



(B) (11) **KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT**

73432

C (45) *Patent*

(51) Kv.lk.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 D 487/04
// (C 07 D 487/04, 243:00, 209:00)

SUOMI-FINLAND

(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patentihakemus - Patentansökning	820315
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	01.02.82
(23) Alkuperäisyys - Giltighetsdag	01.02.82
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	03.08.82
(44) Nähtävääksipanon ja kuuljulkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.06.87
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	02.02.81
	26.08.81 Sveitsi-Schweiz(CH) 651/81-9, 5488/81-5 Toteennäytetty-Styrkt

(71) Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH, Byk-Gulden-Strasse 2, Konstanz, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)

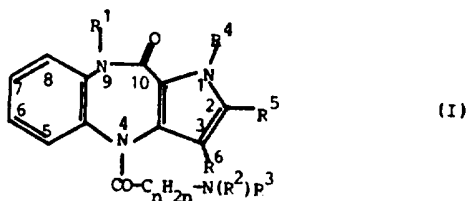
(72) Jörg Senn-Bilfinger, Konstanz, Richard Riedel, Konstanz, Hartmann Schaefer, Konstanz, Kurt Klemm, Allensbach, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä 1,4,9,10-tetrahydropyrrolo/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-onien valmistamiseksi, joilla on haavauman vastainen vaikutus - Förfarande för framställning av 1,4,9,10-tetrahydropyrrolo/3,2-b//1,5/bensodiazepin-10-oner med antiulcerös verkan

(57) Tiivistelmä

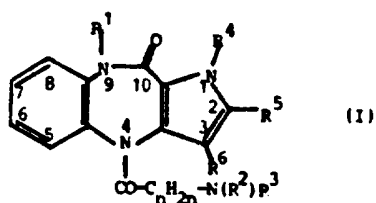
Keksintö koskee 1,4,9,10-tetrahydropyrrolo/3,2-b//1,5]-bentsodiatsepin-10-onien valmistusta, joiden kaava on (I)



jossa R¹ on vety tai alkyyli, R² on vety, alkyyli, tai alkenyyli ja R³ on alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu dialkyyliaminoryhmällä, tai R³ on alkenyyli, tai R² ja R³ muodostavat yhdessä sen tyypiatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, pyrrolidiini-, piperidiini-, morfoliini- tai perhydroatsepiinirenkaan, 1-piperatsinyyliryhmän, joka on mahdollisesti substituoitu 4-asemassa metyyli-, etyyli- tai bentsyyliryhmällä, tai 1-homopiperatsinyyliryhmän, joka on mahdollisesti substituoitu 4-asemassa metyyli- tai bentsyyliryhmällä, R⁴, R⁵ ja R⁶, jotka voivat olla samoja tai erilaiset, tarkoittavat vetyä tai alkyyliä, ja n on 1 tai 2, sekä niiden happoadditiosuolojen valmistusta. Keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on suojaava vaikutus mahaan ja suolistoon, ja ne soveltuvat mahan tai suoliston sairauksien hoitoon.

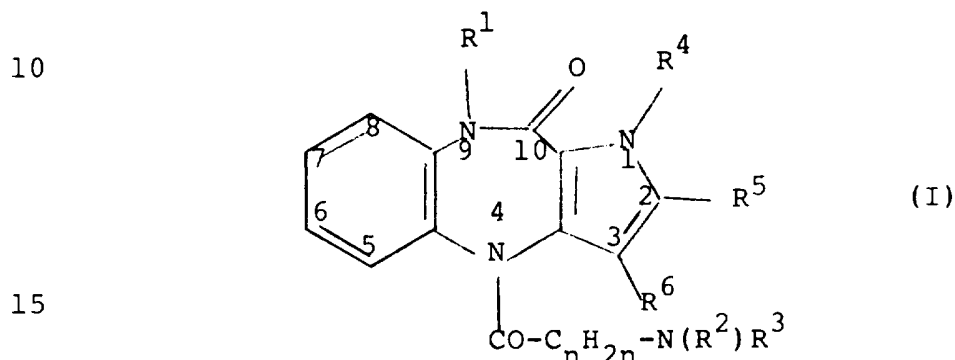
(57) Sammandrag

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av 1,4,9,10-tetrahydropyrrolo[3,2-b][1,5]bentsodiazpin-10-oner med den allmänna formeln (I) vari R^1 är väte eller alkyl, R^2 är väte, alkyl eller alkenyl och R^3 är alkyl, som eventuellt är substituerad med en dialkylaminogrupp eller R^3 är alkenyl eller R^2 och R^3 bildar tillsammans med den kväveatomen, som de är bundna vid, en pyrrolidin-, piperidin-, morfolin- eller perhydroazepinring, en 1-piperazinylgrupp som eventuellt är substituerad i 4-ställning med metyl, etyl eller bensyl, eller en 1-homopiperazinylgrupp som eventuellt är substituerad i 4-ställning med en metylgrupp, R^4 , R^5 och R^6 , vilka kan vara lika eller olika, betecknar väte eller alkyl och n är 1 eller 2, och deras syraadditionssalter. De enligt uppfinningen framställda föreningarna har en skyddande verkan på magen och tarmarna och är lämpliga för behandling av mag- eller tarmsjukdomar.



Menetelmä 1,4,9,10-tetrahydropyrrolo[3,2-b][1,5]-bentsodiatsepin-10-onien valmistamiseksi, joilla on haavauman vastainen vaikutus

5 Keksinnön kohteena on menetelmä 1,4,9,10-tetrahydropyrrolo[3,2-b][1,5]-bentsodiatsepin-10-onien valmistamiseksi, joilla on haavauman vastainen vaikutus ja joiden kaava on (I)



jossa R¹ on vety tai alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia, R² on vety, alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia, tai 3-5
20 hiiliatomia sisältävä alkenyyli ja R³ on alkyyliiradikaali, joka sisältää 1-4 hiiliatomia ja joka voi olla substituoitu dialkyyliaminoradikaalilla, jossa on 1-4 hiiliatomia kummassakin alkyyliosassa, tai alkenyyli, jossa on 3-5 hiiliatomia, tai R² ja R³ muodostavat yhdessä sen typpiätomien kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, pyrrolidiini-, piperidiini- tai morfoliinirenkaan tai 1-piperatsiinyyliiradikaalin, joka voi olla substituoitu 4-asemassa metyyli-, etyyli- tai bentsyyli-ryhmällä, R⁴, R⁵ ja R⁶, jotka voivat olla samoja tai erilaiset, tar-
25 koittavat vetyä tai alkyyliä, jossa on 1-4 hiiliatomia ja n on 1 tai 2, ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa.

30 Tämän menetelmän mukaisesti valmistettuja yhdisteitä käytetään farmaseuttisessa teollisuudessa lääkkeiden valmistukseen.

Pyridobentsodiatsepin-6-oni-johdannaisia, joilla

on haavaumia estävä, eritystä estävä, yskää vastustava ja joissakin tapauksissa oksennusta vastustava vaikutus, on kuvattu DE-kuulutusjulkaisussa 1 795 183 (US-patentti 3 743 734), ja pyridobentsodiatsepin-5-oneja, joilla on
5 pelkästään yskää vastustava vaikutus, on kuvattu DE-kuulutusjulkaisussa 1 620 523 (US-patentti 3 455 727). Syklopentabentsodiatsepinoneja, joilla on kipua lievittävä ja levottomuutta vähentävä vaikutus, on kuvattu JP-hakemusjulkaisussa 54-135.788. Muita trisyklisiä yhdisteitä,
10 joilla on rauhoittava ja antihypertensiivinen vaikutus, on kuvattu DE-hakemusjulkaisussa 2 050 344 (US-patentti 3 598 809). FI-patenttijulkaisuista 49 509 ja 49 515 sekä FR-patenttijulkaisusta 1 505 795 tunnetaan (1,57)bentsodiatsepin-6-oneja, joissa on fuusioituneet 6-renkaat ja
15 joissa 7-renkaan asyylisubstituoidun typpiätomien viereinen hiiliatomi voi olla korvattu typpiätomilla. Ryhmä uusia trisyklisiä pyrroleja, joita ei ole mainittu edellä mainituissa julkaisuissa eikä liioin niissä ehdotettu, on nyt syntetisoitu. Näillä uusilla trisyklisillä pyrroleilla on kiinnostavia ja erityisen edullisia farmakologisia ominaisuuksia.

Alkyyliiradikaaleja, joissa on 1-4 hiiliatomia, ovat metyyli, etyyli, propyyli, butyyli, isopropyyli, isobutyyli, sek.-butyyli ja tert.-butyyli.

25 Alkenyyliiradikaaleista, joissa on 3-5 hiiliatomia, mainittakoot allyyli ja 2-metallyyli.

Poistuva ryhmä Z on ryhmä, joka yhdessä karbonyyli-ryhmän kanssa, johon se on liittynyt, muodostaa reaktiivisen karboksyylihappojohdannaisen. Esimerkkeinä reaktiivisista karboksyylihappojohdannaisista mainittakoot hap-
30 pohalogenidit, -esterit ja -anhydridit sekä seka-anhydridit, esimerkiksi ne, jotka on saatu vastaavasta haposta (Z=OH) ja klooriformiaatista tai fosforioksitrikloridista.

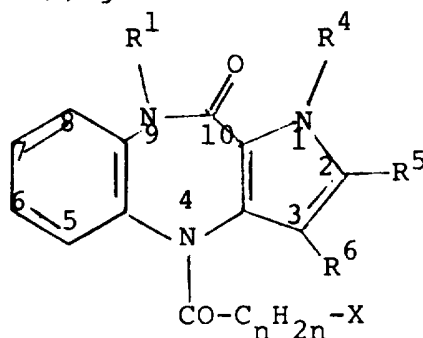
Halogeeniatomeja, jotka voidaan mainita, ovat
35 kloori-, bromi- ja jodiatomi, edullisesti kloori ja bromi ja erityisesti kloori.

Mahdollisia suoloja ovat kaikki happoadditiosuolat. Erityisesti voidaan mainita tavallisesti galeenisesti käytettyjen epäorgaanisten ja orgaanisten happojen farmakologisesti hyväksyttävät suolat. Farmakologisesti ei-
 5 hyväksyttävät suolat, joita voidaan aluksi saada valmistettaessa keksinnön mukaisia yhdisteitä teollisessa mittakaavassa, muutetaan farmakologisesti hyväksyttäviksi suoloiksi asiantuntijan tuntemin menetelmin.

Sopivia farmakologisesti hyväksyttäviä suoloja
 10 ovat esimerkiksi hydrokloridi, hydrobromidi, hydrojodidi, fosfaatti, nitraatti, sulfaatti, asetaatti, sitraatti, glukonaatti, bentsoaatti ja fumaraatti.

Yhdisteiden II reaktio yhdisteiden III kanssa saatetaan tapahtumaan sinänsä tunnetulla tavalla. Edellä
 15 mainittujen poistuvien ryhmien Z joukosta ovat edullisia ne ryhmät, jotka muodostavat yhdessä karbonyyliryhmän kanssa reaktiivisen seka-anhydridin. Tällaisia anhydridejä saadaan esimerkiksi saattamalla vastaavat hapot ($Z=OH$) tai niiden suolat reagoimaan fosforioksitrikloridin tai
 20 etyyliklooriformiaatin kanssa inerteissä liuottimissa. Anhydridien reaktio yhdisteiden II kanssa saatetaan edullisesti tapahtumaan inerteissä, vedettömissä liuottimissa, kuten dimetyyliformamidissa, tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa matalissa lämpötiloissa (esim. välillä
 25 $-20^{\circ}C$ ja $+10^{\circ}C$).

Yhdisteiden II kaksivaiheinen reaktio yhdisteiden IV ja V kanssa, mikä on edullinen tapa trisyklisten pyrrolien I valmistamiseksi, saatetaan myös tapahtumaan sinänsä tunnetulla tavalla. Ensimmäinen vaihe (II:n reaktio IV:n kanssa), joka antaa välituotteet, joiden yleinen
 30 kaava on VI:



(VI)

saatetaan edullisesti tapahtumaan inerteissä, vedettömissä liuottimissa. Mainittavia esimerkkejä ovat: klooratut hiilivedyt, kuten metyleenikloridi tai kloroformi; suora-

ketjuiset tai sykliset eetterit, kuten dietyylieetteri,

5 dietyleeniglykoli, dimetyylieetteri, tetrahyärofuraani tai erityisesti, dioksaani; tai aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni tai tolueni.

Yhdisteiden IV poistuva ryhmä Z voi olla esimerkiksi halogeeniatomi, erityisesti klooriatomi, tai ryhmä

10 $X-C_nH_{2n}-CO-O-$. Jos Z on halogeeniatomi, saatetaan reaktio edullisesti tapahtumaan happoa sitovan aineen (protoniakseptorin) läsnäollessa. Esimerkkeinä sopivista protoniakseptoreista mainittakoot alkalimetallikarbonaatit tai -bikarbonaatit, kuten natriumkarbonaatti tai kaliumbikarbonaatti;

15 ti; sekä tertiaariset orgaaniset amiinit, kuten pyridiini, trietyyliamiini tai etyyliidi-isopropyliamiini.

Reaktiolämpötila, joka riippuu poistuvan ryhmän, protoniakseptorin, reagoivien aineiden ja liuottimen luonteesta, on yleensä väliltä 20-150°C, erityisesti väliltä

20 50-110°C, esimerkiksi käytetyn liuottimen kiehumapisteessä. Reaktioaika vaihtelee 20 minuutista 60 tuntiin.

Välituotteiden VI jälkeen tuleva reaktio amiinien V kanssa saatetaan edullisesti tapahtumaan protoniakseptorin läsnäollessa.

25 Sopivia protoniakseptoreita ovat esimerkiksi alkalimetallikarbonaatit, kuten natriumkarbonaatti tai kaliumkarbonaatti, tai tertiaariset amiinit, kuten pyridiini, trietyyliamiini tai etyyliidi-isopropyliamiini.

Sivureaktioiden välttämiseksi on myös edullista

30 käyttää ylimäärin yhdistettä V protoniakseptorina. Tässä tapauksessa reaktio saatetaan tapahtumaan esim. yhdisteen V 2-kertaisella - 5-kertaisella ylimäärällä.

Reaktio saatetaan tapahtumaan sopivissa vedettömissä liuottimissa, jotka ovat edullisesti inerttejä, kuten

35 alemmissa alkoholeissa (esimerkiksi metanolissa, etanolissa tai isopropanolissa), suoraketjuisissa tai syklisissä

eettereissä (esim. tetrahydrofuraanissa tai erityisesti dioksaanissa), aromaattisissa hiilivedyissä (esimerkiksi bentseenissä, tai erityisesti tolueenissa) tai klooratuissa hiilivedyissä (esim. metyleenikloridissa).

5 Reaktiolämpötila voi olla väliltä 0° - 150°C , jolloin lämpötilat väliltä 50° - 110°C - ja erityisesti liuotuksen kiehumapiste - ovat edullisia. Käytetystä amiinista riippuen on reaktioaika muutamasta minuutista useaan tuntiin; jos on tarpeen, voidaan reaktiota nopeuttaa lisäämällä alkalimetallijodidia.

Jos käytetään erittäin haihtuvia amiineja, saate-
taan reaktio edullisesti tapahtumaan alemmissa lämpötiloissa tai suljetussa laitteessa.

15 Happoadditiosuoloja saadaan liuottamalla vapaa emäs sopivaan liuottimeen, esimerkiksi kloorattuun hiilivetyyn, kuten metyleenikloridiin tai kloriformiin, tai pienimolekyylliseen alifaattiseen alkoholiin (etanoliin tai isopropanoliin), joka sisältää halutun hapon tai johon haluttua happoa jäljestäpäin lisätään.

20 Suolat eristetään suodattamalla, uudelleensaostamalla, saostamalla ei-liuottimella additiosuoloja varten tai haihduttamalla liuotin.

25 Saadut suolat voidaan muuttaa vapaiksi emäksiksi käsittelemällä alkalilla, esimerkiksi vesipitoisella natriumbikarbonaatilla, ja vapaat emäkset voidaan muuttaa takaisin happoadditiosuoloiksi. Tällä tavalla voidaan farmakologisesti ei-hyväksyttäviä happoadditiosuoloja muuttaa farmakologisesti hyväksyttäviksi happoadditiosuoloiksi.

30 Edullisia trisyklisiä pyrroleja, jotka valmistetaan tämän keksinnön mukaisella menetelmällä, ovat ne yleisen kaavan I yhdisteet, joissa R^1 on vety, R^2 on vety tai alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia, R^3 on alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia ja joka on valinnaisesti substituoitu dimetyyliamino-ryhmällä, tai R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet,

pyrrolidiini-, piperidiini- tai morfoliinirenkaan tai 1-piperatsinyyli-radikaalin, joka on valinnaisesti substituoitu 4-asemassa metyliryhmällä, R^4 on metyyli, R^5 on vety, R^6 on metyyli ja n on 1 tai 2, sekä niiden farmakologisesti yhteensopivat happoadditiosuolat epäorgaanisten ja orgaanisten happojen kanssa.

Erityisen edullisia trisyklisiä pyrroleja, jotka valmistetaan keksinnön mukaisella menetelmällä, ovat ne yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on vety, R^2 on vety tai metyyli, etyyli tai propyyli, R^3 on metyyli, etyyli tai propyyli tai R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä pyrrolidiini-, piperidiini- tai 4-metyyli-1-piperatsinyyli-ryhmän, R^4 on metyyli, R^5 on vety, R^6 on metyyli ja n on 1, sekä niiden farmakologisesti yhteensopivat happoadditiosuolat epäorgaanisten ja orgaanisten happojen kanssa.

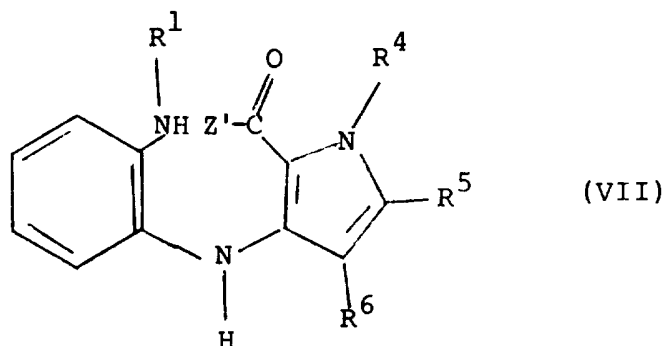
Erityisen edullisia trisyklisiä pyrroleja, jotka valmistetaan keksinnön mukaisella menetelmällä, ovat esimerkiksi:

- 20 4-etyyliaminoasetyyli-1,3-dimetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli/ $\overline{3},2-\underline{b}$ / $\overline{1},5$ /bentsodiatsepin-10-oni,
 1,3-dimetyyli-4-di-n-propyyliaminoasetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli/ $\overline{3},2-\underline{b}$ / $\overline{1},5$ /bentsodiatsepin-10-oni,
 4-dietyyliaminoasetyyli-1,3-dimetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli/ $\overline{3},2-\underline{b}$ / $\overline{1},5$ /bentsodiatsepin-10-oni,
 25 1,3-dimetyyli-4-(3-pyrrolidiini-propionyyli)-1,4,9,10-tetrahydropyrroli/ $\overline{3},2-\underline{b}$ / $\overline{1},5$ /bentsodiatsepin-10-oni,
 1,3-dimetyyli-4-(3-dimetyyliamino-propionyyli)-1,4,9,10-tetrahydropyrroli/ $\overline{3},2-\underline{b}$ / $\overline{1},5$ /bentsodiatsepin-10-oni, ja erityisesti
 1,3-dimetyyli-4-pyrrolidiiniasetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli/ $\overline{3},2-\underline{b}$ / $\overline{1},5$ /bentsodiatsepin-10-oni,
 1,3-dimetyyli-4-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-asetyyli/ $\overline{1},4,9,10$ -tetrahydropyrroli/ $\overline{3},2-\underline{b}$ / $\overline{1},5$ /bentsodiatsepin-10-oni

sekä niiden farmakologisesti yhteensopivat happoadditio-
suolat epäorgaanisten ja orgaanisten happojen kanssa.

Kaavan II mukaisia yhdisteitä saadaan eri tavoin.
Siten yhdisteitä II, joissa R^1 on alkyyli, saadaan si-
nänsä tunnetulla tavalla alkyloimalla vastaava yhdiste
II, jossa R^1 on vety. Sopivia emäksiä, esimerkiksi nat-
riumhydridiä, natriumamidia tai kalium-t-butanolaattia,
käytetään yhdisteen II, jossa R^1 on vetyatomi, deproto-
nointiin. Protonin poisto tapahtuu inerteissä, vedettö-
missä, valinnaaisesti polaarisisissa liuottimissa, kuten
dimetyylisulfoksissa tai dioksaanissa. Jälkeentuleva
alkylointi, esimerkiksi dialkyylisuflaateilla, kuten di-
metyylisulfaateilla, tai alkyylihalideilla, kuten butyy-
lijodidilla, johtaa haluttuihin tuotteisiin II, joissa
 R^1 on alkyyli.

Yhdisteitä II, joissa R^1 on vety, ja myös yhdis-
teitä II, joissa R^1 on alkyyli, saadaan lisäksi syklisoi-
malla yhdisteitä VII:



jossa R^1 , R^4 , R^5 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä ja
 Z' on sopiva poistuva ryhmä.

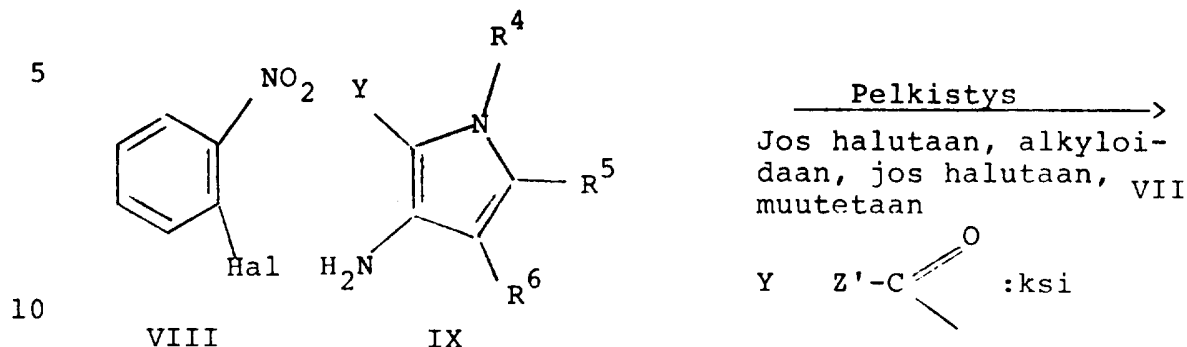
Sopiva poistuva ryhmä Z' on ryhmä, joka yhdessä
karbonyyli-ryhmän kanssa, johon se on sidottu, muodostaa
reaktiivisen karboksyylihappojohdannaisen. Sopiva poistu-
va ryhmä Z' on esimerkiksi alkoksi, amino tai hydroksyyli.
Syklisointi tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla - riip-
puen poistuvan ryhmän luonteesta.

Jos Z' on esimerkiksi aminoryhmä, tapahtuu syk-

lisonti inerttien, edullisesti polaaristen orgaanisten liuottimien, kuten alempien alkoholien, esim. etanolin, läsnä- tai poissaollessa, mahdollisesti hapon, kuten halogeenivetyhapon läsnäollessa tai emäksen, esim. alkali-
5 metallialkanolaatin läsnäollessa, lämpötiloissa väliltä 0°C - 200°C , edullisesti käytetyn liuottimen kiehumapisteessä. Jos Z' on alkoksi-ryhmä, suoritetaan yhdisteiden VII syklistointi lämpötiloissa väliltä 0°C - 200°C , edullisesti välillä 20°C - 160°C inertin liuottimen läsnä- tai poissa-
10 ollessa, ja jos on sopivaa, emäksisen tai edullisesti, happamen katalyytin läsnäollessa. Reaktioajat ovat 15 minuutista 6 tuntiin. Esimerkkejä mahdollisista liuottimista ovat alkoholit, kuten etanoli (isopropanoli tai glykoli; eetterit, kuten dioksaani tai difenyylietteri;
15 aromaattiset hiilivedyt, kuten tolueeni, ksyleeni tai o-diklooribentseeni; sekä dimetyylisulfoksidi. Katalyyteistä mainittakoot emäksiset katalyytit, kuten alkali-metalli-alkanolaatit, esimerkiksi natriummetylaatti tai kaliumtert.-butanolaatti, tai edullisesti natriumhydridi;
20 tai happamat katalyytit, kuten orgaaniset tai epäorgaaniset hapot, esimerkiksi etikkahappo, kloorietikkahappo, p-tolueenisulfonihappo, o-klooribentsoehappo, p-tolueenihappo, nikotiinihappo, trifluorietikkahappo, fumaarihappo, kloorivetyhappo, bentsoehappo tai kaliumbisulfaatti,
25 mutta edullisesti fosforihappo, jolloin valinnaisesti käytetään useita mooleja hapanta katalyyttiä moolia kohti lähtöyhdistettä.

Jos Z' on hydroksyyli-ryhmä, suoritetaan yhdisteiden VI syklistointi, esimerkiksi polaarisisissa liuottimis-
30 sa, edullisesti happokatalyyysillä ja edullisesti kondensoimisaineen kuten sykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa, tai poistamalla jatkuvasti reaktion aikana muodostunutta vettä esimerkiksi aseotrooppisesti vettä poistamalla käyttäen vedenerotinta. Reaktio saatetaan edulli-
35 sesti tapahtumaan lämpötiloissa väliltä 50°C - 200°C ja erityisesti lämpötiloissa väliltä 100°C - 160°C .

Kaavan VII mukaisia yhdisteitä saadaan saattamalla o-halogeennitrobentseenejä VIII reagoimaan pyrrolien IX kanssa



(jossa Hal on halogeeniatomi - erityisesti fluori- tai

- 15 klooriatomi - Y on $Z'-C(=O)$ -ryhmä tai $Z'-C(=O)$ -ryhmän prekursori ja R^4 , R^5 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä) pelkistämällä sen jälkeen nitro-ryhmä amino-ryhmäksi, jos halutaan muuttamalla jälkeensä radikaali Y sopivaksi
- 20 radikaaliksi $Z'-C(=O)$ ja/tai, jos halutaan, tuomalla sen jälkeen alkyyli R^1 .

$Z'-C(=O)$ -ryhmän (=Y) prekursorilla tarkoitetaan substituenttia, joka voidaan muuttaa $Z'-C(=O)$ -ryhmäksi

25 sopivalla alan perehtyneen tuntemalla menetelmävaiheella (esim. hydrolyysillä, alkoholyysillä, hapottamalla, saippuoimalla jne.). Edullisia prekursoreja Y ovat nitriili-ryhmä (-CN) ja karboksylaatti-ryhmä ($-COO^-$), joka voidaan muuttaa amidi-ryhmäksi, esteriryhmäksi tai karboksyylihapporadikaaliksi hydrolyysillä, alkoholyysillä

30 tai hapotuksella.

o-halogeennitrobentseenien VIII reaktio pyrrolien IX kanssa saatetaan tapahtumaan sinänsä tunnetulla tavalla, edullisesti lisäten protonin poistava aine,

35 esim. natriumhydridiä, kaliumkarbonaattia tai tertiää-

rista amiinia, liuottimissa, kuten dimetyyli-formamidissa, dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa tai N-metyyli-pyrrolidonissa, ja riippuen radikaalin Hal luonteesta VIII:ssa ja riippuen käytetyn deprotonoivan aineen luonteesta, lämpötiloissa väliltä 0° - 150°C .

Valinnainen jälkeentuleva alkylointi suoritetaan yhdisteelle II kuvatulla tavalla.

Yleisen kaavan IX pyrrolit ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa menetelmällä, joka on analoginen tunnetuissa ohjeissa esitettyjen kanssa /Mu-III Lim, Robert S. Kellin, Jack J. Fox, Tetrahedron Letters 21, 1013 (1980) ja Mu-III Lim, Robert S. Klein, Jack J. Fox, J. Org. Chem. 44, 3826 (1979)].

Farmakologia

Farmakologisesti aktiivisilla trisyklisillä pyrroleilla oleva erinomainen suojaava vaikutus mahaan osoitetaan testillä, jossa käytetään ns. Shay-rottia mallina. Keksinnön mukaisilla yhdisteillä osoittautuu olevan suojaava vaikutus mahaan ja terapeuttinen alue, jotka ovat selvästi paremmat kuin tunnetulla kaupallisella tuotteella, karbenoksolonilla.

Sarjanumero	Yhdisteen nimi
1	karbenoksoloni
2	1,3-dimetyyli-4-/(4-metyyli-1-piperatsi- nyyli)asetyyli/-1,4,9,10-tetrahydropyrro- li/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-oni
5	3
3	1,3-dimetyyli-4-piperidiiniasetyyli-1,4,9,10- tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/bentsodiatse- pin-10-oni
4	1,3-dimetyyli-4-pyrrolidiiniasetyyli-1,4,9,- 10-tetrahydro-pyrroli/3,2-b//1,5/bentso- diatsepin-10-oni
10	5
5	4-dietyyliaminoasetyyli-1,3-dimetyyli- 1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/- bentsodiatsepin-10-oni
15	6
6	1,3-dimetyyli-4-dimetyyliaminoasetyyli- 1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/- bentsodiatsepin-10-oni
7	1,3-dimetyyli-4-di-n-propyyliaminoasetyyli- 1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/- bentsodiatsepin-10-oni
20	8
8	4-etyyliaminoasetyyli-1,3-dimetyyli-1,4,9,10- tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/bentsodiatse- pin-10-oni
9	1,3-dimetyyli-4-(3-pyrrolidiini-propio- nyyli)-1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b/- /1,5/bentsodiatsepin-10-oni
25	10
10	1,3-dimetyyli-4-(3-dimetyyliamino-propio- nyyli)-1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b/- /1,5/bentsodiatsepin-10-oni

30 Keksinnön mukaisten yhdisteiden vaikutus mahahaavojen muodostumiseen (rotilla), jotka on aikaansaatu mahanportin sitomisella ja 10 mg:lla/kg asetyyli-säilylihappoa, sekä mahaerityksen estämiseen rotilla, on esitetty seuraavassa taulukossa:

Trisyklisten pyrrolien haavojen vastustava vaikutus
ja myrkyllisyys

5	Sarja no.	Myrkyllisyys LD ₅₀ /mg/kg/, laskimonsisäi- sesti annettuna hiirille	Suojaava vaikutus mahaan ED ₅₀ /mg/kg/ annettu suun kautta rotille	TQ LD ₅₀ /ED ₅₀	Mahaeritys ⁺ esto-prosent- ti rotilla
10	1	290	70	4,1	7
	2	100	1,4	71,4	25
	3	95	4,5	21,1	3
	4	100	2,2	45,5	0
	5	105	6,0	17,5	20
	6		6,5		10
15	7	110	6,5	16,9	10
	8	140	5,5	25,5	20
	9	70	6,0	11,7	25
	10	120	4,5	26,7	21

20 ED₅₀ = Annos, joka pienentää haava-indeksiä 50 %:lla
käsitellyssä ryhmässä verrattuna vertailuryhmään
LD₅₀ = Annos, jolla 50 % eläimistä kuolee

TQ = terapeutinen osamäärä LD₅₀ (ED₅₀)

25 ⁺) esto-% = mahaerityksen estyminen (prosentteissa) 4 tun-
tia antiulserogeenisen ED₅₀ antamisen jälkeen.

30 Erityisesti olisi korostettava, että ED₅₀ voidaan
todella vielä määrittää yhdisteen 1 tapauksessa, mutta
annos/vaikutus-käyrä litistyy silloin voimakkaasti,
niin että mitään olennaista lisäystä ulserogeenisessä
vaikutuksessa ei voida saavuttaa edes annoksella 300 mg/kg.
Vastakohtana tälle on keksinnön mukaisten yhdisteiden
vaikutus tarkkaan riippuvainen annoksesta; voidaan saa-
vuttaa estovaikutuksia 99 %:iin asti (30 mg/kg).

Antiulserogeeninen vaikutus testattiin menetelmän mukaisesti, jossa käytettiin ns. Shay-rottaa: rotia (naaraspuolisia, 180-200 g, neljä eläintä häkkiä kohti korkealla ristikolla), joita oli pidetty paastolla 24 tuntia, saatettiin haava-provokaatioon mahanportin sidonnalla (dietyylieetteri-nukutuksen alaisina) ja antamalla suun kautta 100 mg/10 ml/kg asetyyilisali-syylihappoa. Testattavat aineet annetaan suun kautta (10 ml/kg) 1 tunti ennen mahanportin sitomista. Haava suljetaan Michel-puristimien avulla 4 tuntia sen jälkeen eläimet tapetetaan eetterinukutuksen alaisina siirtämällä kannattajanikama paikoiltaan ja mahalaukku poistetaan. Mahalaukku avataan pituussuunnassa ja kiinnitetään korkkilaatalle sen jälkeen kun erittyneen mahaneste-
 15 teen määrä (tilavuus) on määritetty, läsnäolevien haavojen lukumäärä ja koko (=läpimitta) määritetään stereo-mikroskoopilla, jonka suurennus on 10-kertainen. Ankaruusasteen (seuraavan arviointiasteikon mukainen) ja haavojen lukumäärän tulo toimii yksittäisenä haava-
 20 indeksiä.

Pisteasteikko:

	ei haavoja	0
	haavan läpimitta 0,1-1,4 mm	1
	1,5-2,4 mm	2
25	2,5-3,4 mm	3
	3,5-4,4 mm	4
	4,5-5,4 mm	5
	>5,5 mm	6

Jokaisen käsitellyn ryhmän keskimääräisen haava-
 30 indeksin aleneminen verrattuna vertailuryhmään (= 100 %) toimii antiulserogeenisen vaikutuksen mittana. ED₅₀ tarkoittaa annosta, joka pienentää keskimääräistä haava-indeksiä 50 %:lla.

Myrkyllisyyden määrittäminen

35 Myrkyllisyystutkimukset tehdään naaraspuolisilla NMRI-hiirillä (kehon paino: 23-30 g). Eläimet (5 eläin-

tä annosta kohti) saavat ravintoa ja vettä mielinmäärin. Aineiden erilaisia annoksia annetaan laskimonsisäisesti (injektointiaika: 1 minuutti). Tarkkailuaika on 7 päivää. LD₅₀ (annos, jolla 50 % eläimistä kuolee) määritetään lineaarisen regression avulla.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä yksityiskohtaisemmin sitä rajoittamatta. Lyhennys sp. tarkoittaa sulamispistettä, kp. tarkoittaa kiehumapistettä ja D. tarkoittaa hajoamispistettä. "Eetterillä" tarkoitetaan dietyylieetteriä.

Esimerkkejä keksinnön toteuttamisesta

1. Etyyli-3-amino-1,4,5-trimetyyli-1H-pyrroli-2-karboksylaatti

Liuosta, jossa on 23,2 g 1-metyyli-2-oksobutyronitriiliä, 27,9 g (0,239 moolia) sarkosiinietyyliesteriä ja 0,2 g p-tolueenisulfonihappoa 200 ml:ssa kloroformia, keitetään 2 tuntia, vedenerotinta käyttäen, kunnes vettä ei enää erotu lauhduttimessa. Reaktioseos pestään sitten 20 ml:lla kyllästettyä vesipitoista natriumbikarbonaattiliuosta ja 20 ml:lla vettä. Kuivaamisen jälkeen natriumsulfaattilla seos haihdutetaan pyöröhaihduttimella ja jäljellejäänyt öljy kootaan kahdesti 100 ml:aan kuivaa etanolia ja liuotin tislataan puolestaan pois tyhjöissä pyöröhaihduttimella. 300 ml 1 N natriumetylaatti/etanoli-liuosta kaadetaan jäljellejääneen öljyn päälle ja seosta kuumennetaan palautusjäähdyttämällä 2 tuntia. Sen jälkeen kun liuotin on erotettu tyhjöissä lisätään 200 ml jäävettä kiinteään jäännökseen ja seosta uutetaan useita kertoja metyleenikloridilla. Kun liuotin on erotettu jää jäljelle kiinteä jäännös, joka kiteytetään uudelleen di-isopropyylieetteristä. Saalis: 14,3 g, sp. 63-64°C (etanoli).

2. Kalium-3-amino-1,4,5-trimetyyli-1H-pyrroli-2-karboksylaatti

36,6 g (0,187 moolia) etyyli-3-amino-1,4,5-trimetyyli-1H-pyrroli-2-karboksylaattia ja 11,4 g (0,213 moolia) kaliumhydroksidia liuotetaan 200 ml:aan metanolia

ja liuosta keitetään palautusjäähdyttäen 4 tuntia. Syntynyt liuos haihdutetaan kuiviin ja käytetään, ilman lisäpuhdistusta, seuraavaa reaktiota varten.

5 3. Kalium-1,4,5-trimetyyli-3-/(2-nitrofenyyli)-amino/-1H-pyrroli-2-karboksylaatti

38 g 1-kloori-2-nitrobentseeniä, 38,8 g kalium-3-amino-1,4,5-trimetyyli-1H-pyrroli-2-karboksylaattia (raakatuote esimerkistä 2) ja 36 g jauhettua kaliumkarbonaattia (osaskoko: 0,07 mm) sekoitetaan 120 ml:ssa 10 1-metyyli-2-pyrrolidonia typpiatmosfäärissä 140°C:n sisäisessä lämpötilassa. 12 tunnin kuluttua lisätään vielä 3,3 g 1-kloori-2-nitrobentseeniä. Valmiiksikäsitelyä varten seos suodatetaan kuumana ja suodattimella olevaa jäännöstä huuhdellaan kolme kertaa 10 ml:lla 15 kuumaa (100°C) 1-metyyli-2-pyrrolidonia joka kerralla. Yhdistettyjä suodoksia käsitellään edelleen ilman puhdistamista.

20 4. 3-/(2-aminofenyyli)-amino/-1,4,5-trimetyyli-1H-pyrroli-2-karboksyylihappo

20 Liuos, jossa on 61 g (0,19 moolia) esimerkissä 3 saatua kalium-1,4,5-trimetyyli-3-/(2-nitrofenyyli)-amino/-1H-pyrroli-2-karboksylaattia, asetetaan pH 2:een väkevällä kloorivetyhapolla pyörivässä hydrauslaitteessa ja lisätään 0,5 g palladium/hiiltä (10 %). Kun sisäinen 25 lämpötila on saavuttanut 40°C aloitetaan hydraus. Vetyä annostellaan siten, että sisäinen lämpötila pidetään n. 100°C:ssa. Kun vedyn absorptiossa havaitaan äkillinen putoaminen, liuoksen annetaan jäähtyä ja suodatetaan typpiatmosfäärissä ja suodattimella oleva jäännös pes- 30 tään 6 kertaa 5 ml:lla 1-metyyli-2-pyrrolidonia joka kerralla. Yhdistetyt suodokset väkevöidään puoleen tilavuudestaan pyöröhaihduttimella. Saatua liuosta käsitellään senjälkeen esimerkissä 5 ilman lisäpuhdistamista.

5. 1,2,3-trimetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli-
/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-oni

Väkevää kloorivetyhappoa lisätään 15 ml esimer-
 kissä 4 saatuun liuokseen, joka sisältää 49,2 g (0,19 moo-
 5 lia) 3-/(2-aminofenyyli)-amino/-1,4,5-trimetyyli-1H-
 pyrroli-2-karboksyylihappoa, ja seosta kuumennetaan 140°C:n
 sisäisessä lämpötilassa 12 tuntia. Tämän kuumentamisen
 aikana tislataan muodostunut vesi pois jatkuvasti. Seok-
 sen valmiiksikäsittelyä varten tislataan liuotinta pois
 10 niin paljon kuin mahdollista pyöröhaihduttimella vesi-
 pumpputyhjössä. Jäännös kootaan 100 ml:aan vettä ja seos
 asetetaan pH 2:een, 80°C:ssa, väkevällä kloorivetyhapol-
 la. Seos jäähdytetään 0°C:seen sekoittaen. Muodostunut
 sakka suodatetaan pois. Suodosta uutetaan kolme kertaa
 15 kulloinkin 50 ml:lla etyyliasetaattia, yhdistetyt suo-
 dokset kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan ja
 jäännös kootaan jälleen 50 ml:aan vettä ja seos asete-
 taan pH 2:een, 80°C:ssa, väkevällä kloorivetyhapolla.
 Sen jälkeen kun seos on jäähdytetty 0°C:seen jäähauteel-
 20 la se suodatetaan. Suodattimella olevat yhdistetyt täh-
 teet pestään vedellä ja kiteytetään uudelleen etyyliase-
 taatista.

6. 4-klooriasetyyli-1,2,3-trimetyyli-1,4,9,10-
tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-
10-oni

Liuos, jossa on 21 g klooriasetyylikloridia 10 ml:
 ssa tolueenia, lisätään tiputtaen 31 g:aan 1,2,3-tri-
 metyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/bentso-
 diatsepin-10-onia, 6 g:aan vedetöntä kaliumkarbonaat-
 30 tia, 40 ml:aan dioksaania ja 20 ml:aan tolueenia 30 mi-
 nuutin aikana 70-80°C:ssa ja seosta sekoitetaan tässä
 lämpötilassa vielä 2 tuntia. Seos haihdutetaan kuiviin,
 jäännöstä kiehautetaan kolme kertaa kulloinkin 25 ml:n
 kanssa kloroformia ja suodos haihdutetaan kuiviin. Saa-
 35 daan 3,6 g otsikkoyhdistettä.

7. 1,2,3-trimetyyli-4-/(4-metyyli-1-piperatsi-
nyyli)-asetyyli/-1,4,9,10-tetrahydropyrroli-
/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-oni

289 mg 4-klooriasetyyli-1,2,3-trimetyyli-1,4,9,-
5 10-tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-onia,
200 mg N-metyylipiperatsiinia ja 10 ml kuivaa dioksaa-
nia kuumennetaan 70-80°C:ssa 2,5 tuntia. Lisätään 10 ml
kyllästettyä vesipitoista natriumbikarbonaatti-liuosta
ja seosta uutetaan useita kertoja etyyliasetaatilla.
10 Yhdistetyt uutteet kuivataan natriumsulfaatilla ja haih-
dutetaan tyhjössä. Saatu öljy kootaan pieneen määrään
dioksaani/asetonitriiliä ja saatetaan kiteytymään.

8. 3-amino-1,4,5-trimetyyli-1H-pyrroli-2-karbo-
nitriili

15 10,3 ml (0,74 moolia) trietyyliamiinia, 7,2 g
(0,74 moolia) 3-syaanibutan-2-onia ja 0,5 g p-tolueeni-
sulfonihappoa lisätään peräkkäin suspensioon, jossa
on 7,8 g (0,74 moolia) N-metyyliaminoasetonitriili-hydro-
kloridia 70 ml:ssa kloroformia, ja seosta keitetään 5
20 tuntia käyttäen vedenerotinta. Jäähdyttämisen jälkeen
seos pestään kahdesti kulloinkin 10 ml:lla vettä ja kui-
vataan natriumsulfaatilla ja liuotin erotetaan tyhjös-
sä. Kaiken kloroformin poistamiseksi jäännös kootaan
kahdesti kulloinkin 100 ml:aan kuivaa etanolia ja seos
25 väkevöidään kummallakin kerralla tyhjössä. Syntynyttä
öljyä lämmitetään (haudelämpötila 50°C) 100 ml:ssa 1 N
natriumetylaatti/etanolia 2 tuntia, jonkinverran eta-
nolia poistetaan ja seos kootaan 100 ml:aan vettä ja
uutetaan useita kertoja metyleenikloridilla. Kuivaamisen
30 jälkeen natriumsulfaatilla ja haihduttamisen jälkeen
pyöröhaihduttimella uutteet antavat kiinteän jäännök-
sen, joka kiteytetään uudelleen di-isopropyylieetteris-
tä.

9. Etyyli-3-amino-1,5-dimetyyli-1H-pyrroli-2-karboksylaatti

5,5 g otsikkoyhdistettä saadaan yhdenmukaisesti
esimerkin 1 kanssa 8,3 g:sta (0,1 moolista) 2-oksobutyro-
5 nitriiliä ja 11,7 g:sta (0,1 moolista) sarkosiinietyy-
liesteriä.

10. Etyyli-1,5-dimetyyli-3-(2-nitrofenyyli)-ami-
no-1H-pyrroli-2-karboksylaatti

6,0 g (0,2 moolia) kaupallisesti saatavaa 80-%:sta
10 natriumhydridiä (parafiinissa) lisätään liuokseen,
jossa on 18,2 g (0,1 moolia) etyyli-3-amino-1,5-dime-
tyyli-1H-pyrroli-2-karboksylaattia 200 ml:ssa kuivaa di-
metyyliformamidia, 0°C:ssa inertissä kaasuatmosfääris-
sä (N₂). Yhden tunnin kuluttua kaasun kehittyminen on
15 lakannut. Tiputtaen lisätään 28 g (0,2 moolia) 2-fluo-
rinitrobentseeniä 30 minuutin aikana. 3 tunnin kuluttua
seoksen annetaan tulla huoneen lämpötilaan ja kaade-
taan 100 g:aan jäitä ja uutetaan useita kertoja etyyliase-
taatilla. Yhdistetyt uutteet pestään vedellä ja kuivataan
20 natriumsulfaatilla ja liuotin erotetaan pois tyhjössä.
Syntynyt keltaoranssi öljy kiteytyy täydellisesti lyhyen
ajan kuluttua. Saalis: 22,5 g.

11. Etyyli-3-(2-aminofenyyli)-amino-1,5-dimetyy-
li-1H-pyrroli-2-karboksylaatti

25 Katalyyttinen määrä palladium/hiiltä lisätään
liuokseen, jossa on 3,0 g (0,01 moolia) etyyli-1,5-di-
metyyli-3-(2-nitrofenyyli)-amino-1H-pyrroli-2-karboksy-
laattia 50 ml:ssa etyyliasetaatia ja seosta hydrataan
pyörivässä hydrauslaitteessa lievästi korotetussa pai-
30 neessa huoneen lämpötilassa kunnes teoreettinen määrä
vetyä on absorboitunut. Sen jälkeen kun katalyytti on
suodatettu pois suodos väkevöidään tyhjössä ja kiteinen
jäännös kiteytetään uudelleen pienestä määrästä isopro-
panolia. Saalis: 2,1 g.

12. 1,2-dimetyyli-1,4,9,10-tetrahydro-pyrroli-
/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-oni

2,73 g (0,01 moolia) etyyli-3-(2-aminofenyyli)-
amino-1,5-dimetyyli-1H-pyrroli-2-karboksylaattia liuok-
5 sessa, jossa on 0,25 g (0,011 moolia) natriumia 40 ml:ssa
kuivaa etanolia, keitetään palautusjäähdyttään 2 tuntia.
Kun seos on jäähtynyt, se neutraloidaan varovasti etik-
kahapolla, liuotin erotetaan pois tyhjössä ja kellertä-
vä jäännös kiteytetään uudelleen dioksaanista.

10 Saalis: 1,9 g.

13. 4-klooriasetyyli-1,2-dimetyyli-1,4,9,10-tetra-
hydro-pyrroli/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-oni

Otsikkoyhdistettä saadaan 1,5 g yhdenmukaisesti
esimerkin 6 kanssa 2,3 g:sta (0,01 moolista) 1,2-dime-
15 tyyli-1,4,9,10-tetrahydro-pyrroli/3,2-b//1,5/bentsodi-
atsepin-10-onia ja 1,6 ml:sta (0,02 moolista) klooriase-
tyylikloridia ja puhdistamisen jälkeen neutraalilla
piihappogeelillä (metyleenikloridi).

20 14. 1,2-dimetyyli-4-/(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-
asetyyli/-1,4,9,10-tetrahydro-pyrroli/3,2-b/-
/1,5/bentsodiatsepin-10-oni

Liuosta, jossa on 303 mg (0,001 moolia) 4-kloori-
asetyyli-1,2-dimetyyli-1,4,9,10-tetrahydro-pyrroli-
/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-onia ja 200 mg (0,002 moo-
25 lia) N-metyylipiperatsiinia 10 ml:ssa kuivaa dioksaania,
keitetään palautusjäähdyttään 2 tuntia. Lisätään 20 ml
kyllästettyä vesipitoista natriumbikarbonaatti-liuosta
ja seosta uutetaan useita kertoja etyyliasetaatilla.
Yhdistetyt utteet kuivataan natriumsulfaatilla ja haih-
30 dutetaan tyhjössä. Syntynyt öljy kromatografoidaan neut-
raalilla piihappogeelillä (metyleenikloridi/metanoli).
Saalis: 280 mg.

15. 1,2-dimetyyli-4-piperidiiniasetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-oni

Otsikkoyhdistettä saadaan 420 mg yhdenmukaisesti
esimerkin 14 kanssa 606 mg:sta (0,002 moolista) 4-kloori-
riasetyyli-1,2-dimetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli-
/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-onia ja 340 mg:sta pipe-
ridiiniä.

16. 4-dimetyyliamino-1,2-dimetyyli-1,4,9,10-tetra-
hydro-pyrroli/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-oni

Yhdenmukaisesti esimerkin 14 kanssa saadaan 350 mg
otsikkoyhdistettä 606 mg:sta (0,002 moolista) 4-kloori-
asetyyli-1,2-dimetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli-
/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-onia ja 2 ml:sta kylläs-
tettyä alkoholipitoista dimetyyliamiini-liuosta.

17. 1,2,9-trimetyyli-1,4,9,10-tetrahydro-pyrroli-
/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-oni

0,33 g (0,011 moolia) 80-%:sta natriumhydridiä
(parafiinissa) lisätään kylmään liuokseen (5°C), jossa
on 2,3 g (0,01 moolia) 1,2-dimetyyli-1,4,9,10-tetra-
hydro-pyrroli/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-onia 20 ml:
ssa kuivaa dimetyylisulfoksidia ja 20 ml tetrahydrofu-
raania inerttikaasuatmosfäärissä (N₂). Seosta sekoite-
taan 30 minuuttia ja sen annetaan tulla huoneen lämpö-
tilaan (30 minuuttia). Sen jälkeen se jälleen jäähdyte-
tään 5°C:seen ja tiputtaen lisätään 1,4 g (0,01 moolia)
metyylijodidia, liuotettuna 5 ml:aan kuivaa tetrahydro-
furaania. Sen jälkeen kun seosta on sekoitettu 2 tun-
tia 35°C:ssa lisätään 50 ml jäävettä ja seosta uute-
taan useita kertoja etyyliasetaatilla. Yhdistetyt uut-
teet väkevöidään tyhjössä ja jäännös kromatografoidaan
neutraalilla piihappogeelillä (metyleenikloridi/metano-
li), saalis: 1,7 g.

18. 1,2,9-trimetyyli-4-/(4-metyylipiperatsin-1-
yyli)-asetyyli/-1,4,9,10-tetrahydro-pyrroli-
/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-oni

Yhdenmukaisesti esimerkin 14 kanssa saadaan 270 mg
5 otsikkoyhdistettä 317 mg:sta (0,001 moolista) 4-kloori-
asetyyli-1,2,9-trimetyyli-1,4,9,10-tetrahydro-pyrroli-
/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-onia (valmistettu yhden-
mukaisesti esimerkin 6 kanssa) ja 200 mg:sta (0,002 moolista) N-metyylipiperatsiinia.

10 19. Etyyli-3-amino-1,4-dimetyyli-1H-pyrroli-2-
karboksylaatti

300 mg 80-%:sta natriumhydridiä lisätään sekoit-
taen 20°C:ssa liuokseen, jossa on 9,1 g N-(2-syaani-1-
propenyli)-sarkosiinietyyliesteriä (joka on saatu
15 saattamalla metakryylinitriili reagoimaan bromin kanssa
ja senjälkeen reaktiolla sarkosiinietyyliesterin kanssa)
50 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia. Reaktioseoksen
lämmittämisen jälkeen 30°C:seen alkaa eksoterminen reak-
tio (lämpötila nousee 45°C:seen), joka lopetetaan 30 mi-
20 nuutin kuluttua. Saatua otsikkoyhdisteen (kp. 70°C, 1,3
Pa) liuosta käsitellään myöhemmin ilman lisäpuhdistamis-
ta.

20. Etyyli-1,4-dimetyyli-3-(2-nitrofenyyli)-amino-
1H-pyrroli-2-karboksylaatti

25 Esimerkissä 19 saatu etyyli-3-amino-1,4-dimetyy-
li-1H-pyrroli-2-karboksylaatin liuos dimetyyliformami-
dissa jäädytetään 0°C:seen ja sekoittaen lisätään 3,0 g
80 %:sta natriumhydridiä ja 14,1 g 2-fluorinitroben-
seeniä. Jäähauteen poistamisen jälkeen lämpötila nou-
30 see 40°C:seen ja samanaikaisesti voidaan havaita kaasun
kehittymistä, joka on lakannut 3 tunnin jälkeen. Seosta
sekoitetaan yli yön, jäädytetään 0°C:seen ja lisä-
tään 100 g jäitä ja 100 ml vettä. Muodostunut sakka suo-
datetaan erilleen ja pestään perusteellisesti kylmäl-
35 lä (0°C) metanolilla. Saadaan 13,5 g (87 %) otsikkoyhdis-
tää, sp. 114°C (etanolista).

21. Metyyli-1,4-dimetyyli-3-(2-nitrofenyyli)-ami-
no-1H-pyrroli-2-karboksylaatti

Otsikkoyhdiste, jonka sp. on 110-113°C (isopropanolista), saadaan yhdenmukaisesti esimerkin 20 kanssa metyyli-3-amino-1,4-dimetyyli-1H-pyrroli-2-karboksy-

22. Etyyli-3-(2-aminofenyyli)-amino-1,4-dimetyy-
li-1H-pyrroli-2-karboksylaatti

Raney-nikkelin suspensiota etanolissa lisätään lämpimään liuokseen (50°C), jossa on 80 g etyyli-1,4-dimetyyli-3-(2-nitrofenyyli)-amino-1H-pyrroli-2-karboksy-
sylaattia ja 30 ml hydratsiinihydraattia 2 l:ssa etanolia, sellaisissa annoksissa, että 70°C:n lämpötilaa ei ylitetä. 45 minuutin kuluttua ei havaita enää typen kehittymistä, kun Raney-nikkeliä lisätään. Raney-nikkeli suodatetaan erilleen kuumana ja pestään etanolilla. Suodoksen haihduttamisen jälkeen saadaan 58 g (82 %) otsikkoyhdistettä, jonka sp. on 90°C (isopropanolista).

23. 1,3-dimetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli-
/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-oni

10 g etyyli-3-(2-aminofenyyli)-amino-1,4-dimetyyli-1H-pyrroli-2-karboksylaattia ja 30 ml 85-%:sta fosforihappoa sekoitetaan perusteellisesti pullossa ja kuumennetaan 90°C:seen vesipumpputyhjössä. 15 minuutin kuluttua seoksen annetaan jäähtyä. Lisätään 50 g jäitä ja 100 ml vettä ja muodostunut keltainen sakka suodatetaan erilleen. Saadaan 8,1 g (98 %) otsikkoyhdistettä, jonka sp. on 184°C (isopropanolista).

24. 4-klooriasetyyli-1,3-dimetyyli-1,4,9,10-tetra-
hydropyrroli/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-oni

Liuos, jossa on 1,47 g klooriasetyylikloridia 20 ml:ssa dioksaania, lisätään tiputtaen ja sekoitetaan 1,9 g:aan 1,3-dimetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli-/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-onia, 5,5 g:aan hienok-sijauhettua vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 50 ml:aan

dioksaania 10 minuutin aikana 50°C:ssa. Seosta sekoitetaan useita tunteja, sakka suodatetaan erilleen ja suodos haihdutetaan kuiviin. Saadaan 1,75 g (69 %) otsikkoyhdistettä, sp. 267-269°C (asetonitriilistä).

- 5 25. 1,3-dimetyyli-4-/(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-asetyyli/-1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b/-/1,5/bentsodiatsepin-10-oni

10 Liuosta, jossa on 1,75 g 4-klooriasetyyli-1,3-dimetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-onia ja 1,15 g N-metyylipiperatsiinia 50 ml:ssa kuivaa dioksaania, lämmitetään 50°C:ssa sekoittaen 5 tuntia. Seoksen jäähtyttyä muodostunut sakka suodatetaan erilleen. Suodos väkevöidään, lisätään 50 ml kyllästettyä natriumbikarbonaatti-liuosta ja seosta uutetaan useita kertoja etyyliasetaatilla. Yhdistetyt uutteen 15 kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Saadaan 1,5 g otsikkoyhdistettä, sp. 205-207°C (etyylisasetaatista). Dihydrokloridin sulamispiste: 212°C (hajoaa, vedestä). Hemifumaraatin sulamispiste: 173°C (etanolista).

- 20 26. 1,3-dimetyyli-4-piperidiiniasetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-oni

25 Yhdenmukaisesti esimerkin 25 kanssa saadaan otsikkoyhdiste, sp. 198°C (isopropanolista), 4-klooriasetyyli-1,3-dimetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-onista ja piperidiinistä. Hydrokloridin sulamispiste: 285°C (hajoaa dioksaanista).

- 30 27. 1,3-dimetyyli-4-pyrrolidiiniasetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-oni

35 Yhdenmukaisesti esimerkin 25 kanssa saadaan otsikkoyhdiste, sp. 209-212°C (isopropanolista), 4-klooriasetyyli-1,3-dimetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b/-/1,5/bentsodiatsepin-10-onista ja pyrrolidiinistä. Hydrokloridin sulamispiste: 218-220°C (isopropanolista).

28. 1,3-dimetyyli-4-/N-(2-dimetyyliaminoetyyli)-
amino/-asetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli-
/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-oni

5 Yhdenmukaisesti esimerkin 25 kanssa saadaan ot-
 sikkoyhdiste, sp. 176-180°C (asetonitriilistä), 4-kloori-
 asetyyli-1,3-dimetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli-
 /3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-onista ja N,N-dimetyyli-
 etyleenidiamiinista.

10 29. 1,3-dimetyyli-4-morfoliiniasetyyli-1,4,9,10-
tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-
10-oni

15 Yhdenmukaisesti esimerkin 25 kanssa saadaan ot-
 sikkoyhdiste, sp. 208-210°C (etanolista), 4-klooriase-
 tyyli-1,3-dimetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b/-
 /1,5/bentsodiatsepin-10-onista ja morfoliinista.

30. 1,3-dimetyyli-4-(1-piperatsinyyli)-asetyyli-
1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5-
bentsodiatsepin-10-oni

20 Otsikkoyhdiste, sp. 205-208°C (etanolista), saa-
 daan yhdenmukaisesti esimerkin 25 kanssa 4-klooriase-
 tyyli-1,3-dimetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b/-
 /1,5/bentsodiatsepin-10-onista ja piperatsiinista.

25 31. 4-etyyliaminoasetyyli-1,3-dimetyyli-1,4,9,10-
tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/bentsodiatse-
10-oni

30 1,5 g (75 %) otsikkoyhdistettä, sp. 175-176°C
 (asetonitriilistä), saadaan viemällä etyyliamiinia 4-kloo-
 riasetyyli-1,3-dimetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli-
 /3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-onin kiehuvaan liuokseen
 etanolissa.

32. 1,3-dimetyyli-4-di-n-propyyliaminoasetyyli-
1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/
bentsodiatsepin-10-oni

35 Yhdenmukaisesti esimerkin 25 kanssa saadaan ot-
 sikkoyhdiste, sp. 176-177°C (asetonitriilistä), 4-kloori-
 asetyyli-1,3-dimetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b/-

/1,5/bentsodiatsepin-10-onista ja di-n-propyyliamiinista 80°C:n reaktiolämpötilassa.

33. 1,3-dimetyyli-4-dimetyyliaminoasetyyli-
1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/-
bentsodiatsepin-10-oni

5 Yhdenmukaisesti esimerkin 25 kanssa saadaan otsikkoyhdiste, sp. 219-220°C (isopropanolista), 4-klooriasetyyli-1,3-dimetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli-
10 /3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-onin reaktiolla ylimäärän kanssa dimetyyliamiinia huoneen lämpötilassa.

34. 4-dietyyliaminoasetyyli-1,3-dimetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-oni

15 Yhdenmukaisesti esimerkin 25 kanssa saadaan otsikkoyhdiste, sp. 174-175°C (isopropanolista), saattamalla 4-klooriasetyyli-1,3-dimetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli-
/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-oni reagoimaan dietyyliamiinin kanssa 80°C:ssa.

20 35. 4-(3-bromipropionyyli)-1,3-dimetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-oni

25 Liuos, jossa oli 3,42 g 3-bromipropionyylikloridia 20 ml:ssa dioksaania, lisätään tiputtaen 4,54 g:aan 1,3-dimetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/-
bentsodiatsepin-10-onia, 5,0 g:aan hienoksi jauhattua vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 80 ml:aan kuivaa dioksaania 10 minuutin aikana 50-60°C:ssa ja seosta sekoitetaan tässä lämpötilassa vielä 2 tuntia. Liuotin erotetaan pois tyhjössä ja kiinteätä jäännöstä sekoitetaan 300 ml:n kanssa jäävettä ja suodatetaan erilleen.
30 Saadaan 5,1 g otsikkoyhdistettä, sp. 194-195°C (hajooa), uudelleenkiteyttämisen jälkeen isopropanolista.

36. 4-(2-bromipropionyyli)-1,3-dimetyyli-1,4,9,10-
tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-
10-oni

5 Yhdenmukaisesti esimerkin 35 kanssa saadaan otsik-
 koyhdiste, sp. 245-246°C (hajooa, isopropanolista),
 1,3-dimetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/-
 bentsodiatsepin-10-onista ja 2-bromipropionyyliklori-
 dista.

10 37. 1,3-dimetyyli-4-/3-(4-metyyli-1-piperatsinyy-
li)-propionyyli/-1,4,9,10-tetrahydropyrroli-
/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-oni

1,5 g 4-(3-bromipropionyyli)-1,3-dimetyyli-1,4,9,-
 10-tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-onia
 ja 0,85 g N-metyylipiperatsiinia lämmitetään 80°C:ssa
 15 15 tuntia 50 ml:ssa dioksaania. Seos haihdutetaan kui-
 viin tyhjössä. Sekoittaen lisätään 20 ml kyllästettyä
 vesipitoista natriumkarbonaattiliuosta ja seosta uute-
 taan kolme kertaa etyyliasetaatilla. Yhdistetyt uutteen
 kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin erotetaan tyh-
 20 jössä. Syntynyt jäännös kromatografoidaan neutraalilla
 pihappogeelillä (metyleenikloridi/metanoli 95/05).
 Saadaan 1,2 g otsikkoyhdistettä, sp. 187°C (isopropan-
 olistista).

25 38. 1,3-dimetyyli-4-(3-pyrrolidiini-propionyyli)-
1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/-
bentsodiatsepin-10-oni

1,9 g 4-(3-bromipropionyyli)-1,3-dimetyyli-
 1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-
 10-onia ja 0,75 g pyrrolidiiniä lämmitetään 80°C:ssa
 30 4 tuntia 50 ml:ssa dioksaania. Sen jälkeen kun liuotin
 on erotettu pois tyhjössä jäännös kootaan pieneen mää-
 rään kyllästettyä natriumkarbonaatti-liuosta. Seosta
 uutetaan kolme kertaa kulloinkin 30 ml:lla etyyliase-
 taattia, yhdistetyt uutteen kuivataan natriumsulfaatilla
 35 ja liuotin erotetaan tyhjössä. Jäljellejäänyt kiteinen
 jäännös kiteytetään uudelleen pienestä määrästä aseto-

nitriiliä. Saalis: 1,5 g otsikkoyhdistettä, sp. 185°C.

39. 1,3-dimetyyli-4-(3-dimetyyliamino-propionyli)-
1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/-
bentsodiatsepin-10-oni

5 Yhdenmukaisesti esimerkin 38 kanssa saadaan otsikkoyhdiste, sp. 175°C (asetonitriilistä), saattamalla 4-(3-bromipropionyli)-1,3-dimetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-oni reagoimaan dimetyyliamiinin kanssa.

10 40. 1,3-dimetyyli-4-(2-pyrrolidiini-propionyli)-
1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/-
bentsodiatsepin-10-oni

15 Yhdenmukaisesti esimerkin 38 kanssa saadaan otsikkoyhdiste, sp. 213-215°C (isopropanolista), saattamalla 4-(2-bromipropionyli)-1,3-dimetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-oni reagoimaan pyrrolidiinin kanssa.

20 41. 1,3-dimetyyli-4-/2-(4-metyyli-1-piperatsi-
nyyli)propionyli/-1,4,9,10-tetrahydropyrroli-
/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-oni

25 Otsikkoyhdiste saadaan yhdenmukaisesti esimerkin 38 kanssa 4-(2-bromipropionyli)-1,3-dimetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-onista ja N-metyylipiperatsiinista. Sp. 204-205°C (asetonitriilistä).

42. 1,3-dimetyyli-4-/(4-metyyli-1-piperatsinyy-
li)-asetyyli/-1,4,9,10-tetrahydropyrroli-
bentsodiatsepin-10-oni

30 Seosta, jossa on 1,00 g (4-metyylipiperatsin-1-yyli)-etikkahappoa ja 0,20 g 75-%:sta natriumhydridiä (parafiiniöljyssä) 16 ml:ssa dimetyyliformamidia, lämmitetään 50-80°C:ssa kunnes vedyn kehittyminen on lopunut (2-3 tuntia). Haposta muodostettuun natriumsuolaan lisätään 1,40 g 1,3-dimetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-onia ja tiputtaen lisätään 0,99 g 98-%:sta puhdasta fosforioksiklori-

35

dia -10°C :ssa 10 minuutin aikana. Panosta sekoitetaan -10°C :ssa 4 tuntia, 0°C :ssa 4 tuntia ja huoneen lämpötilassa 20 tuntia. Se kaadetaan jäihin, asetetaan pH 3,5:een natriumhydroksidi-liuoksella ja uutetaan ravistelemalla metyleenikloridin kanssa ja vesipitoinen faasi asetetaan pH 9:ään ja uutetaan ravistelemalla jälleen metyleenikloridin kanssa. Orgaaninen faasi pestään vedellä ja haihdutetaan tyhjössä. Saadaan 0,62 g otsikkoyhdistettä. Sp. 205-207 $^{\circ}\text{C}$ (etyyliasetaatista).

43. 1,3-dimetyyli-4-pyrrolidiiniasetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-oni

1,1 g etyyliklooriformiaattia lisätään tiputtaen 0°C :ssa suspensioon, jossa on 1,29 g pyrrolidin-1-yyli-etikkahappoa 20 ml:ssa tetrahydrofuraania. Saatuun suspensioon lisätään 2,28 g 1,3-dimetyyli-1,4,9,10-tetrahydropyrroli/3,2-b//1,5/bentsodiatsepin-10-onia. Seosta sekoitetaan 1 tunti 0°C :ssa ja edelleen 4 tuntia huoneen lämpötilassa. Se kaadetaan 160 ml:aan 2 N natriumhydroksidi-liuosta ja uutetaan tolueenilla. Orgaaninen faasi haihdutetaan kuiviin. Jäännös kromatografoidaan piihappogeeli-pylväässä dioksaani/metanolili (1:1)-seoksen avulla antamaan 2,1 g otsikkoyhdistettä, sp. 210-212 $^{\circ}\text{C}$ (isopropanolista).

Kaupallinen hyöty

Yleisen kaavan I trisyklisillä pyrroleilla ja niiden happoadditiosuoloilla on arvokkaita ominaisuuksia, jotka tekevät ne kaupallisesti hyödyllisiksi.

Ne ovat farmakologisesti vaikuttavia yhdisteitä, joille on ominaista erinomainen suojaava vaikutus lämmiveristen eläinten mahaan ja sisälmyksiin. Erityisesti ne estävät maha- ja suolihaavojen muodostumisen.

Lisäksi niillä on seurauksena alhaisesta myrkyllisyydestään ja merkittävien sivuvaikutusten puuttumisesta edullinen terapeuttinen alue. Lisäksi näillä

yhdisteillä on vain lievä sympaattikusta kiihdyttävä vaikutus, joka voidaan havaita, esimerkiksi, karbakolilla aiheutetun syljen erityksen lievässä estämisessä.

5 Trisyklisten pyrrolien ja niiden farmakologisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen erinomainen aktiivisuus tekee niiden käytön mahdolliseksi ihmisen lääketieteessä tai eläinlääketieteessä, missä niitä käytetään mahan ja suoliston tauteihin perustuvan sairauden hoitoon ja ehkäisyyn. Esimerkiksi äkillistä ja 10 kroonista mahahaavaa ja pohjukaissuolihaavaa, mahakatarria, liikahappoisuuden aiheuttamaa mahan ärsytystä ja lääkkeiden aiheuttamia mahakipuja hoidetaan ihmisillä ja eläimillä.

Käytettäessä ihmisen lääketieteessä tai eläinlääketieteessä näitä trisyklisiä pyrroleja annetaan 15 lääkkeiden muodossa.

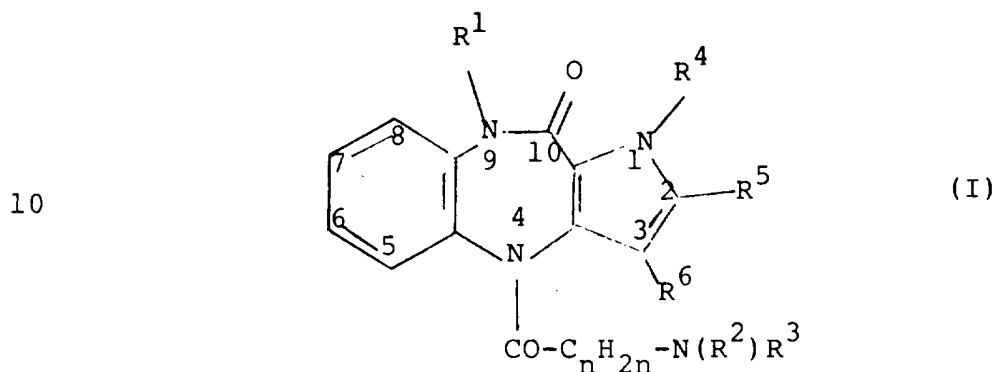
Lääkkeet valmistetaan menetelmin, jotka ovat sinänsä tunnettuja. Lääkkeinä näitä farmakologisesti vaikuttavia yhdisteitä käytetään joko sellaisinaan, 20 tai edullisesti tablettien, rakeiden, kapseleiden, peräpuikkojen, emulsioiden, suspensioiden tai liuosten muodossa yhdessä sopivien farmaseuttisten apuaineiden kanssa.

Ihmisen lääkityksessä päivittäinen suun kautta annettava annos on yleensä väliltä n. 0,3- n. 150, 25 edullisesti 1,5-75, ja erityisesti 3-15 mg/kg kehon painoa.

Jos keksinnön mukaisia farmakologisesti vaikuttavia yhdisteitä ja/tai niiden happoadditiosuoloja käytetään edellä mainittujen sairauksien hoitoon, voivat 30 farmaseuttiset yhdistelmät sisältää myös yhden tai useampia muita farmakologisesti vaikuttavia aineosia muista lääkeaineryhmistä.

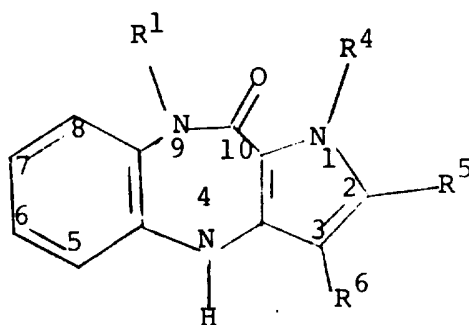
Patenttivaatimus

Menetelmä 1,4,9,10-tetrahydropyrrolo[3,2-b][1,5]-
bentsodiatsepin-10-onien valmistamiseksi, joilla on haa-
vauman vastainen vaikutus ja joiden kaava on (I)



15 jossa R^1 on vety tai alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia,
 R^2 on vety, alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia, tai 3-5
hiiliatomia sisältävä alkenyyli ja
 R^3 on alkyyliiradikaali, joka sisältää 1-4 hiiliatomia ja
joka voi olla substituoitu dialkyyliaminoradikaalilla,
20 jossa on 1-4 hiiliatomia kummassakin alkyyliosassa, tai
alkenyyli, jossa on 3-5 hiiliatomia, tai R^2 ja R^3 muodos-
tavat yhdessä sen typpiä atomin kanssa, johon ne ovat sitou-
tuneet, pyrrolidiini-, piperidiini- tai morfoliiniinirenkään
tai 1-piperatsinyyliiradikaalin, joka voi olla substituoit-
25 tu 4-asemassa metyyli-, etyyli- tai bentsyyli-ryhmällä,
 R^4 , R^5 ja R^6 , jotka voivat olla samoja tai erilaiset,
tarkoittavat vetyä tai alkyyliä, jossa on 1-4 hiiliatomia
ja n on 1 tai 2,
ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi epäorgaa-
30 nisten tai orgaanisten happojen kanssa, t u n n e t t u
siitä, että radikaali $-CO-C_nH_{2n}-N(R^2)R^3$, jossa R^2 , R^3 ja
 n tarkoittavat samaa kuin edellä, liitetään yhdisteeseen,
jonka kaava on II

73432

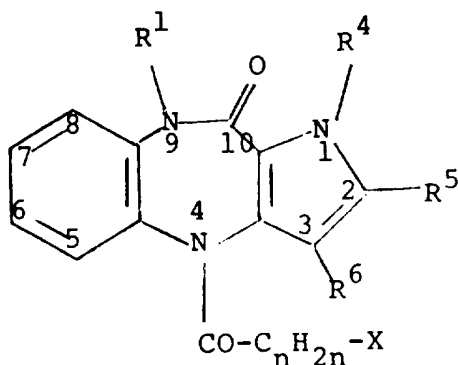


(II)

jossa R^1 , R^4 , R^5 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä,

a) yhdessä vaiheessa saattamalla yhdiste (II) reagoimaan yhdisteen $Z-CO-C_nH_{2n}-N(R^2)R^3$ (III) kanssa, jossa R^2 , R^3 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä ja Z on poistuva ryhmä, tai

b) kahdessa vaiheessa saattamalla yhdiste (II) reagoimaan yhdisteen $Z-CO-C_nH_{2n}-X$ (IV) kanssa, jossa Z on poistuva ryhmä, X on halogeeni ja n tarkoittaa samaa kuin edellä, ja sen jälkeen saattamalla näin saatu välituote, jonka yleinen kaava on (VI):

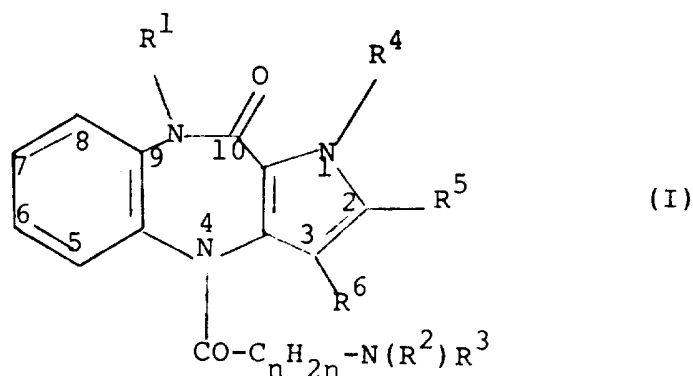


(VI)

reagoimaan amiinin $H-N(R^2)R^3$ (V) kanssa, ja että näin saatu vapaa emäs haluttaessa muutetaan happoadditiosuolaksi tai saatu happoadditiosuola muutetaan vapaaksi emäkseksi.

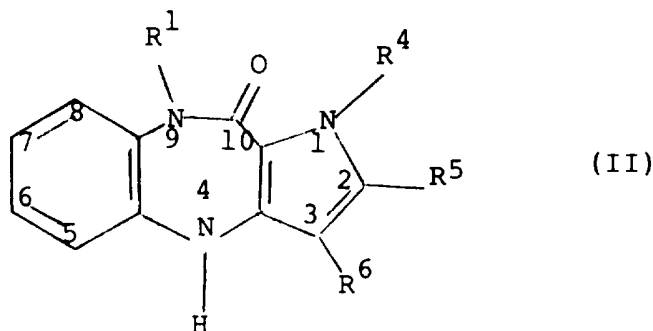
Patentkrav

Förfarande för framställning av 1,4,9,10-tetrahydro-
pyrrolo[3,2-b][1,5]bensodiazepin-10-oner, vilka har anti-
ulcerös verkan och vilka har formeln (I)



vari R^1 är väte eller alkyl med 1-4 kolatomer, R^2 är väte, alkyl med 1-4 kolatomer eller alkenyl med 3-5 kolatomer, och R^3 är en alkylradikal, vilken innehåller 1-4 kolatomer och vilken kan vara substituerad med en dialkylaminoradikal med 1-4 kolatomer i vardera alkyl delen, eller alkenyl med 3-5 kolatomer, eller R^2 och R^3 bildar tillsammans med den kväveatom som de är bunda vid, en pyrrolidin-, piperidin- eller morfolinring eller en 1-piperazinylnradikal, vilken kan vara substituerad i 4-ställningen med en metyl-, etyl- eller bensylgrupp, R^4 , R^5 och R^6 , vilka kan vara lika eller olika, betecknar väte eller alkyl med 1-4 kolatomer och n är 1 eller 2,

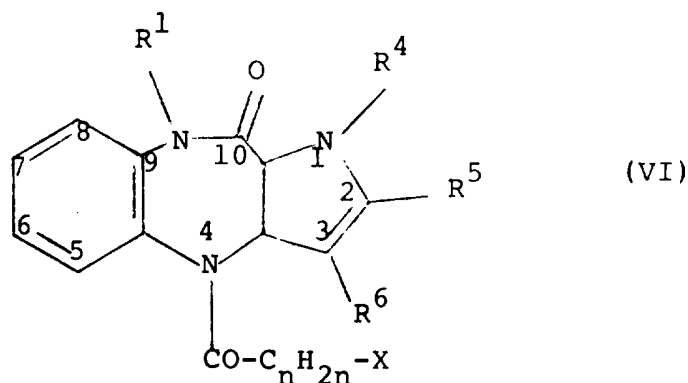
och deras syraadditionssalter med oorganiska eller organiska syror, k ä n n e t e c k n a t därav, att en radikal $-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_2\text{n}-\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^3$, vari R^2 , R^3 och n har ovan angiven betydelse, sammankopplas med en förening med formeln (II)



vari R^1 , R^4 , R^5 och R^6 har ovan angiven betydelse,

a) i ett steg genom att omsätta en förening (II) med en förening $Z-CO-C_nH_{2n}-N(R^2)R^3$ (III), vari R^2 , R^3 och n har ovan angiven betydelse och Z är en avgående grupp,
5 eller

b) i två steg genom att omsätta en förening (II) med en förening $Z-CO-C_nH_{2n}-X$ (IV), vari Z är en avgående grupp, X är halogen och n har ovan angiven betydelse, och därefter genom att omsätta en sålunda erhållen mellan-
10 produkt med den almäna formeln (VI)



20 med en amin $H-N(R^2)R^3$ (V), och att, om så önskas, den sålunda erhållna fria basen omvandlas till ett syraadditions-salt eller det erhållna syraadditionssaltet omvandlas till en fri bas.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 707 270 (C 07 D 487/04).
Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: EP 23707 (C 07 D 487/04).
Suomi-Finland(FI) 49 509, 49 515, 68 835 (C 07 D 487/04),
66 002 (C 07 D 495/04). Ranska-Frankrike(FR) 1 505 795.