan sekoittaen 900 ml:aan jäävettä. 30 minuutin kuluttua se suodatetaan ja jäännös pestään vedellä. Saadaan N-o-nitrobentsyyli-ftaaliimidiä, joka sulaa 190-209^o:ssa.

70 g viimeksimainittua yhdistettä, 14,6 g hydratsiini-hydraattia ja 600 ml etanolia sisältävää seosta keitetään 4 tuntia palautusjäähdyttään ja siihen lisätään 50 ml väkevää kloorivetyhappoa. 30 minuutin kuluttua reaktioseos jäähdytetään huoneen lämpötilaan, suodatetaan ja jäännös pestään vedellä. Suodos väkevöidään, vesipitoinen konsentraatti suodatetaan ja suodos tehdään emäksiseksi natriumhydroksidin 3-normaalisisällä vesiliuoksella. Seos uutetaan dietyylieetterillä, uute kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan o-nitro-bentsyyliamidia.

7,6 g viimeksimainittua yhdistettä 25 ml:ssa jääetikkaa sisältävään liuokseen lisätään 6,6 g 2,5-dimetoksi-tetrahydrofuraania ja seosta keitetään tunti palautusjäähdyttään. Reaktioseos haihdutetaan, jäännös kaadetaan jääveteen ja seos uutetaan etikkahappoetyyliesterillä. Uute pestään natriumvetykarbonaattiliuoksen kyllästetyllä

vesiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan dietyylieetteriin, liuoksesta poistetaan väri aktiivihilellä, suodatetaan ja haihdutetaan. Saadaan 1-(o-nitrobentsyyli)-pyrrolia.

13,42 g viimeainittua yhdistettä, 140 ml dietyylieetteriä ja 6,85 g klooriasetonitriiliä sisältävää seosta jäädytetään jääsuola-hauteella ja se kyllästetään samalla sekoittaen kloorivetykaasulla. Kyllästettyä seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa yön yli, suodatetaan ja jäännös suspendoidaan 100 ml:aan vettä. Suspensio uutetaan kolmesti 100 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä, yhdistettyjä uutteita lämmitetään samalla sekoittaen höyryhauteella, kunnes erottuvaa ainetta ei enää liukene. Liuos kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan 1-o-nitrobentsyyli-2-klooriasetyyli-pyrrolia.

16,2 g viimeainittua yhdistettä 450 ml:ssa etanolia sisältävään liuokseen lisätään 14,1 g N-metyyli-bentsyyliamiinia ja seosta keitetään 3 tuntia palautusjäädyttäen. Reaktioseos haihdutetaan, jäännös liuotetaan metyleenikloridiin, liuos pestään natriumkarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännös trituroidaan dietyylieetterillä. Saadaan 1-(o-nitrobentsyyli)-2-(N-metyyli-N-bentsyyliaminoasetyyli)-pyrrolia.

3 g viimeainittua yhdistettä 30 ml:ssa etikkahappoa sisältävä liuos hydrataan, kunnes teoreettinen määrä vetyä on liuennut, 100 mg:lla platinaoksidia 2,7 atmosfäärissä ja huoneen lämpötilassa. Seos suodatetaan, suodos haihdutetaan, jäännös liuotetaan metyleeniklorididietyylieetteriin ja liuos pestään natriumvetykarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella. Liuos kuivataan, haihdutetaan ja jäännös kromatografoidaan 30 g:lla piihappogeeliä ja eluoidaan metanoli-kloroformilla (1:9). Saadaan 11-(N-metyyli-N-bentsyyliamino-metyyli)-10,11-dihydro-5H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia, joka sulaa 147-149^o:ssa.

500 mg viimeainittua yhdistettä 35 ml:ssa etanolia ja 5 ml:ssa jääetikkaa sisältävä liuos hydrataan 250 mg:lla 5 %:sta palladiumhiili-katalysaattoria 7 tuntia 40^o:ssa ja 2,7 atmosfäärissä. Seos suodatetaan, suodos haihdutetaan ja jäännös liuotetaan metyleenikloridiin. Liuos pestään natriumkarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella, vesifaasi uutetaan metyleenikloridilla ja yhdistetyt orgaaniset liuokset kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan 11-(n-metyyliamino-metyyli)-10,11-dihydro-5H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia.

300 mg viimeainittua yhdistettä ja 232 mg oksaalihappo-dietyyliesteriä sisältävää seosta kuumennetaan hitaasti 45 minuutin kulu-

sa 140^o:seen ja 15 minuutissa 180^o:seen. Seosta pidetään 30 minuuttia viimeainitusssä lämpötilassa, sitten jäädytetään, laimennetaan bentseenillä, kromatografoidaan pihappogeelillä ja eluoidaan metanoli-kloroformilla (1:9). Saadaan 2-metyyli-3,4-diokso-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia, joka sulaa 178-179^o:ssa.

Esimerkki 2: 7-kloori-2-metyyli-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)-pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiini-mono-maleaatti

315 mg 7-kloori-2-metyyli-3,4-diokso-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia 20 ml:ssa tetrahydrofuraania sisältävään suspensioon lisätään 6 ml diboraanin 1-molaarista tetrahydrofuraaniliuosta samalla sekoittaen ja jäällä jäädyttään. Seosta keitetään palautusjäädyttään kaksi tuntia, jäädytetään uudelleen ja siihen lisätään 1 ml 6-normaalista kloorivetyhappoa. Reaktioseos haihdutetaan, jäänös liuotetaan 5 ml:aan natriumhydroksidin 30 %:sta vesiliuosta ja seos uutetaan metyleenikloridilla. Uute kuivataan, haihdutetaan, jäänös liuotetaan dietyylieetteriin ja liuokseen lisätään 97 mg maleiinihappoa minimaalisisässä asetonissa. Saatu saostuma erotetaan. Saadaan 7-kloori-2-metyyli-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiini-mono-maleaattia, joka sulaa 200-202^o:ssa.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti: 9,4 g ftaali-imidikaliumia, 31,35 g p-kloori-o-nitro-bentsyylikloridia ja 75 ml dimetyyliformamidia sisältävää seosta keitetään 3 tuntia palautusjäädyttään ja kaadetaan samalla sekoittaen 180 ml:aan jäävettä. 30 minuutin kuluttua seos suodatetaan ja jäänös pestään vedellä. Saadaan N-p-kloori-o-nitrobentsyyli-fataali-imidiä, joka sulaa 190-194^o:ssa.

29,6 g viimeainittua yhdistettä, 5,5 g hydratsiini-hydraattia ja 300 ml etanolia sisältävää seosta keitetään 4 tuntia palautusjäädyttään ja siihen lisätään sen jälkeen 21 ml väkevää kloorivetyhappoa. 30 minuutin kuluttua seos jäädytetään huoneen lämpötilaan, suodatetaan ja jäänös pestään vedellä. Suodos väkevöidään, vesipitoinen kondensaatti suodatetaan ja suodos tehdään emäksiseksi natriumhydroksidin 3-normaalisisällä vesiliuoksella. Uutetaan se dietyylieetterillä, kuivataan uute ja haihdutetaan. Saadaan p-kloori-o-nitro-bentsyyliamiinia.

42,8 g viimeainittua yhdistettä 400 ml:ssa jääetikkaa sisältävään liuokseen lisätään 30,4 g 2,5-dimetoksi-tetrahydrofuraania ja seosta keitetään palautusjäädyttään tunti. Seos haihdutetaan,

jäännös kaadetaan jääveteen ja seos uutetaan etikkahappo-etyyliesterillä. Uute pestään natriumvetykarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan dietyylieetteriin, liuoksesta poistetaan väri aktiivihiehillä, suodatetaan ja haihdutetaan. Saadaan 1-(p-kloori-o-nitro-bentsyyli)-pyrrolia.

4,26 g viimemainittua yhdistettä, 20 ml dietyylieetteriä ja 1,46 g klooriasetonitriiliä sisältävää seosta jäähdytetään jää-suola-hauteessa ja se kyllästetään kloorivetykaasulla samalla sekoittaen. Kyllästettyä seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa yön yli, suodatetaan ja jäännös suspendoidaan 50 ml:aan vettä. Suspensio uutetaan kolmesti 50 ml:lla etikkahappoetyylieetteriä. Uute kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan 1-(p-kloori-o-nitrobentsyyli)-2-klooriasetyyli-pyrrolia.

56,5 g viimemainittua yhdistettä 960 ml:ssa etanolia sisältävään suspensioon lisätään 21,8 g N-metyyli-bentsyyliamiinia ja 18,2 g trietyyliamiinia ja seosta keitetään 6 tuntia palautusjäähdyttäen. Reaktioseos haihdutetaan, jäännös liuotetaan kloroformiin, liuos pestään natriumkarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan dietyylieetteriin, liuos suodatetaan, suodos haihdutetaan ja jäännös tuitroidaan etanolilla. Saadaan 1-(p-kloori-o-nitrobentsyyli)-2-(N-metyyli-N-bentsyyliamino-asetyyli)-pyrrolia, joka sulaa 90-93^o:ssa.

1 g viimemainittua yhdistettä 30 ml:ssa bentseeniä sisältävään liuokseen lisätään 0,545 g kloorimuuraishappo-etyyliesteriä ja seosta keitetään 4 tuntia palautusjäähdyttäen. Reaktioseos laimennetaan dietyylieetterillä, pestään 1-normaalilla kloorivetyhapolla ja natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan 1-(p-kloori-o-nitrobentsyyli)-2-(N-metyyli-N-karbetoksiamino-asetyyli)-pyrrolia.

1,43 g viimemainittua yhdistettä 20 ml:ssa tetrahydrofuraania sisältävään liuokseen lisätään 15 ml titaani-trikloridia tipoittain ja seosta sekoitetaan yön yli huoneen lämpötilassa. Reaktioseos tehdään emäksiseksi 60 ml:lla ammoniakki 10 %:sta vesiliuosta, suodatetaan ja jäännös pestään metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi erotetaan, pestään natriumkloridin kyllästetyllä liuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan 8-kloori-11-(N-metyyli-N-karbetoksi-aminometyyli-5H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)-bentsodiatsepiinia.

430 mg viimemainittua yhdistettä 10 ml:ssa etanolia sisältä-

vään liuokseen lisätään 760 mg natriumboorihydridiä ja seosta sekoitetaan yön yli huoneen lämpötilassa. Reaktioseos hapotetaan 6-normaalisella kloorivetyhapolla, laimennetaan metyleenikloridilla, pestään vedellä ja natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelillä ja eluoidaan etikkahappoetyyliesteri-metyleenikloridilla (1:19). Saadaan 8-kloori-11-(N-metyyli-N-karbetoksiamino-metyyli)-10,11-dihydro-5H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia.

200 mg viimemainittua yhdistettä, 10 ml etanolia ja 3 ml natriumhydroksidin 20 %:sta vesiliuosta sisältävää seosta keitetään 3 vuorokautta palautusjäähdyttäen ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan veteen, seos uutetaan metyleenikloridilla, uute kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan 8-kloori-11-(N-metyyliamino-metyyli)-10,11-dihydro-5H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia.

960 mg viimemainittua yhdistettä ja 600 mg oksaalihappo-dietyyliesteriä sisältävä seos kuumennetaan hitaasti 45 minuutin kuluessa 140^o:seen ja 15 minuutissa 180^o:seen. Reaktioseosta pidetään 30 minuutin ajan viimemainitussa lämpötilassa, jäähdytetään, haihdutetaan, jäännös pestään dietyylieetterillä ja trituroidaan etikkahappoetyyliesterillä. Saadaan 7-kloori-2-metyyli-3,4-diokso-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia, joka sulaa 203^o:ssa.

Esimerkki 3: 1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)-bentsodiatsepiini-maleaatti

1,9 g 2-metyyli-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia 50 ml:ssa bentseeniä sisältävään liuokseen lisätään 2,14 g kloorimuuraishappoetyyliesteriä ja seosta keitetään 3 vuorokautta palautusjäähdyttäen. Reaktioseos laimennetaan dietyylieetterillä, pestään 1-normaalisella kloorivetyhapolla ja natriumkloridin ja natriumvetykarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan 2-karbetoksi-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia, jonka NMR-spektrissä on juovat kohdissa 8,55(t), 6,60(m), 5,65(q) ja 3,90(d) ppm ja massaspektrissä molekulaari-ioni 311.

930 mg 2-karbetoksi-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia, 40 ml etanolia ja 20 ml kaliumhydroksidin 20 %:sta vesiliuosta sisältävää seosta keitetään palautusjäähdyttäen 2 vuorokautta. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos laimennetaan etikkahappoetyyliesterillä, pestään vedellä,

kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan dietyylieetteriin ja liuokseen lisätään 0,55 g maleiinihappoa mahdollisimman pienessä määrässä asetonia. Saatu saostuma erotetaan ja pestään dietyylieetterillä. Saadaan 1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)-pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiini-maleaattia, joka sulaa 173-175^o:ssa.

Analogisella tavalla saadaan myös 7-kloori-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiini-maleaattia (hydrolysoimalla natriumhydroksidin 20 %:sella vesiliuoksella), joka sulaa 184-186^o:ssa.

Esimerkki 4: 2-allyyli-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)-pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiini

4,8 g 1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia 20 ml:ssa dimetyyliformamidia ja 2,44 g:ssa trietyyliamiinia sisältävään liuokseen lisätään 2,91 g allyyli-bromidia samalla sekoittaen, tipoittain. Tunnin kuluttua reaktioseos laimennetaan dietyylieetterillä, pestään vedellä ja natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella ja vesifaasi uutetaan dietyylieetterillä. Yhdistetyt orgaaniset liuottimet pestään natriumvetykarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivataan ja jäännös trituroidaan dietyylieetterillä. Saadaan 2-allyyli-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia, joka sulaa 130-132^o:ssa.

Vastaavalla tavalla valmistetaan myös a) 2-(3-metyyli-2-buteynyli)-; b) 2-propargyyli-; c) 2-syklopropyyli-metyyli-; d) 2-karbo-metoksimetyyli ja e) 2-fenyylimetyyli-1,2,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia lähtien ekvivalenttisista määristä vastaavia bromideja. Keksinnön mukaiset yhdisteet a)-d) muutetaan seuraavassa mainituiksi happoadditiosuoloiksi, esimerkkien 1 ja 2 mukaan ja kiteytetään uudelleen mainituista liuottimista. Suolat sulavat seuraavasti a) maleaatti 152-153^o (uudelleenkiteytyksen jälkeen isopropanolista); b) fumaraatti, 138-140^o (etanoli); c) maleaatti 189-190^o (isopropanoli); d) maleaatti 162-164^o (isopropanoli-dietyylieetteri) ja vapaa emäs e) sulaa 132-134^o:ssa uudelleenkiteyttämisen jälkeen isopropanolista.

Esimerkki 5: 2-(2-hydroksi-etyyli)-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiini ja sen monofumaraatti

780 mg 2-karbometoksimetyyli-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia 20 ml:ssa tetrahydrofuraania sisältävään liuokseen lisätään 150 mg litiumalumiinihydridiä ja seosta sekoitetaan 2 vuorokautta huoneen lämpötilassa. Reaktioseokseen lisätään sitten 0,15 ml vettä, 0,15 ml natriumhydroksidin 15 %:sta vesiliuosta ja 0,15 ml vettä tässä järjestyksessä, suodatetaan ja suodos haihdutetaan. Saadaan 2-(2-hydroksietyyli)-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia, joka muunnetaan mono-fumaraatiksi. Se sulaa 187-189^o:ssa hajoten.

Esimerkki 6: 2-n-propyyli-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiini-maleaatti

1,16 g 2-allyyli-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia 25 ml:ssa etanolia sisältävä liuos hydrataan 40 mg:lla platinaoksidia 2,5 tuntia huoneen lämpötilassa ja atmosfäärissä paineessa. Reaktioseos suodatetaan, suodos haihdutetaan, jäännös liuotetaan isopropanoliin ja liuos hapotetaan maleiinihapolla. Saadaan 2-n-propyyli-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiini-maleaattia, joka sulaa 157-159^o:ssa.

Analogisella tavalla valmistetaan myös 2-(3-metyyli-butyli)-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinimaleaattia. Se sulaa 146-147^o:ssa.

Esimerkki 7: 2,12-dimetyyli-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiini ja sen mono-maleaatti

Esimerkeissä 1 ja 2 havainnollistettujen menetelmien mukaan pelkistetään 12-formyyli-2-metyyli-3,4-diokso-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiini diboraa-nilla 2,12-dimetyyli-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiiniksi. Sen mono-maleaatti sulaa 173-175^o:ssa.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti: 170 mg fosforioksidikloridia ja 100 ml formaldehydiä sisältävä seos sekoitetaan huoneen lämpötilassa 30 minuuttia ja siihen lisätään sen jälkeen tiptoittain liuos,

jossa on 281 mg 2-metyyli-3,4-diokso-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia 5 ml:ssa metyleenikloridia. 30 minuutin jälkeen seosta keitetään edelleen 30 minuuttia palautusjäähdyttään ja jäähdytetään huoneen lämpötilaan. Reaktioseokseen lisätään 1,5 g natriumasetaattia 5 ml:ssa vettä, sekoitetaan 30 minuuttia ja orgaaninen kerros erotetaan. Se pestään vedellä ja natriumvetykarbonaatin 5 %:sella vesiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan ja jäännös trituroidaan dietyylieetterillä. Saadaan 12-formyyli-2-metyyli-3,4-diokso-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia, joka sulaa 300-302^o:ssa.

Esimerkki 8: 2,2-dimetyyli-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiniumjodidi

500 mg 2-metyyli-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia, 10 ml metyleenikloridia ja 0,5 ml metyylijodidia sisältävää seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa tunnin ajan. Reaktioseos suodatetaan ja jäännös pestään etyleenikloridilla. Saadaan 2,2-dimetyyli-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(2,1-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiniumjodidia, joka sulaa hajoten 258-260^o:ssa.

Esimerkki 9: 2-metyyli-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiini-2-N-oksidi

300 mg 2-metyyli-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia 10 ml:ssa metyleenikloridia sisältävään liuokseen lisätään 290 mg m-klooriperbentsoehappoa 100 ml:ssa metyleenikloridia ja seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 5 tuntia. Reaktioseosta ravistellaan 5 ml:lla natriumsulfiitin 10 %:sta vesiliuosta, natriumvetykarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan 2-metyyli-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiini-2-N-oksidia, joka sulaa 143-145^o:ssa.

Esimerkki 10: 2-metyyli-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiini ja sen mono-maleaatti

140 mg 2-metyyli-1,4-diokso-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia 5 ml:ssa tetrahydrofuraania sisältävään liuokseen lisätään samalla sekoittaen ja jäälä jäähdyttään 2 ml diboraanin 1-molaarista tetrahydrofuraaniliuosta.

Reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa yön yli ja keitetään tämän jälkeen 4 tuntia palautusjäähdyttämällä. Huoneen lämpötilaan jäähdyttämisen jälkeen lisätään 0,5 ml jääetikkaa, haihdutetaan ja jäännös tehdään emäksiseksi natriumhydroksidin 3-normaalilla vesiliuoksella. Seos uutetaan metyleenikloridilla, uute kuivataan, haihdutetaan ja jäännös liuotetaan dietyylieetteriin. Liuos suodatetaan ja suodos haihdutetaan. Saadaan 2-metyyli-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia, joka on identtistä esimerkin 1 tuotteen kanssa. Sen mono-maleaatti sulaa 176-178^o:ssa.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti: 16 g oksalyylikloridia 150 ml:ssa dietyylieetteriä sisältävään liuokseen lisätään samalla sekoittaen ja jäähdyttämällä -50^o:seen (kiinteä hiilidioksidi-asetonihaude) liuos, jossa on 7,36 g pyrroliä 30 ml:ssa dietyylieetteriä siten, että reaktioseoksen sisäinen lämpötila pysyy -50^o:ssa. Lisäyksen päätyttyä sitä sekoitetaan tunnin ajan ja tämän jälkeen se kaadetaan hitaasti liuokseen, jossa on 27,5 g sarkosiini-etyyliesteriä 150 ml:ssa dietyylieetteriä. Saatu saostuma suodatetaan, uutetaan varovaisesti metyleenikloridilla ja uute haihdutetaan. Saadaan N-(2-pyrryyliglyoksyyli)-sarkosiini-etyyliesteriä, joka sulaa 114^o:ssa.

5,5 g viimeainittua yhdistettä 30 ml:ssa dimetyyliformamidia sisältävään liuokseen lisätään 1,07 g natriumhydridin 50 %:sta mineraaliöljysuspensiota ja 20 ml dimetyyliformamidia. Seos kuumennetaan tunnin ajan 60-70^o:ssa, jäähdytetään huoneen lämpötilaan ja lisätään liuos, jossa on 5 g o-nitrobentsyylibromidia 20 ml:ssa dimetyyliformamidia. Reaktioseosta sekoitetaan tunnin ajan 45-50^o:ssa, jäähdytetään huoneen lämpötilaan, laimennetaan vedellä ja uutetaan etikkahappoetyyliesterillä. Uute kuivataan, haihdutetaan ja jäännös trituroidaan dietyylieetterillä. Saadaan N-(1-o-nitrobentsyyli-2-pyrryyliglyoksyyli)-sarkosiini-etyyliesteriä, joka sulaa 105-108^o:ssa.

3 g viimeainittua yhdistettä 30 ml:ssa etikkahappoetyyliesteriä sisältävää liuosta hydrataan 100 mg:lla platinaoksidia 3 atmosfäärissä, kunnes 3 mooliekvivalenttia vetyä on liuennut. Seokseen lisätään 1,5 ml jääetikkaa ja hydraus päätetään 3 atmosfäärissä ja 40^o:ssa. Reaktioseos suodatetaan, suodos haihdutetaan, jäännös liuotetaan metyleenikloridiin ja puhdistetaan kromatografoimalla piihappogeelillä. Eluoidaan 10 %:sella metanoli-metyleenikloridilla ja saadaan N-(1,2-

dihydro-5H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepin-2-yyli-karboxyyli)-sarkosiini-etyyliesteriä, joka sulaa 147-148^o:ssa.

100 mg viimeainittua yhdistettä 10 ml:ssa tolueenia sisältävään suspensioon lisätään 20 mg natriummetoksidia ja seosta keitetään 1 tunnin ajan palautusjäähdyttären. Reaktioseos jäähdytetään, suodatetaan ja haihdutetaan. Saadaan 2-metyyli-1,4-diokso-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiini, joka sulaa 165-167^o:ssa.

Esimerkki 11: 2-metyyli-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)-pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinin d- ja l-antipodi

10 g 2-metyyli-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia (esimerkki 1) 300 ml:ssa isopropanolia sisältävään kuumaan liuokseen lisätään kuuma liuos, jossa on 3 g d-viinihappoa 50 ml:ssa isopropanolia. Seos jäähtyy yön yli huoneen lämpötilaan. Saatu saostuma suodatetaan ja kiteytetään uudelleen vesipitoisesta etanolista, kunnes (kolmesti) vapautuva emäksinen optinen kierto pysyy vakiona, nimittäin kun $(\alpha)_D^{25} = +344,26^{\circ}$ (c = 1 metanolissa). Liuos muunnetaan mono-maleaattikseen, joka sulaa hajoten 190-191^o:ssa.

Käyttären l-viinihappoa saadaan vastaava l-antipodi, $(\alpha)_D^{25} = 358,89^{\circ}$, jonka mono-maleaatti sulaa 188-189^o:ssa hajoten.

Esimerkki 12: 2-metyyli-1,2,3,4,5,15b-heksahydro-11H-(1,4)diatsepino(1,2-a)-pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia ja sen monofumaraatti

800 mg 2-metyyli-5-okso-1,2,3,4,5,15b-heksahydro-11H-(1,4)diatsepino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia 50 ml:ssa tetrahydrofuraania sisältävään liuokseen lisätään 6,2 ml diboraanin 1-molaaris-ta tetrahydrofuraaniliuosta. Seosta keitetään palautusjäähdyttären 2 tuntia, jäähdytetään ja sekoitetaan yön yli huoneen lämpötilassa. Reaktioseokseen lisätään 2 ml jäätikkoa, haihdutetaan ja jäännös tehdään emäksiseksi natriumhydroksidin 3-normaalisella vesiliuoksella. Saatu seos uutetaan metyleenikloridilla, uute kuivataan, haihdutetaan ja jäännös liuotetaan pieneen määrään metyleenikloridia. Liuos kromatografoidaan piihappogeelillä ja eluoidaan 10 %:sella metanoli-metyleenikloridilla. Saadaan kaavan I mukaista 2-metyyli-1,2,3,4,5,15b-heksahydro-11H-(1,4)diatsepino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia, jossa $R_1=R_3=R_4=H$, $R_2 = \text{metyyli}$, ja $n = 3$. Tuote muunnetaan mono-fumaraattikseen, joka sulaa 174-175^o:ssa.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti: 1,5 g 11-(N-metyyliaminometyyli)-10,11-dihydro-5H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia esimerkiksi 1) 7,5 ml:ssa akryylihapo-metyyliesteriä sisältävää liuosta se-

koitetaan 24 tuntia huoneen lämpötilassa ja ylimääräinen reagenssi haihdutetaan. Saadaan N-metyyli-N-(1,2-dihydro-5H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)-bentsodiatsepin-2-yyli-metyleenin)- β -alaniini-metyyliesteriä öljynä, joka kromatografoidaan pihappogeeelillä ja eluoidaan 2 %:sella metanoli-metyylikloridilla.

1 g viimemainittua yhdistettä 20 ml:ssa tetrahydrofuraania sisältävä liuos lisätään sekoitettuun liuokseen, jossa on 475 mg 2,2,6,6-tetrametyyli-piperidiiniä (joka on tislattu juuri kalsiumhydridillä) 10 ml:ssa tetrahydrofuraania ja tämän jälkeen 1,37 ml n-butyylili-tiumin 2,45-molaarista heksaaniliuosta -75° :ssa. Reaktioseosta sekoitetaan tässä lämpötilassa 30 minuuttia ja annetaan lämmetä sen sitten 0° :seen. Seos laimennetaan etikkahappo-vedellä (2:1), haihdutetaan, jäännös liuotetaan metyleenikloridiin, kromatografoidaan pihappogeeelillä ja eluoidaan 5 %:sella metanoli-metyleenikloridilla. Saadaan 2-metyyli-5-okso-1,2,3,4,5,15b-heksahydro-11H-(1,4)diatsepino(1,2-a)-pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia, joka sulaa $156-158^{\circ}$:ssa.

Esimerkki 13: 2,10-dimetyyli-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiini ja sen mono-maleaatti

2,5 g 2-metyyli-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia (esimerkki 1) 25 ml:ssa tetrahydrofuraania sisältävään liuokseen lisätään huoneen lämpötilassa, samalla sekoittaen, typpi-atmosfäärissä 4,5 ml n-butyylili-tiumin 2,5-molaarista heksaaniliuosta. Heikosti keltainen liuos muuttuu nopeasti kirsi-kanpunaiseksi ja lämpötila kohoaa noin 7° :seen. Seosta sekoitetaan vielä 45 minuuttia ja käsitellään sen jälkeen metyylijodidilla, kunnes liuosväri häviää. Reaktioseosta sekoitetaan vielä 30 minuuttia, sitten kaadetaan 100 ml:aan vettä ja tuote uutetaan dietyylieetterillä. Uute pestään peräkkäin vedellä ja natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella ja haihdutetaan. Jäännöksenä saatu öljy kromatografoidaan pihappogeeelillä ja eluoidaan 2 %:sella metanoli-metyleenikloridilla. Saadaan 2,10-dimetyyli-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)-pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia, joka muunnetaan mono-maleaattikseen, sul.p. 157° . Samaa tuotetta saadaan myös esimerkkien 1 ja 10 menetelmien mukaan käyttämällä lähtöaineen valmistukseen o-nitro- α -metyyli-bentsyylikloridia tai -bromidia.

Esimerkki 14: 2-(2-asetoksietyyli)-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiini ja sen monofumaraatti

2,5 g 2-(2-hydroksietyyli)-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia (esimerkki 8) ja 935 mg trietyyliamiinia 72 ml:ssa tetrahydrofuraania sisältävään

liuokseen lisätään 720 mg asetyylikloridia. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 2 tuntia, haihdutetaan ja jäännös uutetaan metyleenikloridilla. Uute pestään peräkkäin vedellä ja natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Saadaan 2-(2-asetoksietyyli)-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia, joka muunnetaan monofumaraatiksi. Sul.p. 156-158° (hajoten).

Analogisella tavalla valmistetaan 2-(2-(n-heksanoyylioksi-, n-dekanoyylioksi-, n-heksadekanoyylioksi ja 1-adamantyylikarbonyylioksi)-etyyli)-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinin monofumaraatteja. Nämä yhdisteet sulatavat 56-58°:ssa, 59-61°:ssa, 71-73°:ssa vast. 47-50°:ssa.

Esimerkki 15: 2-metyyli-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiini ja sen monomaleaatti

Lisätään annoksittain tunnin kuluessa 348 g 2-metyyli-3,4-diokso-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia 4500 ml:aan tetrahydrofuraania ja 7410 ml:aan diboraanin 1-molaarista tetrahydrofuraaniliuosta samalla jäällä 18°:seen jäähdyttäen ja sekoittaen tyypiatmosfäärissä. Seosta keitetään 24 tuntia palautusjäähdyttäen, jäähdytetään 5°:seen ja lisätään ensin 1200 ml jääetikkaa ja sitten 900 ml vettä. Liuosta keitetään 24 tuntia palautusjäähdyttäen, haihdutetaan ja jäännös liuotetaan 10500 ml:aan metanolia. Liuosta keitetään edelleen 2 tuntia palautusjäähdyttäen, haihdutetaan, jäännös liuotetaan 3000 ml:aan vettä ja liuoksen pH-arvo säädetään 1200 ml:lla natriumhydroksidin 10 %:ista vesiliuosta arvoon 14. Seos uutetaan dietyylieetterillä, uute kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Saadaan 2-metyyli-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia, joka sulaa 98-100°:ssa.

Liuotetaan 307 g viimeainittua yhdistettä 1280 ml:aan absoluuttista etanolia palautusjäähdyttäen, suodatetaan liuos, jäähdytetään suodos 28°:seen ja lisätään sitten 140,5 g maleiinihappoa 294 ml:ssa etanolia. Saatua saostuma erotetaan, pestään kylmällä etanolilla ja kiteytetään uudelleen etanolista. Saadaan vastaavaa monomaleaattia, joka sulaa 183-185°:ssa. Tuote on vähän puhtaampi kuin esimerkin 1 vastaava tuote.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti: 3078 g o-nitro-bentsyyliamiinia ja 2670 g 2,5-dimetoksi-tetrahydrofuraania sisältävä seos lisätään nopeasti 10 000 ml:aan jääetikkaa samalla sekoittaen 86°:ssa tyypiatmosfäärissä. Seosta sekoitetaan 1 1/4 tunti 95°:ssa,

jäähdytetään 25^o:seen ja siihen lisätään 30 000 ml vettä. Reaktioseos uutetaan etikkahappoetyyliesterillä, uute pestään natriumhydroksidin 10 %:sella vesiliuoksella ja natriumkloridin 10 %:sella vesiliuoksella, suodatetaan ja haihdutetaan. Saadaan 1-(o-nitrobentsyyli)-pyrrolia.

3467 g viimeksimainittua yhdistettä 8500 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 1290 g klooriasetonitriiliä sisältävää seosta kyllästetään samalla sekoittaen ja jäähdyttäen 5-35^o:seen 3 tunnin ajan kloorivetykaasulla. Kyllästettyä suspensiota sekoitetaan vielä tunti 17^o:ssa, suodatetaan ja jäännös suspensoidaan 1000 ml:aan tetrahydrofuraania ja suodatetaan edelleen. Saadaan 1-o-nitrobentsyyli-2-(1-imino-2-kloori-etyyli)-pyrroli-hydrokloridia, joka sulaa hajoten 210-212^o:ssa.

3469 g viimeksimainittua yhdistettä 3500 ml:ssa vettä sisältävää suspensiota sekoitetaan 80^o:ssa tunnin ajan, sen jälkeen suspensio jäähdytetään 25^o:seen ja suodatetaan. Jäännös pestään vedellä ja kuivataan. Liuotetaan 6000 g jäännöstä 60 000 ml:aan etanolia keittäen ja palautusjäähdyttäen typpi-atmosfäärissä. Liuos suodatetaan kuumana, väkevöidään tislamalla 36 000 ml etanolia pois ja jäähdytetään yön yli 25^o:ssa. Saatu suspensio suodatetaan ja jäännös kuivataan. Saadaan 1-o-nitrobentsyyli-2-klooriasetyyli-pyrrolia, joka sulaa 112-114^o:ssa.

5112 g viimeksimainittua yhdistettä, 26 400 ml tolueenia, 2445 g n-metyyli-bentsyyliamiinia ja 2040 g trityyliamiinia sisältävää suspensiota sekoitetaan typpi-atmosfäärissä 6 tuntia 93^o:ssa ja yön yli huoneen lämpötilassa. Reaktioseokseen lisätään sitten 20 000 ml vettä, vesifaasi erotetaan, orgaaninen faasi pestään natriumkloridin 10 %:sella vesiliuoksella ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan 20 000 ml:aan kuumaa etanolia, liuos väkevöidään tislamalla pois 2000 ml etanolia ja sitä sekoitetaan huoneen lämpötilassa yön yli. Saadut kiteet suodatetaan, pestään etanolilla ja kuivataan. Saadaan 1-(o-nitrobentsyyli)-2-(N-metyyli-N-bentsyyliamino-asetyyli)-pyrrolia, joka sulaa 103-105^o:ssa.

300 g viimeksimainittua yhdistettä 3000 ml:ssa etikkahappoetyyliesteriä ja 250 ml:ssa jääetikkaa sisältävä liuos hydrataan 30 g:lla platinoksidia huoneen lämpötilassa ja atmosfäärissä paineessa, kunnes teoreettinen vetymäärä on liuennut. Reaktioseos suodatetaan, jäännös pestään etikkahappoetyyliesterillä ja suodos haihdutetaan. Jäännös liuotetaan metyleenikloridiin, liuos pestään natriumhydroksidin 2,5-normaalilla vesiliuoksella ja natriumkloridin

kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös trituroidaan dietyylietterillä. Saadaan 11-(N-metyyli-N-bentsyyliaminometyyli)-10,11-dihydro-5H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia, joka sulaa 151-152^o:ssa.

142,5 g viimemainittua yhdistettä 2000 ml:ssa tolueenia ja 45 g:ssa trietyyliamiinia sisältävään liuokseen lisätään samalla sekoittaen 10-20^o:ssa 90 minuutin kuluessa 61 g oksaalihiippo-hemietyyliesteri-kloridia 850 ml:ssa tolueenia. 4 tunnin kuluttua seos kaadetaan 750 ml:aan vettä, sitä sekoitetaan 20 minuuttia ja orgaaninen kerros erotetaan. Se pestään natriumvetykarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös kiteytetään uudelleen metanolista. Saadaan 10-etyylioksalyyli-11-(N-metyyli-N-bentsyyliaminometyyli)-10,11-dihydro-5H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia, joka sulaa 99-101^o:ssa. (Käytettäessä suurempia määriä oksaalihiippo-hemietyyliesterikloridia saadaan vastaava 3,10-bis-etyylioksalyyli-yhdiste, joka sulaa 115-116^o:ssa. Tämä on isopropanoliin niukkaliukoisempi, kuin aikaisemmin mainittu yhdiste ja voidaan erottaa väkevistä liuoksista suodattamalla).

6,9 g mainittua 10-etyylioksalyyli-yhdistettä 100 ml:ssa etanolia ja 27 ml:ssa jääetikkaa sisältävää liuosta hydrataan 1,65 g:lla 5 %:sta palladium-hiili-katalysaattoria 2,7 atmosfäärissä ja 40^o:ssa noin tunnin ajan. Seos suodatetaan ja suodos haihdutetaan. Saadaan 2-metyyli-3,4-diokso-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia, joka sulaa 178-179^o:ssa.

Esimerkki 16:

Esitettyjen menetelmien mukaan valmistetaan seuraavat kaavan II mukaiset yhdisteet lähtien ekvivalenttisista määristä vastaavia lähtöaineita:

No	R ₅	R ₆	Suola	Sul.p. °C (hajoten)
1	H	9-CH ₃	maleaatti	185-187
2	CH ₃	9-CH ₃	maleaatti	172-174
3	CH ₂ =CH-CH ₂	9-CH ₃	maleaatti	159-161
4	H	8-CH ₃	maleaatti	169-171
5	CH ₃	8-CH ₃	maleaatti	162-164
6	CH ₃	7-F	maleaatti	179-181
7	H	7-CF ₃	maleaatti	172-174
8	CH ₃	7-CF ₃	maleaatti	189-191
9	(CH ₂) ₃ -OH	H	fumaraatti	201-203
10	(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	H	fumaraatti	144-148

Esimerkki 17: 1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo-(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiini ja sen mono-maleaatti

Liukokseen, jossa on 2,8 g 1,4-diokso-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään samalla hämmentäen ja jäällä jäähdyttäen 45 ml 1-molaarista diboraania tetrahydrofuraanissa. Seosta hämmennetään huoneen lämpötilassa yli yön ja keitetään palautusjäähdyttäen 4 tuntia. Reaktioseos jäähdytetään huoneen lämpötilaan, lisätään 10 ml jääetikkaa, haihdutetaan ja jäännös tehdään emäkseksi 3-normaalisisällä vesipitoisella natriumhydroksidiliuoksella. Seos uutetaan metyleenikloridilla, uute kuivataan, haihdutetaan ja jäännös liuotetaan eityylietteriin. Liuos suodatetaan ja suodos haihdutetaan. Saadaan 1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia, joka on identtinen esimerkin 3 tuotteen kanssa. Sen mono-maleaatti sulaa 173-175^o:ssa.

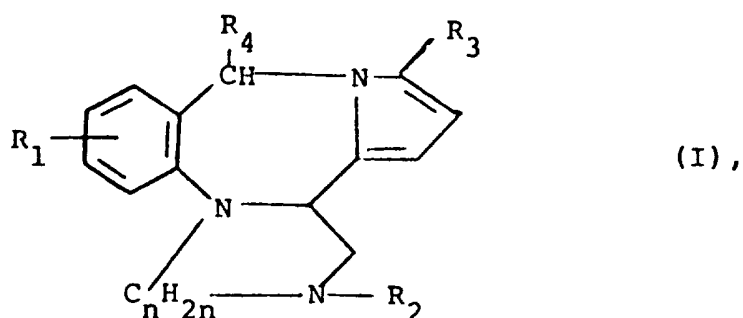
Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla: Liukokseen, jossa on 3,34 g 1-(o-aminobentsyyli)-pyrrolia (valmistettu katalyyttisesti hydraamalla 1-(o-nitrobentsyyli)-pyrrolia käyttäen platinaoksidia katalysaattorina) 50 ml:ssa etanolia, lisätään 2,5 g glyoksyylihapo-etyyliesteriä ja 1 ml jääetikkaa. Seoksen annetaan seistä 3 tuntia ja haihdutetaan sitten alennetussa paineessa. Jäännöstä käsitellään isopropanolilla, jolloin saadaan 11-karbetoksi-10,11-dihydro-5H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiini.

Liuokseen, jossa on 2,56 g 11-karbetoksi-10,11-dihydro-5H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia 50 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään liuos, jossa on 5,8 g natriumvetykarbonaattia 50 ml:ssa vettä. Seos jäädytetään 10⁰:seen ja samalla voimakkaasti hämmentäen siihen lisätään tipoitain liuos, jossa on 1,5 g klooriasetyylikloridia 10 ml:ssa metyleenikloridia. Kerrokset erotetaan ja vesifaasi uutetaan käyttämällä vielä 100 ml metyleenikloridia. Yhdistetyt metyleenikloridiuutteet kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa. Saadaan 11-karbetoksi-10-klooriasetyyli-10,11-dihydro-5H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiini.

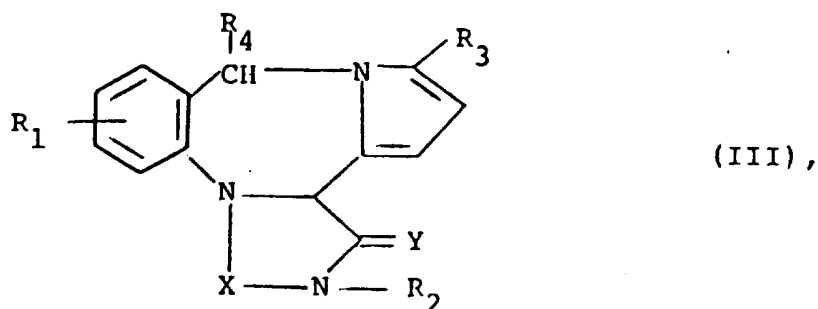
Liuos, jossa on 10 g 11-karbetoksi-10-klooriasetyyli-10,11-dihydro-5H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinia 400 ml:ssa etanolia, jäädytetään 10⁰:seen ja siihen johdetaan 2 tunnin ajan ammoniakkia ylimäärin. Reaktioseos haihdutetaan sitten kuiviin ja jäännös liuotetaan 100 ml:aan metyleenikloridia. Liuoksesta poistetaan liukenevat suolat suodattamalla ja haihdutetaan. Saadaan 1,4-diokso-1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiini.

Patenttivaatimus:

Analogiamenetelmä yleisen kaavan I mukaisten uusien farmakologisesti vaikuttavien 1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10H-pyratsino(1,2-a)-pyrrolo(2,1-c)(1,4)bentsodiatsepiinien valmistamiseksi



jossa R_1 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, halogeenia tai trifluorimetyyliä, R_2 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, korkeampialkyyliä, alempialkenyyliä, alempialkynyliä tai (sykloalkyyli, hydroksi, alem-pikarbalkoksi tai fenyyl)-alempialkyyliä, jolloin sykloalkyyli si-sältää 3-7 rengasjännsten, C_nH_{2n} tarkoittaa alempialkyleeniä, joka erottaa molemmat tyypitatomit kahdella tai kolmella hiiliatomilla, ja R_3 ja R_4 tarkoittavat vetyä tai alempialkyyli; hydroksiryhmän si-sältävien yhdisteiden alempialkanoyyli-, korkeampialkanoyyli- tai adamantoyyli johdannaisten ja 2-N-oksidiin, 2-alempialkyyli-kvater-näärin ammonium johdannaisten valmistamiseksi yhdisteistä, joissa R_2 on muu kuin vety, ja niiden suolojen valmistamiseksi, jolloin sanonta "alempi" tarkoittaa enintään 7 hiiliatomiä sisältäviä tähteitä ja sanonta "korkeampi" tarkoittaa 8-20 hiiliatomiä sisältäviä tähteitä, t u n n e t t u siitä, että pelkistetään yleisen kaavan III mukainen yhdiste



jossa X tarkoittaa alempialkyleeniä, mono- tai diokso-alempialkylee-

niä, joka erottaa molemmat typpiatomit kahdella tai kolmella hiiliatomilla ja jossa okso on sitoutunut typpiatomin viereiseen hiili-atomiin, ja Y tarkoittaa oksoa tai kahta vetyatomia, edellyttäen, että vähintään yksi oksoryhmä on X:ssä tai Y:ssä, ja

1) haluttaessa yhdiste, jossa R_2 tarkoittaa alempialkyyliä, korkeampialkyyliä, alempialkenyyliä, alempialkynyyliä, sykloalkyyli-alempialkyyliä, fenyyli-alempialkyyliä tai karbalkoksiaalempialkyyliä, liitetään kaavan I mukaiseen yhdisteeseen, jossa R_2 tarkoittaa vetyä, jokin mainituista tähteistä, reaktiolla vastaavan reaktiokykyisten estereiden kanssa, ja/tai

2) haluttaessa yhdiste, jossa R_2 on alempialkyyli, pelkistetään lopputuote, jossa R_2 tarkoittaa alempialkenyyliä tai alempialkynyyliä katalyyttisesti aktivoitulla vedyllä, ja/tai

3) haluttaessa yhdiste, jossa R_2 tarkoittaa vetyä, muutetaan lopputuotteessa, jossa R_2 tarkoittaa alempialkyyliä, alempialkenyyliä tai CH_2 -fenyyliä, nämä tähteet reaktiolla halogeenimuurahaishap-po-alempialkyyliestereiden kanssa alempialkoksikarbonyylitähteiksi ja lohkaistaan tämä reaktiolla vesipitoisten emästen kanssa, ja/tai

4) haluttaessa yhdiste, jossa substituentti 2-aseman typpiatomissa on alempialkanoyylioksi-alempialkyyli- tai korkeampialkanoyylioksi-alempialkyyli- tai hde, esteröidään tuote, jossa on hydroksiaalempialkyyli-ryhmä, reaktiolla vastaavan happojohdannaisen kanssa, ja/tai

5) haluttaessa kvaternäärinen yhdiste, kvaternoidaan tuote, joka on 2-asemassa substituoitu, reaktiolla alempialkanolien reaktiokykyisten estereiden kanssa, ja/tai

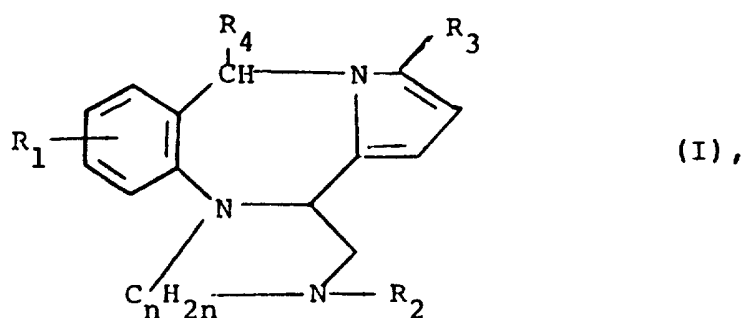
6) haluttaessa N-oksisi, N-hapetetaan tuote, jossa 2-aseman typpiatomissa on substituentti, ja/tai

7) haluttaessa yhdiste, jossa R_4 tarkoittaa alempialkyyliä, tuote, jossa R_4 on vety, metalloidaan reaktiolla reaktiokykyisten orgaanisten metalliyhdisteiden kanssa, ja saatetaan sitten reagoimaan alempialkanolien reaktiokykyisten estereiden kanssa, ja/tai

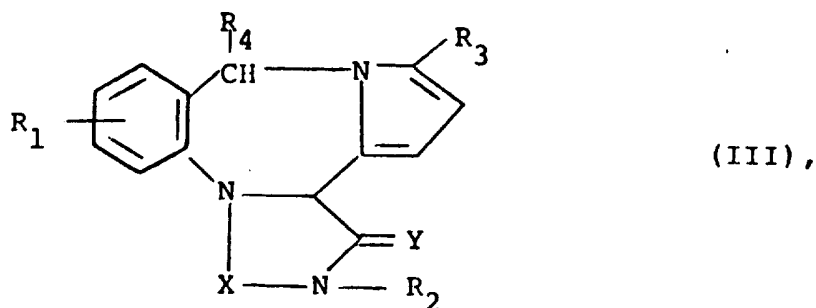
haluttaessa muutetaan saatu vapaa yhdiste suolaksi tai saatu suola vapaaksi yhdisteeksi tai toiseksi suolaksi, ja/tai haluttaessa erotetaan saatu isomeeri- tai rasemaattiseos yksittäisiksi isomeereiksi tai rasemaateiksi, ja/tai haluttaessa jaetaan saatu rasemaatti optisiksi antipodeiksi, jolloin lähtöaine mahdollisesti muodostetaan reaktio-olosuhteissa.

Patentkrav:

Analogiförfarande för framställning av nya farmakologiskt verk-
samma 1,3,4,14b-tetrahydro-2H,10-pyrazino(1,2-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)-
bensodiazepiner med den allmänna formeln I



i vilken R_1 betecknar väte, lågalkyl, halogen eller trifluorimetyl,
 R_2 betecknar väte, lågalkyl, högalkyl, lågalkenyl, lågalkynyl eller
(cykloalkyl, hydroxi, lågkarbalkoxi eller fenyl)-lågalkyl, varvid
cykloalkyl har 3-7 ringmedlemmar, C_nH_{2n} betecknar lågalkylen, som
skiljer de två kväveatomerna med två eller tre kolatomer, och R_3 och
 R_4 betecknar väte eller lågalkyl; lågalkanoyl-, högalkanoyl- eller
adamantoylderivat av föreningar vilka uppvisar en hydroxigrupp, 2-N-
oxider, 2-lågalkyl-kvaternära ammoniumderivat av föreningar i vilka
 R_2 är skild från väte, och deras salter, varvid uttrycket "låg" be-
tecknar rester med högst 7 kolatomer och uttrycket "hög" rester med
8-20 kolatomer, k ä n n e t e c k n a t därav, att man reducerar en
förening med den allmänna formeln III



i vilken X betecknar lågalkylen, mono- eller dioxo-lågalkylen, som
skiljer de två kväveatomerna med 2 eller 3 kolatomer och i vilken

oxo är bunden med kväveatomen närliggande kolatomen, och Y betecknar oxo eller två väteatomer, under den förutsättningen, att åtminstone en oxogrupp är närvarande i X eller Y, och

1) om en förening önskas, i vilken R_2 betecknar lågalkyl, högalkyl, lågalkenyl, lågalkynyl, cykloalkyl-lågalkyl, fenyl-lågalkyl eller karbalkoxi-lågalkyl, införes i en förening med formeln I, i vilken R_2 betecknar väte, någon av de nämnda resterna, genom omsättning med motsvarande reaktionsdugliga estrar, och/eller

2) om en förening önskas, i vilken R_2 betecknar lågalkyl, reduceras en ändprodukt, i vilken R_2 betecknar lågalkenyl eller lågalkynyl, med katalytiskt aktiverat väte, och/eller

3) om en förening önskas, i vilken R_2 betecknar väte, omvandlas i en slutprodukt i vilken R_2 betecknar lågalkyl, lågalkenyl eller CH_2 -fenyl, dessa grupper genom omsättning med halogenmyrsyra-lågalkylestrar i en lågalkoxikarbonylrest och dessa avspjälkes genom omsättning med vattenhaltiga baser, och/eller

4) om en förening önskas, i vilken substituenten vid kväveatomen i 2-ställningen är en lågalkanoyloxi-lågalkyl- eller en högalkanoyloxi-lågalkylrest, förestras en produkt med en hydroxilågalkylgrupp genom omsättning med motsvarande syra-derivat, och/eller

5) om en kvaternär förening önskas, kvaternäriseras en produkt, som är substituerad i 2-ställningen, genom omsättning med reaktionsdugliga estrar av lågalkanoler, och/eller

6) om en N-oxid önskas, N-oxideras en produkt, i vilken kväveatomen i 2-ställningen uppvisar en substituent, och/eller

7) om en förening önskas, i vilken R_4 betecknar lågalkyl, en produkt, i vilken R_4 är väte, metalliseras genom omsättning med reaktionsdugliga organiska metallföreningar och därefter omsättes med reaktionsdugliga estrar av lågalkanoler, och/eller

om så önskas, överförs en erhållen fri förening i ett salt eller ett erhållet salt i en fri förening eller i ett annat salt, och/eller, om så önskas, avskiljes en isomer- eller racematblandning i de enskilda isomerer eller racematen, och/eller om så önskas, avspjälkes de erhållna racematen i de optiska antipoderna, varvid utgångsämnet eventuellt bildas under reaktionsbetingelserna.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer