



⑪

634 576

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑬ Gesuchsnummer: 2426/77

⑭ Inhaber:
Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt a.M. 80
(DE)

⑮ Anmeldungsdatum: 25.02.1977

⑯ Priorität(en): 26.02.1976 US 661505

⑰ Erfinder:
Richard Charles Effland, Bridgewater/NJ (US)
Larry Davis, Flemington/NJ (US)
Dr. Wolfgang Schaub, Kelkheim/Taunus (DE)

⑲ Patent erteilt: 15.02.1983

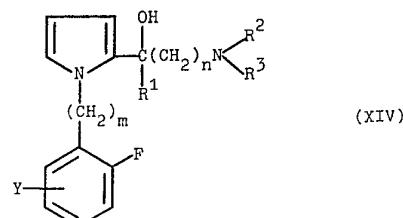
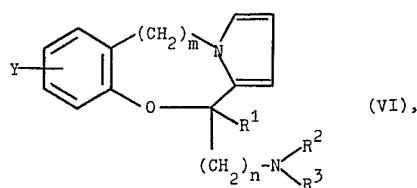
⑳ Patentschrift
veröffentlicht: 15.02.1983

㉑ Vertreter:
Brühwiler & Co., Zürich

㉒ Verfahren zur Herstellung von Aminoalkylpyrrolbenzoxazaalkanen.

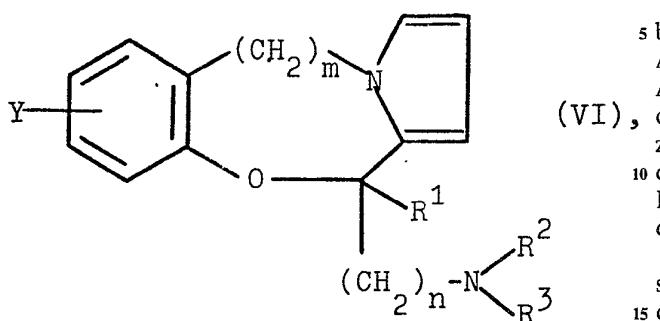
㉓ Neue Verbindungen der Formel VI werden durch Cyclisieren von Verbindungen der Formel XIV hergestellt. Die Symbole in den Formeln haben die im Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen.

Die Verbindungen der Formel VI und ihre sauren Additionsalze haben analgetische, sedative und krampflösende Wirkung.

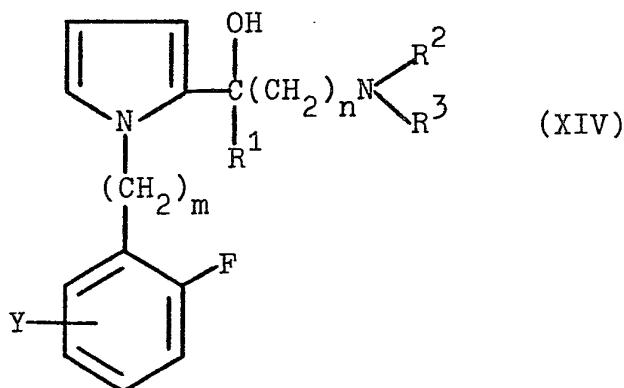


PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel VI



worin Y Wasserstoff, Halogen, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Trifluormethyl, Nitro oder Amino ist; R¹ ist Wasserstoff oder niederes Alkyl; R² ist Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Phenyl, Cycloalkyl mit 3 bis 6 C-Atomen, Phenylalkyl der Formel C₆H₅(CH₂)_m- oder Cycloalkylalkyl mit 4 bis 7 C-Atomen oder eine Gruppe -COR⁴, worin R⁴ Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Phenyl, Benzyl, Phenäthyl, Cycloalkyl mit 3 bis 6 C-Atomen, Cycloalkylalkyl mit 4 bis 6 C-Atomen, Phenoxy oder niederes Alkoxy ist; R³ ist Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Phenyl, Cycloalkyl mit 3 bis 6 C-Atomen, Phenylalkyl der Formel C₆H₅(CH₂)_m- oder Cycloalkylalkyl mit 4 bis 7 C-Atomen; m ist die Zahl 1 oder 2 und n ist die Zahl 1, 2 oder 3 oder eines ihrer physiologisch verträglichen sauren Additionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel XIV



cyclisiert.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel VI, worin Y, R¹, R³, m und n die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben und R² die Gruppe -COR⁴ mit R⁴ = C₁-C₄-Alkoxy oder Phenoxy darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel VI, worin R² weder -COR⁴ noch Wasserstoff darstellt, mit einem Chlorameisensäurealkyl- oder -phenylester umsetzt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel VI, worin Y, R¹, R³, m und n die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben und R² die Gruppe -COR⁴ darstellt, wobei R⁴ die im Anspruch 1 genannten Bedeutungen ausser niederem Alkoxy oder Phenoxy hat, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel VI, worin R² Wasserstoff ist, mit einer Verbindung der Formel R⁴COX, worin R⁴ C₁-C₄-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenäthyl, C₄-C₆-Cycloalkylalkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl und X Brom, Fluor oder Chlor darstellt, umsetzt.

4. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel VI, worin Y, R¹, R³, m und n die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben und R² Wasser-

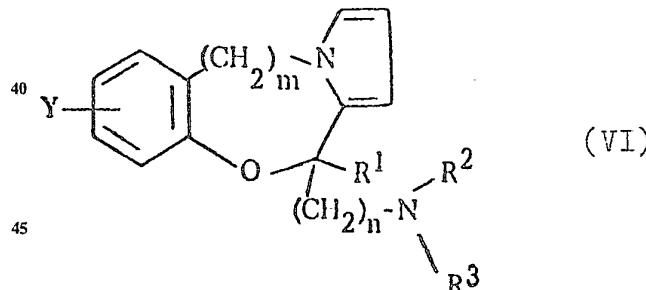
stoff bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel VI, worin R² die Gruppe O-COR⁴ mit R⁴ = C₁-C₄-Alkoxy oder Phenoxy darstellt, hydrolysiert.

5. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel VI, worin Y, R¹, R³, m und n die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben und R² C₂-C₅-Alkyl, Phenalkyl der Formel C₆H₅(CH₂)_n, C₄-C₆-Cycloalkyl oder C₅-C₇-Cycloalkylalkyl bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel VI, worin R² die Gruppe -COR⁴ mit R⁴ = C₁-C₄-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenäthyl, C₄-C₆-Cycloalkylalkyl oder C₃-C₅-Cycloalkyl darstellt, reduziert.

6. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung eines physiologisch verträglichen sauren Additionssalzes einer Verbindung der Formel VI, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel VI mit einer physiologisch verträglichen Säure umsetzt.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Aminoalkylpyrrolobenzoxazaaalkane und ihre sauren Additionssalze, die Analgetica darstellen. Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen sind weiterhin geeignet als Sedative und Krampflöser. Es werden auch neue Zwischenprodukte beschrieben, die vorteilhaft bei der Herstellung von erfindungsgemässen Verbindungen Verwendung finden.

Unseres Wissens sind die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen bisher nicht beschrieben oder vorgeschlagen worden. Die hier beschriebenen Verbindungen stellen neue tricyclische Ringstrukturen dar und besitzen eine beachtliche pharmakologische Wirkung als Analgetica, Krampflöser und Sedative. Erfindungsgemäss werden Verbindungen entsprechend der Formel VI



worin Y Wasserstoff, Halogen, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Trifluormethyl, Nitro oder Amino ist; R¹ ist Wasserstoff oder niederes Alkyl; R² ist Wasserstoff, Alkyl mit 1-5 C-Atomen, Phenyl, Cycloalkyl mit 3-6 C-Atomen, Phenylalkyl der Formel C₆H₅(CH₂)_m- oder Cycloalkylalkyl mit 4-7 C-Atomen oder eine Gruppe -COR⁴, worin R⁴ Alkyl mit 1-4 C-Atomen, Phenyl, Benzyl, Phenäthyl, Cycloalkyl mit 3-6 C-Atomen, Cycloalkylalkyl mit 4-6 C-Atomen, Phenoxy oder niederes Alkoxy ist; R³ ist Alkyl mit 1-5 C-Atomen, Phenyl, Cycloalkyl mit 3-6 C-Atomen, Phenylalkyl der Formel C₆H₅(CH₂)_m- oder Cyclalkylalkyl mit 4-7 C-Atomen; m ist die Zahl 1 oder 2 und n ist die Zahl 1, 2 oder 3; und die sauren Additionssalze hiervon. Bei den obigen Definitionen bedeutet Halogen Chlor, Jod, Fluor und Brom; niederes Alkyl und niederes Alkoxy bedeuten Reste mit 1 bis 4 C-Atomen und Alkyl bedeutet lineare und verzweigte Kohlenwasserstoffe.

Bevorzugt sind solche Verbindungen, worin m gleich 1 ist. Gleichfalls bevorzugt werden Verbindungen, worin R¹ gleich Wasserstoff ist.

Geeignete Säuren zur Herstellung der sauren Additionsalze schliessen anorganische Säuren ein wie z.B. Salz-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Salpeter-, Phosphor- und Perchlorsäure, ebenso organische Säuren wie z.B. Wein-, Zitronen-, Essig-, Bernstein-, Malein-, Fumar- und Oxalsäure.

Die Verbindungen der Formel VI werden durch Cyclisierung einer Verbindung der Formel XIV hergestellt.

Die Verbindungen der Formel XIV können nach verschiedenen Herstellungsmethoden erhalten werden, die untenstehend skizziert und im beigefügten Fliessbild graphisch erläutert sind. Ausgenommen speziell vermerkte Ausnahmen entsprechen n, m, R¹, R², R³, R⁴ und Y, soweit sie untenstehend oder im Fliessbild erwähnt sind, den obigen Definitionen, und X ist Chlor oder Brom.

Verfahrensmethode A

1. Ein Orthofluorphenylalkylamin (I) wird mit 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran zu einem Orthofluorphenylalkyl-pyrrol (II), umgesetzt.

Verbindungen der Formel (I), worin m gleich 1 ist, kann man erhalten durch Bromierung eines 2-Fluortoluols zu einem 2-Fluorbenzylbromid, durch Reaktion des 2-Fluorbenzylbromids mit Kalium-Phthalimid nach einer Gabriel-Synthese, um ein entsprechendes N-Benzyl-Phthalimid zu bilden und durch Abspaltung des Phthalimids durch thermische Addition von Hydrazin, um ein 2-Fluorbenzylamin der Formel (I) zu bilden.

Verbindungen der Formel (I), worin m gleich 2 ist, kann man erhalten durch Chlorierung eines 2-Fluortoluols zu einem 2-Fluorbenzylchlorid, durch Reaktion des Benzylchlorids mit Natriumcyanid, zu einem entsprechenden Benzylcyanid und durch Reduktion des Cyano-Restes mit Diboran zu einem 2-Fluorphenäthylamin der Formel (I).

2. Man lässt ein Orthofluorphenylalkylpyrrol mit einem halogenierten Acetonitril wie z.B. Chloracetonitril, gegebenenfalls in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels, das unter den Reaktionsbedingungen inert ist, reagieren und sättigt bei einer niederen Temperatur, vorzugweise bei 0–5°C die Reaktionslösung mit Wasserstoffchlorid-Gas, um ein entsprechendes Ketimin zu erhalten, zu dem entsprechenden Haloketon (III) hydrolysiert wird. Ein bevorzugtes organisches Lösungsmittel zur Durchführung der Reaktion ist Äther.

3. Man stellt ein Pyrrylaminoketon (IV) her durch die Reaktion eines Haloketons mit einem mono- oder di-substituierten Amin nach der von Teotino et al. in US-Patent 3 706 750 beschriebenen Methode.

4. Ein solches Pyrrylaminoketon wird reduziert zu seinem entsprechenden Pyrrylaminoäthanol (V) nach einer dem Stand der Technik bekannten Methode, wie z.B. nach der von Teotino et al. in US-Patent 3 539 589 beschriebenen Methode. Eine bevorzugte Verfahrensmethode verwendet Borhydrid als Reduziermittel und sieht die Durchführung der Reduktion in Isopropyl-Alkohol bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis zum Rückflusspunkt der Reaktionslösung vor.

5. Das Cyclisieren eines Pyrrylaminoäthans ergibt eine tricyclische Verbindung (VI), worin R¹ Wasserstoff und n gleich 1 ist. Eine bevorzugte Verfahrensmethode verwendet Natriumhydrid in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels, wie z.B. trockenes Benzol oder Dimethylformamid.

Verfahrensmethode B

1. Ein Pyrrylaminoketon (IV) wird mit einem Grignard-Reagenz der Formel R¹MgX unter dem Stand der Technik bekannten Bedingungen zur Reaktion gebracht, die Reak-

tionsmischung wird dann mit Eiswasser hydrolysiert, was zu einem entsprechenden Pyrrylaminoalkanol (VII) führt, worin R¹ gleich Alkyl ist. Bevorzugte Bedingungen nach Grignard setzen als Reaktionsmedium siedenden Äther ein.

5 2. Ein Pyrrylaminoalkanol wird entsprechend der in Methode A, Schritt 5, beschriebenen Verfahrensweise behandelt, woraus sich eine entsprechende Verbindung (VI) ergibt, worin R¹ gleich Alkyl mit n gleich 1 ist.

10 Verfahrensmethode C

1. Durch eine dem Stand der Technik bekannte Verfahrensmethode stellt man einen Aldehyd (VIII) her aus einem Orthofluorphenylalkylpyrrol. Eine dieser Methoden ist die Vilsmeier-Haack-Reaktion, die in Berichte 60, 119 (1927) beschrieben wird.

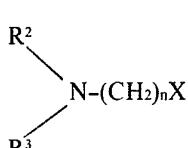
2. Der Aldehyd wird nach einer dem Stand der Technik bekannten Methode zur Reaktion gebracht mit einem Grignard-Reagens der Formel (R²) (R³)N(CH₂)₃MgX, worin R₂ nicht Wasserstoff ist, was zu einem entsprechenden Pyrrylaminobutanol (IX) führt. Eine bevorzugte Verfahrensweise ist die Durchführung der Reaktion in einem aus Äther und Benzol kombinierten Lösungsmittel bei einer Temperatur von 45°C.

3. Das Pyrrylaminobutanol wird entsprechend der in 25 Methode A, Schritt 5, beschriebenen Verfahrensweise behandelt, um eine entsprechende tricyclische Verbindung (VI) zu bilden, worin R² nicht gleich Wasserstoff, und worin n gleich 3 ist.

30 Verfahrensmethode D

1. Man setzt einem Aldehyd (VIII), gegebenenfalls in einem organischen Lösungsmittel wie z.B. Chloroform, mit 1,3-Propandithiol, vorzugsweise bei etwa Raumtemperatur zu einem Dithian (X) um. Die Ausbeute und Reinheit des 35 Dithians werden verbessert durch den Zusatz von Chlorwasserstoff-Gas zu der Reaktionsmischung bei einer Temperatur von –15°C.

2. Man bringt das Dithian zur Reaktion mit n-Butyllithium, vorzugsweise in einem organischen Lösungsmittel wie z.B. Tetrahydrofuran gelöst, und bei einer Temperatur zwischen etwa –80 und –20°C. Man hält die Reaktionsmischung auf einer Temperatur von zwischen –80 und –20°C, während ein di-substituiertes Aminoalkyl-Halogenid der Formel



worin R² nicht Wasserstoff ist, und worin n gleich 2 oder 3 ist, zugesetzt wird und lässt die Reaktion bei einer Temperatur von etwa –20°C bis Raumtemperatur zu einem Pyrrylaminodithian (XI) ablaufen.

3. Ein Pyrrylaminodithian (XI) wird umgesetzt, vorzugsweise mit Quecksilber(II)-Chlorid und Acetonitril in Gegenwart eines Säurebinders wie z.B. Calciumcarbonat und 60 Wasser, zu einem entsprechenden Pyrrylpiperazinketon (XII).

4. Ein Pyrrylaminoketon (XII) wird durch das in Methode A, Schritt 4, beschriebene Verfahren reduziert zu einem Pyrrylaminoalkanol (XIII), worin R² nicht Wasserstoff ist, und 65 worin n gleich 2 oder 3 ist, das seinerseits nach dem oben in Methode A, Schritt 5, beschriebenen Verfahren behandelt wird, wobei sich eine entsprechende tricyclische Verbindung (VI) ergibt, worin R² Alkyl und n gleich 2 oder 3 ist.

Verfahrensmethode E

1. Ein Pyrrylaminoketon (XII) wird nach dem oben in Methode A, Schritt 1, beschriebenen Verfahren behandelt und führt zu einem entsprechenden Pyrrylaminoalkanol (XIV), worin R¹ gleich Alkyl und n gleich 2 oder 3 ist.

2. Ein Pyrrylaminoalkanol wie oben wird nach dem vorschrifteten Verfahren laut Methode A, Schritt 5, behandelt, woraus sich eine entsprechende tricyclische Verbindung (VI) ergibt, in der R¹ gleich Alkyl und n gleich 2 oder 3 ist.

Verbindungen der Formel VI können nach den nachfolgenden Verfahren in andere Verbindungen der gleichen allgemeinen Formel übergeführt werden:

Verfahrensmethode F

1. Eine tricyclische Verbindung, worin R² nicht gleich Wasserstoff ist, kann in bekannter Weise zur Reaktion gebracht werden mit einem substituierten Chloroformat, um eine entsprechende Phenoxy- oder Alkoxy-Carbonyl-Verbindung (XV) zu bilden, ein neues Zwischenprodukt, worin Z gleich Phenyl oder Alkyl ist. Eine dieser Methoden setzt Benzol als Lösungsmittel ein und führt die Reaktion bei Raumtemperatur durch. Gegebenenfalls kann ein Säurebinder wie z.B. Natriumbicarbonat der Reaktionsmischung zugesetzt werden, um jeglichen Chlorwasserstoff zu entfernen.

2. Die obige Carbonyl-Verbindung kann hydrolysiert, vorzugsweise mit einer starken anorganischen Base wie z.B. Kaliumhydroxid, in einem Lösungsmittel wie n-Propanol, zu einer mono-substituierten Amino-Verbindung (XVI) hydrolysiert werden.

Verfahrensmethode G

1. Eine erfindungsgemäße tricyclische Verbindung (VI oder XVI), worin R² gleich Wasserstoff ist, kann mit einem Säurehalogenid der Formel R⁴COX, worin R⁴ gleich Alkyl, Phenyl, Phenylalkyl, substituiertes Phenylalkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl ist, und worin X gleich Brom, Fluor oder Chlor ist, behandelt werden, um ein entsprechendes Säureamid (XVII) zu erhalten.

2. Ein solches Säureamid kann in bekannter Weise reduziert werden mit einem Reagens wie z.B. Lithium-Aluminium-Hydrid und ergibt dann eine entsprechende tricyclische Verbindung (XVIII), worin R² gleich Alkyl, Phenylalkyl oder Cycloalkylalkyl ist.

Die erfindungsgemäße hergestellten Verbindungen sind geeignet als Analgetica aufgrund ihrer Fähigkeit, Schmerzen bei Säugetieren zu lindern. Die analgetische Wirkung von Verbindungen der Formel VI wird unter Beweis gestellt durch den mit Phenyl-2-Chinon ausgelösten Schmerzkramptest an Mäusen, ein Standard-Test für Analgetica [Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 95, 729 (1957)]. So wird z.B. eine etwa 50%ige Verhinderung von Schmerzkrämpfen erreicht durch eine subkutane Dosis von 0,78 mg/kg Körpergewicht von 4-(Äthylaminomethyl)-4H,1OH-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzoxazepin. Ähnlich wirkungsvoll sind oral verabreichte Dosen von etwa 3,2 mg/kg Körpergewicht, 8,0 mg/kg Körpergewicht und weniger als 10,0 mg/kg Körpergewicht von 4-(dimethylaminomethyl)-4H-, 1OH-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzoxazepin, 4-(methylaminomethyl)-4H, 1OH-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzoxazepin bzw. 4-(diäthylaminomethyl)-4H, 1OH-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzoxazepin-hydrochlorid. Zum Vergleich bewirken Aspirin und Propoxyphen-hydrochlorid – bekannte Analgetica – eine 34%- und 50%-ige Verhinderung von Schmerzkrämpfen mit Dosen von 60 bzw. 28 mg/kg Körpergewicht. Diese Ergebnisse beweisen, dass die tricyclischen Verbindungen der Formel VI für die Schmerzlinderung bei Säugetieren geeignet sind, sofern sie in Mengen von etwa

0,1 bis etwa 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag verabreicht werden.

Die Verbindungen der Formel VI sind außerdem geeignet als Sedative dank ihrer beruhigenden Wirkung auf das Zentrale Nervensystem bei Säugetieren. Diese Wirkung wird durch das Mausbeobachtungs-Verfahren demonstriert, einem Standardtest für Beruhigungsmittel für das Zentrale Nervensystem [(Psychopharmacologia, 9, 259 (1966)]. Die Mindestdosis (MED), bei der 4-(Äthylaminomethyl)-4H, 1OH-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzoxazepin und 4-(Diäthylaminomethyl)-4H, 1OH-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzoxazepin-hydrochloride deutliche Wirkung auf das Verhalten und die Reflex-Unterdrückung, kombiniert mit einer Muskelentspannung, ausüben, ist 10 mg/kg Körpergewicht. Diese Ergebnisse belegen, dass die Verbindungen der Formel VI für Säugetiere geeignete Sedative sind, sofern sie in Mengen von etwa 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht als Tagesdosis verabreicht werden.

Die Verbindungen der Formel VI sind weiterhin geeignet als Spasmolytika bei Säugetieren, wie nach der Methode von Woodbury, L.A. and Davenport, V.D. in Arch. Int. Pharmacodynam., Vol. 92, (1952) Seiten 97–107 nachgewiesen wurde. Beispielsweise bieten intraperitoneale Dosen von 25 mg/kg Körpergewicht 4-(Äthylaminomethyl)-4H, 1OH-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzoxazepin, von 18 mg/kg Körpergewicht 4-(Diäthylaminomethyl)-4H, 1OH-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzoxazepin-hydrochlorid und von 36 mg/kg Körpergewicht 4-(Methylaminomethyl)-4H, 1OH-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzoxazepin einen 67%, 50%- und 50%-igen Schutz gegen die Wirkung eines supra-maximalen Elektro-Schocks. Diese Angaben erläutern die Brauchbarkeit der Verbindungen der Formel VI für die Behandlung von Krämpfen bei Säugetieren, sofern sie in Mengen von etwa 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht als Tagesdosis verabreicht werden.

Weitere Beispiele von erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen sind:

4-(cyclohexylaminomethyl)-4H, 1OH-pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzoxazepin,
 4-methoxy-4-(diäthylaminomethyl)-4H, 1OH-pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzoxazepin,
 7-äthyl-4-(isopropylaminomethyl)-4H, 1OH-pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzoxazepin,
 10, 11-dihydro-6-methyl-4-(dimethylaminoäthyl)-4H, 1OH-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzoxazozin,
 4-butyl-4-(diäthylaminopropyl)-4H, 1OH-pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzoxazepin,
 4-(diphenylaminoäthyl)-4H, 1OH-pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzoxazepin,
 4-(dimethylaminopropyl)-9-trifluoromethyl-4H, 1OH-pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzoxazepin,
 10, 11-dihydro-4-äthyl-4-(isopropylaminopropyl)-4H-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzoxazozin,
 4-(dimethylaminoäthyl)-6-nitro-4H, 1OH-pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzoxazepin,
 7-amino-4-(cyclopropylmethylaminoäthyl)-4H, 1OH-pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzoxazepin und
 4-(benzylaminopropyl)-4H, 1OH-pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzoxazepin.

Wirksame Mengen der erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen können einem Patienten auf verschiedene Weise verabreicht werden, z.B. oral als Kapseln oder Tabletten, parenteral in Form von sterilen Lösungen oder Suspensionen und in einigen Fällen intravenös in Form von sterilen Lösungen. Die Endprodukte in Form von freien Säuren, die an sich schon wirksam sind, können aus Gründen der Stabilität, Kristallisierungsneigung, erhöhter Löslichkeit u.ä. in

Form ihrer pharmazeutisch verträglichen Additionssalze formuliert und verabreicht werden.

Die wirksamen Verbindungen der Formel VI können oral verabreicht werden z.B. mit einem inertem Verdünnungsmittel oder mit einem essbaren Träger, oder als Gelatinkapseln, oder zu Tabletten verpresst. Die wirksamen Verbindungen der Formel VI können für die orale therapeutische Anwendung in Bindemittel bzw. Trägerstoffe eingearbeitet werden und in Form von Tabletten, Pastillen, Kapseln, Elixiern, Suspensionen, Syrups, Oblaten, Kaugummis u.ä. zur Anwendung kommen. Diese Zubereitungen sollten mindestens 0,5% an wirksamer Verbindung enthalten, können aber variiert werden je nach der besonderen Anwendungsform und können durchaus zwischen 4% und ca. 70% des Einheitsgewichts betragen. Die Menge an wirksamer Verbindung in solchen Zubereitungen wird so abgestimmt, dass eine geeignete Dosis erhalten wird. Bevorzugte Zubereitungen und Präparate werden so hergestellt, dass eine oral zu verabreichende Dosierungseinheits-Form zwischen 1 und 300 Milligramm an aktiver Verbindung enthält.

Die Tabletten, Pillen, Kapseln, Pastillen u.ä. können auch die folgenden Bestandteile enthalten: ein Bindemittel, wie z.B. mikrokristalline Cellulose, Tragant-Gummi oder Gelatine; einen Binde- bzw. Trägerstoff wie z.B. Stärke oder Laktose, ein Sprengmittel wie z.B. Algin-Säure, Mais-Stärke u.ä., ein Schmiermittel wie z.B. Magnesiumstearat oder Sterotex, ein Gleitmittel wie z.B. kolloides Siliciumdioxyd; ferner kann man einen Süßstoff wie z.B. Sucrose oder Saccharin zusetzen oder einen Geschmacksstoff wie z.B. Pfefferminz, Methylsalicylat oder Orange. Wenn die Dosierungseinheit eine Kapsel ist, kann sie zusätzlich zu den oben erwähnten Stoffen einen flüssigen Träger wie z.B. Fett-Öle enthalten. Andere Formen der Dosierungs-Einheiten können verschiedene andere Materialien enthalten, die die physikalische Form der Dosierungseinheiten verändern, wie z.B. Überzüge. Tabletten oder Pillen können so mit Zucker, Schellack oder andern enterischen Überzugsmitteln umkleidet werden. Ein Sirup kann zusätzlich zu den Wirkstoffen Sucrose als Süßstoff und bestimmte Konservierungsmittel, Farbstoffe und Färbemittel sowie Geschmacksstoffe enthalten. Die Stoffe, die zur Herstellung dieser verschiedenen Zubereitungen Verwendung finden, sollten pharmazeutisch rein und in den verwendeten Mengen ungiftig sein.

Für eine parenterale therapeutische Anwendung können die Wirkstoffe in eine Lösung oder Suspension eingearbeitet werden. Diese Zubereitungen sollten mindestens 0,1% an Wirkstoff enthalten, können aber bis zu zwischen 0,5 und etwa 30 Gew.-% variiert werden. Der Anteil an Wirkstoff in solchen Zubereitungen wird so gehalten, dass man eine geeignete Dosierung erhält. Bevorzugte Zubereitungen und Präparate werden so hergestellt, dass eine parenteral zu verabreichende Dosierungseinheit zwischen 0,5 und 100 mg an Wirkstoff enthält.

Die Lösungen oder Suspensionen können auch die folgenden Komponenten enthalten: ein steriles Verdünnungsmittel wie z.B. Wasser für Injektionen, salzhaltige Lösungen, fixierte Öle, Polyäthylen-Glykole, Glyzerin, Propylen-Glykol oder andere synthetische Lösungsmittel, Bakterizide wie z.B. Benzylalkohole oder Methylparabens, Antioxydantien wie z.B. Ascorbin-Säure oder Natriumbisulfit, chelatbildende Mittel wie z.B. Äthylendiamintetraessig-Säure, Puffer wie z.B. Acetate, Citrate oder Phosphate und Hilfsmittel zur Einstellung der Tonizität wie z.B. Natriumchlorid oder Dextrose. Die parenteral zu verabreichende Zubereitung kann in Ampullen, Einwegspritzen oder Mehrfachdosen aus Glas oder Plastikfläschchen eingearbeitet werden.

Die vorliegende Erfindung wird weiter erläutert durch die folgenden Beispiele:

Beispiel 1

- a) Eine Lösung von 40 g 1-(o-fluorobenzyl)pyrrol und 17,2 g Chloracetonitril in 200 ml wasserfreiem Äther wird bei einer Temperatur von zwischen 0 und -5°C mit Chlorwas-
serstoffgas gesättigt. Die Lösung wird dann gerührt bis zur Bildung eines schweren weissen «Kuchens». Man bricht diesen Kuchen auf und lässt ihn 1 Stunde lang bei Raumtemperatur stehen. Der weiße Feststoff wird abfiltriert, mit Äther gewaschen und getrocknet, dann in Wasser hydrolysiert und mit Äther extrahiert. Nach Konzentration des Äther-Extraktes bleiben weisse Kristalle zurück, Schmelzpunkt 76-78°C, die 2-Chloracetyl-1-(o-fluorbenzyl)pyrrol sind. Die analoge Behandlung von o-Fluorphenäthyl-pyrrol ergibt 2-Chloracetyl-1-(o-fluorphenäthyl)pyrrol.
- b) Gasförmiges Äthylamin wird in eine Lösung von 57,3 g 2-Chloracetyl-1-(o-fluorbenzyl)pyrrol und 23,0 g Triäthylamin in 400 ml Methanol während einer Zeit von 7 Stunden eingeleitet. Das Methanol wird abgedampft. Es bleibt ein orange gefärbter halbfester Stoff zurück, der mit Wasser gewaschen und mit Äther extrahiert wird. Die kombinierten Äther-Extrakte werden mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Äther wird entfernt, worauf ein orangefarbenes Öl zurückbleibt, das mit Chlorwasserstoff in Äther behandelt wird, um ein kristallines Hydrochlorid zu bilden.
- Das Salz wird aus einer Äthylacetat-Methylo-Mischung umkristallisiert und gibt weisse Kristalle, Schmelzpunkt 178-179°C, von 1-(o-Fluorbenzyl)-2-[(äthylamino)-acetyl]pyrrol-hydrochlorid. Die analoge Behandlung von 2-Chloracetyl-1-(o-fluorphenäthyl)pyrrol ergibt 1-(o-Fluorphenäthyl)-2-[(äthylamino)-acetyl]pyrrol-hydrochlorid.
- c) Eine Lösung von 31,6 g 1-(o-Fluorbenzyl)-2-[(äthylamino)-acetyl]pyrrol, die freie Base aus Schritt b, in 200 ml Isopropylalkohol wird einer Suspension von 9,2 g Natrium-Borhydrid in 200 ml Isopropylalkohol bei Raumtemperatur zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird die Mischung 24 Stunden lang am Rückfluss gekocht und der Isopropylalkohol im Vakuum entfernt. Zurück bleibt ein halbfester Stoff. Dieser wird 30 Minuten lang mit Wasser behandelt, das Produkt mit Äther extrahiert, der Äther-Extrakt getrocknet und konzentriert. Zurück bleibt ein kristalliner Feststoff, der aus einer Hexan-Aceton-Mischung umkristallisiert wird und weisse Kristalle, Schmelzpunkt 108-110°C, von 1-[1-(o-Fluorbenzyl)-2-pyrryl]-2-(äthylamino)-Äthan ergibt. Aus der analogen Reduktion und Aufarbeitung der freien Base von 1-(o-Fluorphenäthyl)-2-(äthylamino)-acetylpyrrol-hydrochlorid ergibt sich 1-[1-Fluorphenäthyl]-2-pyrryl]-2-(äthylamino)-Äthan.
- d) Eine Mischung von 14,5 g 1-[1-(o-Fluorbenzyl)-2-pyrryl]-2-(äthylamino)-äthan und 2,7 g eines 57%igen Natrium-Hydrids in 200 ml Dimethylformamid wird 6 Stunden lang unter einer Stickstoffatmosphäre bei 70°C gerührt. Die so erhaltene dunkelbraune Lösung wird in 2,5 l Eiswasser eingegeben und mit 5 ml Ammoniumchlorid-Lösung behandelt. Man lässt die Mischung 20 Stunden lang stehen. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und vier Mal aus Hexan umkristallisiert, was 4-(Äthylamino-methyl)-4H,1OH-pyrrol[2,1-c][1,4]-Benzoxazepin, Schmelzpunkt 60-61,5°C ergibt.
- Analyse für C₁₅H₁₈N₂O:

Ber.: C 74,35%	H 7,49%	N 11,56%
Gef.: C 74,21%	H 7,54%	N 11,55%
- Die in analoger Weise durchgeführte Kondensation und Aufarbeitung von 1-[1-(o-Fluorphenäthyl)-2-pyrryl]-2-(äthylamino)-Äthan ergibt 10,11-Dihydro-4-(äthylamino-methyl)-4H-pyrrol [2,1-c][1,4]-benzoxazepin.

Beispiel 2

a) Methylamingas wird in eine Lösung von 22,7 g 2-Chloracetyl-1-(o-fluorbenzyl)-Pyrrol nach Beispiel 1a und 9,1 g Triäthylamin in 140 ml Methanol über einem Zeitraum von 8 Stunden eingeleitet. Die Lösung wird bis zum Ende der Reaktion am Rückfluss gekocht und dann 14 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Methanol wird abgedampft. Zurück bleibt ein orange-farbener halbfester Stoff, der mit Wasser behandelt und mit Methylenechlorid extrahiert wird. Der Extrakt wird getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Zurück bleibt ein orange-farbenes Öl, das mit ätherischem Chlorwasserstoff angesäuert wird. Man erhält so ein kristallines Hydrochlorid. Das Salz wird aus einer Äthylacetat-Methanol-Mischung umkristallisiert und ergibt hellbraun gefärbte Kristalle von 1-(o-Fluorbenzyl)-2-[(2-methylamino)acetyl]pyrrol-hydrochlorid, Schmelzpunkt 185–186°C.

b) Eine Lösung von 6,4 g 1-(o-Fluorbenzyl)-2-[2-methylamino)-acetyl]Pyrrol, die freie Base aus a, in 70 ml Isopropyl-Alkohol wird zu einer Suspension von 2,0 g Natriumborhydrid in 70 ml Isopropyl-Alkohol bei Raumtemperatur getropft. Die so entstandene Mischung wird 24 Stunden lang am Rückfluss gekocht und der Isopropyl-Alkohol unter Vakuum entfernt. Zurück bleibt ein halbfester Stoff. Dieser wird 30 Minuten lang mit Wasser behandelt und mit Äther extrahiert. Der Äther-Extrakt wird getrocknet und der Äther entfernt. Zurück bleibt ein kristalliner Feststoff, der aus einer Hexan-Aceton-Mischung umkristallisiert wird und 1-[1-(o-Fluorbenzyl)-2-pyrryl]-2-(methylamino)-Äthan ergibt.

c) Zu einer unter Stickstoff gerührten Lösung von 3,1 g 1-[1-(o-Fluorbenzyl)-2-pyrryl]-2-(methylamino)-Äthan in 40 ml Dimethylformamid wird bei Raumtemperatur in Portionen 0,74 g eines 57%igen Natriumhydrids gegeben. Die Reaktionsmischung wird unter Röhren langsam erhitzt, bis eine Temperatur von 70°C erreicht ist. Bei dieser Temperatur wird 5 Stunden weitergerührt. Man lässt die Mischung auf Raumtemperatur abkühlen, giesst sie in Eiswasser und erhält nach Röhren und Reiben ein kristallines Produkt. Das Produkt wird filtriert, mit Wasser gewaschen, einer Chromatographie auf Silicagel unterworfen, mit Chlороform und dann mit einer Chloroform-Äthan-Mischung eluiert, woraus Kristalle erhalten werden. Die Kristalle werden vereinigt und aus Hexan umkristallisiert. Man erhält weisse Kristalle von 4-(Methylaminomethyl)-4H,1OH-pyrrol[2,1-c][1,4]-benzoxazepin, Schmelzpunkt 78–79°C.

Analyse für C₁₄H₁₆N₂O:

Ber.: C 73,66% H 7,07% N 12,27%
Gef.: C 73,84% H 7,12% N 12,32%

Beispiel 3

a) Dimethylamingas wird bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 8 Stunden in eine Lösung von 2-Chloracetyl-1-(o-fluorbenzyl)-Pyrrol lt. Beispiel 1a und 10,1 g Triäthylamin in 100 ml Methanol eingeleitet. Die Reaktionslösung wird 14 Stunden lang gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt. Zurück bleibt ein orangefarbener Halbfeststoff, der mit Wasser behandelt und in Methylenechlorid aufgenommen wird. Der Extrakt wird getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Zurück bleibt ein orangefarbenes Öl. Das Öl wird mit ätherischer Salzsäure angesäuert, um zu einem kristallinen Hydrochlorid zu gelangen, das aus einer Äthylacetat-Methanol-Mischung umkristallisiert wird, wobei weisse 1-(o-Fluorbenzyl)-2-(dimethylaminoacetyl)-Pyrrol-hydrochlorid-Kristalle, Schmelzpunkt 194–195°C erhalten werden.

b) Die Reduktion und Aufarbeitung von 1-(o-Fluorbenzyl)-2-(dimethylaminoacetyl)-Pyrrol, der freie Base von a, nach dem Verfahren von Beispiel 2b ergibt 1-[1-(o-Fluor-

benzyl)-2-pyrryl]-2-(dimethylamino)-Äthan als Öl. Das Öl wird destilliert, um das Produkt als farbloses Öl zu erhalten, Kochpunkt 146°C/0,3 mm.

c) Eine Lösung von 9,6 g 1-[1-(o-Fluorbenzyl)-2-pyrryl]-2-(dimethylamino)-Äthan in 60 ml Dimethylformamid wird nach und nach unter Stickstoff in eine gerührte Suspension von 1,84 g eines 57%igen Natriumhydrids in Dimethylformamid eingebracht. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gehalten. Die Temperatur wird anschliessend langsam auf 70°C unter Röhren erhöht und bei dieser Temperatur 4 Stunden lang nachgerührt. Man lässt die Mischung auf Raumtemperatur abkühlen und giesst sie in Eiswasser. Beim Reiben entstehen Kristalle, die abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Petroleum-Äther umkristallisiert werden. Zurück bleibt ein weißer Feststoff von 4-(Dimethylaminomethyl)-4H,1OH-Pyrrol[2,1-c][1,2]-Benzoxazepin (Schmelzpunkt 59–60,5°C).

Analyse für C₁₅H₁₈N₂O:

Ber.: C 74,35% H 7,49% N 11,56%
Gef.: C 74,18% H 7,65% N 11,49%

Beispiel 4

a) Eine Mischung von 18,9 g 2-Chloracetyl-1-(o-fluorbenzyl)-Pyrrol nach Beispiel 1a und 22,0 g Diäthylamin in 65 ml Methanol wird bei Raumtemperatur 24 Stunden lang gerührt. Das Methanol wird im Vakuum abgedampft. Zurück bleibt ein dunkler halbfester Stoff, der in verdünnter Salzsäure aufgenommen und mit Äther gewaschen wird. Die wässrige Phase wird mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung basisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Äther-Extrakt wird mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Holzkohle behandelt und getrocknet. Der Äther wird entfernt. Zurück bleibt ein rötliches Öl, aus welchem bei Destillation ein hellgelbes Öl erhalten wird (Kochpunkt 140°C/0,05 mm), das 2-(Diäthylaminoacetyl)-1-(o-fluorbenzyl)-Pyrrol darstellt.

b) Eine Lösung von 23,0 g 2-(Diäthylaminoacetyl)-1-(o-fluorbenzyl)-Pyrrol in 75 ml Isopropyl-Alkohol wird nach und nach zu einer gerührten Suspension von 6,04 g Natriumborhydrid in Isopropyl-Alkohol bei Raumtemperatur gegeben. Nach Beendigung der Reaktion wird die Reaktionsmischung 14 Stunden lang am Rückfluss gekocht.

Der Isopropyl-Alkohol wird im Vakuum entfernt. Zurück bleibt eine orangefarbene halbfeste Substanz, die mit Wasser, gesättigter Kochsalzlösung und Holzkohle behandelt und getrocknet wird.

Der Äther wird entfernt. Zurück bleibt ein gelbes Öl, das destilliert wird (170°C/0,45 mm). Man erhält ein hellgelbes Öl, das sich beim Stehen in der Kälte zu einem hellgelben Feststoff von 2-(Diäthylamino)-1-[1-(o-fluorbenzyl)-2-pyrryl]-äthan vom Schmelzpunkt 28–29,5°C verfestigt.

c) Eine Lösung von 7,26 g 2-(Diäthylamino)-1-[1-(o-fluorbenzyl)-2-pyrryl]-äthan in 15 ml Dimethylformamid wird nach und nach bei Raumtemperatur unter Stickstoff einer Suspension von 1,16 g eines 57%igen Natriumhydrids in 25 ml Dimethylformamid zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion lässt man die Reaktionsmischung 1 Stunde lang bei Raumtemperatur und weitere 5 Stunden bei 70°C stehen. Die Mischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und auf Eis gegossen. Die wässrige Mischung wird mit Benzol extrahiert, der Benzolextrakt anschliessend mit Wasser und einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet. Die Benzollösung wird mit Holzkohle behandelt, filtriert und das Benzol entfernt. Zurück bleibt ein blassgelbes Öl, das in Äther gelöst und gekühlt wird. Der Zusatz von ätherischer Salzsäure zu der abgekühlten Lösung unter Röhren ergibt ein

Salz, das als weisser Feststoff erhalten wird. Dieser wird abfiltriert, zweimal unter Rühren in Aceton gewaschen und ergibt blossgelbes 4-(Diäthylaminomethyl)-4H,1OH-pyrrol-[2,1-c][1,4]benzoxazepin (Schmelzpunkt 159–160°C).

Analyse für C₂₁H₂₂N₂O.HCl:

Ber.: C 66,53% H 7,57% N 9,13%
Gef.: C 66,58% H 7,56% N 9,20%

Beispiel 5

a) Eine Mischung von 20,0 g 2-Chloracetyl-1-(o-fluorbenzyl)-Pyrrol nach Beispiel 1a, 7,0 g Cyclopropylamin und 12,0 g Triäthylamin in 150 ml Methanol wird bei 50°C 4 Stunden gerührt und bei Raumtemperatur noch 20 Stunden nachgerührt. Das Methanol wird abgedampft. Es bleibt ein orangefarbener Halbfeststoff zurück, der mit Wasser behandelt und mit Äther extrahiert wird. Der Äther-Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und der Äther entfernt. Zurück bleibt ein orangefarbenes Öl. Das Öl wird zu einem Hydrochlorid umgesetzt, das aus einer Äthylacetat-Methanol-Mischung umkristallisiert wird. Man erhält 2-[(cyclopropylamino)acetyl]-1-(o-fluorbenzyl)-Pyrrol-hydrochlorid (Schmelzpunkt 185–187°C).

b) Eine Lösung von 8,0 g 2-(Cyclopropylamino)-acetyl-1-(o-fluorbenzyl)-Pyrrol, die freie Base aus a, in 100 ml Isopropyl-Alkohol wird zu einer Suspension von 2,2 g Natrium-Borhydrid in 100 ml Isopropanol gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei 85°C 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Man lässt sie auf Raumtemperatur abkühlen und fügt 50 ml Methanol zu. Das Lösungsmittel wird abgedampft. Zurück bleibt ein gelber Halbfeststoff, der mit Wasser behandelt und dann in Äther aufgenommen wird. Der Äther-Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Zurück bleibt ein reines gelbes Öl von 2-(Cyclopropylamino)-1-[1-(o-fluorbenzyl)-2-Pyrrol]-Äthan. IR und NMR-Spektren bestätigen diese Struktur.

c) Eine Lösung von 6,5 g 2-(Cyclopropylamino)-1-[1-(o-fluorbenzyl)-2-Pyrrol]-Äthan in 100 ml Benzol wird zu einer Suspension von 50% Natriumhydrid in 50 ml Benzol gegeben. Die Mischung wird zum Rückfluss erhitzt, dann werden 25 ml Dimethylformamid hinzugefügt. Die Temperatur wird 5 Stunden bei 85°C gehalten. Man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen und giesst sie in 500 ml Wasser. Die wässrige Mischung wird 10 Minuten gerührt und mit Äther extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Als Rückstand verbleibt ein dunkles Öl. Das Öl wird in Äther gelöst und zu seinem Oxalat-Salz umgesetzt, das aus einer Methanol-Äther-Mischung umkristallisiert wird. Man erhält so 4-(Cyclopropylaminomethyl)-4H,1OH-pyrrol-[2,1-c][1,4]Benzoxazepin-Oxalat (Schmelzpunkt 150°C (Zers.).

Analyse für C₁₆H₂₉N₂O.(CO₂H)₂:

Ber.: C 62,42% H 6,40% N 8,09%
Gef.: C 62,24% H 6,65% N 7,92%

Beispiel 6

a) Eine Mischung von 19,0 g 2-Chloracetyl-1-(o-fluorbenzyl)-Pyrrol nach Beispiel 1a, 7,05 g n-Propylamin und 12,0 g Triäthylamin in 150 ml Methanol wird bei Raumtemperatur 20 Stunden gerührt und bei 60°C noch weitere 4 Stunden. Man lässt die Mischung abkühlen und entfernt das Lösungsmittel. Zurück bleibt ein braunes Öl, das mit Wasser behandelt und mit Äther extrahiert wird. Der Äther wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und das Lösungs-

mittel abgedampft. Der Rückstand ist ein braunes Öl, das zu einem Hydrochlorid umgesetzt wird, das aus einer Äthylacetat-Methanol-Mischung 1-(o-Fluorbenzyl)-2-[(n-propylamino)acetyl]-Pyrrol-hydrochlorid umkristallisiert wird.

b) Durch die Reduktion und Aufarbeitung von 1-(o-Fluorbenzyl)-2-[(2-propylamino)acetyl]-Pyrrol, der freien Base aus a, nach dem Verfahren aus Beispiel 5b erhält man ein reines braunes Öl von 1-[1-(o-Fluorbenzyl)-2-pyrryl]-2-(propylamino)-Äthan. IR und NMR Spektren bestätigen diese Struktur.

c) Die Kondensation und Aufarbeitung von 1-[1-(o-Fluorbenzyl)-2-pyrryl]-2-(propylamino)-Äthan nach dem Verfahren aus Beispiel 5c ergibt das 4-(Propylaminomethyl)-4H,1OH-pyrrol-[2,1-c][1,4]Benzoxazepin-Oxalat (Schmelzpunkt 170°C Zers.).

Analyse für C₁₆H₂₉N₂O.(CO₂H)₂:

Ber.: C 62,42% H 6,40% N 8,09%
Gef.: C 62,24% H 6,65% N 7,92%

Beispiel 7

a) Eine Mischung von 16,0 g 2-Chloracetyl-1-(o-fluorbenzyl)-Pyrrol nach Beispiel 1a, 8,3 g Di-sec.butylamin und 20,0 g Kaliumcarbonat in 250 ml Xylol wird bei 120°C 72 Stunden gerührt. Das Gemisch wird gekühlt, mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und das Xylol verdampft. Zurück bleibt ein braunes Öl. Das Öl wird in Äther gelöst und mit 2N Salzsäure extrahiert. Die wässrige saure Lösung wird mit einer Natriumcarbonat-Lösung basisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die Äther-Lösung wird gewaschen, getrocknet, filtriert und der Äther abgetrennt. Zurück bleibt ein braunes Öl von 1-(o-Fluorbenzyl)-2-[(di-sec-butylamino)acetyl]-Pyrrol. IR und NMR Spektren bestätigen diese Struktur.

b) Die obige Acetyl-Verbindung wird einer Suspension von 1,33 g Natrium-Borhydrid in 200 ml Isopropyl-Alkohol zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 20 Stunden am Rückfluss gekocht. Man lässt es auf Zimmertemperatur abkühlen und dampft das Lösungsmittel ab. Als Rückstand erhält man einen weissen halbfesten Stoff, der mit Wasser behandelt und mit Äther extrahiert wird. Der Äther-Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgedampft. Zurück bleibt 1-[1-(o-Fluorbenzyl)-2-pyrryl]-2-(di-sec-butylamino)-Äthan als braunes Öl. Diese Struktur wird durch IR- und NMR-Spektren bestätigt.

c) Eine Lösung von 7,0 g 1-[1-(o-Fluorbenzyl)-2-pyrryl]-2-(di-sec-butylamino)-Äthan in 100 ml Benzol wird einer Suspension von 50%igem Natrium-Hydrid in 50 ml Benzol zugesetzt. Das Gemisch wird zum Rückfluss erhitzt. 30 ml Dimethylformamid werden zugesetzt und das Kochen am Rückfluss noch 4 Stunden fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch lässt man abkühlen, giesst es in Wasser und röhrt die zweiphasige Mischung 15 Minuten lang. Schliesslich extrahiert man mit Äther. Die kombinierten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgedampft. Zurück bleibt ein braunes Öl. Dieses Öl wird in Äther gelöst und zu seinem Hydrochlorid umgesetzt, das aus einer Äthylacetat-Methanol-Mischung umkristallisiert wird, so dass man 4-(Di-sec-butylaminomethyl)-4H,1OH-pyrrol-[2,1-c][1,4]Benzoxazepin-hydrochlorid (Schmelzpunkt 130°C, Zers.) erhält.

Analyse für C₂₁H₃₀N₂O.HCl:

Ber.: C 69,49% H 8,61% N 7,72%
Gef.: C 69,28% H 8,62% N 7,67%

Beispiel 8

a) Ein Gemisch von 12,0 g 2-Chloracetyl-1-(o-fluorbenzyl)-Pyrrol nach Beispiel 1a, 9,0 Anilin und 9,0 g Triäthylamin in 100 ml n-Butanol wird bei 120°C 24 Stunden gerührt. Man lässt die Mischung auf Zimmertemperatur abkühlen und entfernt das n-Butanol. Zurück bleibt ein braunes Öl, das mit Wasser behandelt und mit Äther extrahiert wird. Die kombinierten Äther-Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und filtriert. Nicht verbrauchtes Anilin wird selektiv als Oxalat ausgefällt. Die Äther-Lösung wird verdampft und hinterlässt als Rückstand einen gelben Feststoff, der aus Petroleumäther umkristallisiert wird zu 2-(2-Anilinoacetyl)-1-(o-fluorbenzyl)-Pyrrol (Schmelzpunkt 74–75°C).

b) Durch die Reduktion und Aufarbeitung von 2-(2-Anilinoacetyl)-1-(o-fluorbenzyl)-Pyrrol nach dem Verfahren aus Beispiel 5b erhält man 2-Anilino-1-[1-(o-Fluorbenzyl)-2-pyrryl]-Äthanol als braunes Öl. Diese Struktur wird durch die IR- und NMR-Spektren bestätigt.

c) Durch die Kondensierung und Aufarbeitung von 2-Anilino-1-[1-(o-fluorbenzyl)-2-pyrryl]-Äthanol nach dem Verfahren aus Beispiel 5c erhält man ein braunes Öl, das zu einem Hydrochlorid umgesetzt und aus einer Methanol-Äther-Mischung umkristallisiert wird, so dass man 4-Anilinomethyl-4H,1OH-pyrrol[2,1-c][1,4]Benzoxazepin-hydrochlorid (Schmelzpunkt 140°C, Zers.) erhält.

Analyse für C₁₉H₁₈N₂O.HCl:

Ber.: C 69,82% H 5,86% N 8,57%
Gef.: C 69,56% H 5,90% N 8,52%

Beispiel 9

a) Eine Lösung von (4-chlor-2-fluorbenzyl)-Pyrrol und Chloracetonitril in Äther wird nach dem in Beispiel 1a beschriebenen Verfahren zu 2-Chloracetyl-1-(4-chlor-2-fluorbenzyl)-Pyrrol umgesetzt.

b) Ein Gemisch von 14,3 g 2-Chloracetyl-1-(4-chlor-2-fluorbenzyl)-Pyrrol, 3,65 g Diäthylamin und 5,05 g Triäthylamin in 75 ml Methanol wird bei Zimmertemperatur 14 Stunden gerührt. Dieser Mischung werden noch 3,65 g Diäthylamin und 5,05 g Triäthylamin zugesetzt, und das Gemisch wird 3 Stunden am Rückfluss gerührt. Es werden zusätzlich 1,5 g Diäthylamin zugesetzt, und man setzt das Röhren und das Kochen am Rückfluss noch 2 Stunden fort. Man lässt das Gemisch abkühlen, entfernt das Methanol und erhält einen Rückstand von orangefarbenem Feststoff, der mit Wasser behandelt und mit Äther extrahiert wird. Der Äther-Extrakt wird getrocknet und der Äther im Vakuum verdampft. Zurück bleibt ein orangefarbenes Öl, das in Äther gelöst wird. Die Äther-Lösung wird filtriert und mit ätherischem Chlorwasserstoff angesäuert. So erhält man ein Salz als kristallinen Niederschlag. Dieses Salz wird aus einem Äthylacetat-Methanol-Gemisch zu weissen Kristallen von 1-(4-chlor-2-fluorbenzyl)-2-[diäthylaminocetyl]-Pyrrol (Schmelzpunkt 165–166°C) umkristallisiert.

c) Durch die Reduktion und Aufarbeitung von 1-(4-Chlor-2-fluorbenzyl)-2-[2-diäthylamino-acetyl]-Pyrrol nach dem in Beispiel 5b beschriebenen Verfahren erhält man ein gelbes Öl, 1-[1-(4-Chlor-2-fluorbenzyl)-2-pyrryl]-2-(diäthylamino)-Äthanol. Diese Struktur wird bestätigt durch die IR- und NMR-Spektren.

d) Eine Lösung von 7,6 g 1-[1-(4-Chlor-2-fluorbenzyl)-2-pyrryl]-2-(diäthylamino)-Äthanol in 100 ml Benzol wird einer Suspension von 50%igem Natriumhydrid in 50 ml Benzol zugetropft. Nach Beendigung der Reaktion wird das Gemisch zum Rückfluss erhitzt. Man setzt 30 ml Dimethylformamid zu und kocht 4 Stunden weiter am Rückfluss. Man lässt die Reaktionsmischung abkühlen, giesst sie in 1 Liter

Wasser und röhrt 10 Minuten. Dieses Gemisch wird mit Äther extrahiert, die kombinierten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet, mit Holzkohle behandelt, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Zurück bleibt ein braunes Öl, das in Äther gelöst und zu seinem Chlorwasserstoff-Salz umgesetzt wird, das aus einem Äthylacetat-Methanol-Gemisch (9:1) umkristallisiert wird. Man erhält 7-Chlor-4-(diäthylaminomethyl)-4H,1OH-pyrrol-[2,1-c][1,4]Benzoxazepin-hydrochlorid (Schmelzpunkt 125°C Zers.).

Analyse für C₁₇H₂₁ClN₂O.HCl:

Ber.: C 59,82% H 6,50% N 8,21%
Gef.: C 60,29% H 6,85% N 8,31%

Beispiel 10

a) Eine Lösung von 11,0 g 1-(o-Fluorbenzyl)-2-(dimethylaminoacetyl)-Pyrrol, der freien Base aus Beispiel 3a, in Äther wird einer gerührten Lösung von n-Propylmagnesium-Bromid zugetropft, die aus 1,67 g Magnesium-Spänen und 8,4 g n-Propylbromid hergestellt wird. Das Gemisch wird 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Man lässt abkühlen, hydrolysiert mit Eiswasser und behandelt mit einer konzentrierten Ammoniumchlorid-Lösung, um den Magnesiumhydroxyd-Niederschlag aufzulösen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Äther extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit einer 3%igen Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Die Entfernung des Äthers hinterlässt als Rückstand ein rohes, gelbes Öl, das bei 133–137°C/0,8 mm destilliert wird und ein hellgelbes Öl, 1-(Dimethylamino)-2-[1-(o-fluorbenzyl)-2-pyrryl]-2-Hydroxypentan ergibt.

b) Einer gerührten Lösung von 7,1 g 1-(Dimethyl-amino)-2-[1-(o-fluorbenzyl)-2-pyrryl]-2-Hydroxypentan in 70 ml Dimethylformamid werden nach und nach bei Zimmertemperatur 1,4 g eines 57%igen Natriumhydrids zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird im Laufe einer Stunde unter Röhren vorsichtig auf 70°C erhitzt. Bei dieser Temperatur wird 40 Stunden nachgerührt. Man lässt die Mischung abkühlen und giesst sie in Eiswasser, um ein öliges Produkt zu erhalten, das mit Äther extrahiert wird. Der Äther-Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther verdampft, worauf ein Öl zurückbleibt. Dieses wird in Äther gelöst und das Oxalat hergestellt. Das Salz wird umkristallisiert aus einer Äthylacetat-Methanol-Mischung und graufarbene Kristalle von 4-(n-Propyl)-4-(dimethylaminomethyl)-4H,1OH-pyrrol-[2,1-c][1,4]Benzoxazepin-Oxalat (Schmelzpunkt 135–136°C) erhalten.

Analyse für C₁₈H₂₄N₂O.(CO₂H)₂:

Ber.: C 64,15% H 7,00% N 7,48%
Gef.: C 64,03% H 7,06% N 7,47%

Beispiel 11

a) Eine Lösung von 16,0 g 1-(o-Fluorbenzyl)-2-(dimethylaminoacetyl)-Pyrrol, die freie Base von Beispiel 3a, in 60 ml Äther wird mit einer Lösung von Methylmagnesium-Jodid behandelt, die aus 2,7 g Magnesium-Spänen und 15,3 g Methyl-Jodid in 40 ml Äther nach dem in Beispiel 9a beschriebenen Verfahren hergestellt wurde. Man erhält ein rohes, gelbes Öl, 1-(Dimethylamino)-2-[1-(o-fluorbenzyl)-2-pyrryl]-2-Hydroxypropan. Die Destillation bei 130–138°C/0,1 mm ergibt ein schwach gelbes Öl.

b) Einer Lösung von 8,3 g 1-Dimethylamino-2-[1-(o-fluorbenzyl)-2-pyrryl]-2-Hydroxypropan in 80 ml Dimethylformamid werden bei Zimmertemperatur nach und nach 1,95 g

eines 57%igen Natriumhydrids zugesetzt. Das Gemisch wird vorsichtig unter Rühren im Verlauf einer Stunde auf 70°C aufgeheizt und bei dieser Temperatur 5 Stunden nachgerührt. Man lässt die Mischung abkühlen und giesst sie in Eiswasser. Es wird ein Öl erhalten, das in Äther aufgenommen wird. Der Äther-Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand ist ein Öl das säulenchromatographisch gereinigt (Silica-Gel, mit Äther eluiert), in Äther gelöst und mit ätherischer Malonsäure versetzt wird, worauf man ein amorphes Malonat erhält. Dieses Salz wird gründlich mit Äther gewaschen, durch Zusatz einer wässrigen Natriumcarbonat-Lösung wird die freie Base als Öl wiedergewonnen. Die Base wird in Äther gelöst und das Oxalat dargestellt, das aus einer Äthylacetat-Methanol-Mischung umkristallisiert wird und crèmeefarbene Kristalle, 4-Methyl-4-(dimethylaminomethyl)-4H,1OH-pyrrol-[2,1-c][1,4]Benzoxazepin-Oxalat, liefert (Schmelzpunkt 141–142,5°C).

Analyse für C₁₆H₂₀N₂O.(CO₂H)₂:

Ber.: C 62,42% H 6,40% N 8,09%
Gef.: C 62,19% H 6,52% N 8,00%

Beispiel 12

a) In einem 500 ml Dreihalskolben mit runder Grundfläche werden 8 g Dimethylformamid auf 5°C abgekühlt und 16,9 g Phosphoroxydchlorid unter Rühren zugetropft, wobei die Temperatur unter 20°C gehalten wird. Nach Beendigung der Zugabe wird das Gemisch bei Raumtemperatur 15 Minuten lang gerührt, 25 ml Äthylendichlorid zugegeben und die Lösung auf 5°C abgekühlt. Die Temperatur der Lösung wird unter Rühren während der Zugabe einer Lösung von 17,5 g 1-(o-Fluorbenzyl)-Pyrrol in 25 ml Äthylendichlorid nach Beispiel 1a auf diesem Wert gehalten. Die Reaktionslösung wird bei dieser Temperatur 30 Minuten gerührt und weitere 30 Minuten wird bei Raumtemperatur nachgerührt. Dann wird 5 Stunden unter Stickstoff am Rückfluss gekocht. Man lässt die Mischung auf Raumtemperatur abkühlen und setzt eine Lösung von 75 g Natrium-Acetat-Trihydrat in 120 ml Wasser zu. Die Zweiphasenmischung wird bei Raumtemperatur 15 Minuten lang kräftig gerührt und 30 Minuten am Rückfluss gekocht. Nachdem die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wird die Äthylendichlorid-Schicht entfernt und die wässrige Phase mit Äther extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte werden zweimal mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung und einmal mit einer gesättigten Kochsalz-Lösung gewaschen und getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibt ein hellgelbes Öl, das sich beim Stehen zu einem blassgelben Feststoff verfestigt, der aus einem Äther-Hexan-Gemisch umkristallisiert wird. Man erhält nahezu weisse Kristalle von 1-(o-Fluorbenzyl)pyrrol-2-Carboxaldehyd, Schmelzpunkt 39–41°C.

b) Zu 2,4 g Magnesiumspänen in 100 ml Äther setzt man 1 ml Dibromäthan und einen Jodkristall zu. Wenn die Reaktion einsetzt, wird eine Lösung von 12,1 g Dimethylaminopropyl-Chlorid in 100 ml Äther unter lebhaftem Kochen am Rückfluss über einen Zeitraum von 15 Minuten zugesetzt. Nach Beendigung der Reaktion werden 100 ml Benzol zugesetzt und die Mischung 1 Stunde lang bei 45°C am Rückfluss gekocht. Man lässt das Gemisch abkühlen und setzt eine Lösung von 10,0 g 1-(o-Fluorbenzyl)-pyrrol-2-Carboxaldehyd in 50 ml Äther zu. Die Mischung wird bei 45°C 20 Stunden gerührt. Man lässt das Gemisch abkühlen, giesst es in 1 Liter einer Ammoniumchlorid-Lösung, röhrt 30 Minuten und extrahiert mit Chloroform. Der Chloroform-Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgedampft. Es verbleibt als Rückstand ein

bräunlicher Feststoff, der aus Äther umkristallisiert wird. Man erhält 1-[1-(o-Fluorbenzyl)-2-pyrryl]-4-(dimethylamino)Butanol (Schmelzpunkt 99–101°C).

c) Eine Lösung von 10,4 g 1-[1-(o-Fluorbenzyl)-2-pyrryl]-4-(dimethylamino)-Butanol in 100 ml Benzol wird mit einer Suspension von 2,2 g eines 50%igen Natriumhydrids in 50 ml Benzol nach dem in Beispiel 8d beschriebenen Verfahren behandelt. Man erhält ein braunes Öl, das in Äther gelöst und zu seinem Oxalat umgesetzt wird, das seinerseits aus einer 10 Methanol-Äther-Mischung zu 4-(dimethylaminopropyl)-4H,1OH-pyrrol[2,1-c][1,4]-Benzoxazepin-Oxalat zu liefern (Schmelzpunkt 155°C Zers.) umkristallisiert wird.

Analyse für C₁₇H₂₂N₂O.(CO₂H):

Ber.: C 63,32% H 6,71% N 7,77%
Gef.: C 63,18% H 6,90% N 7,93%

Beispiel 13

20 Einer gekühlten Lösung von 2,8 g 4-Propylaminomethyl-4H,1OH-pyrrol[2,1-c][1,4]-Benzoxazepin nach Beispiel 6c und 3 ml Triäthylamin in 50 ml Chloroform wird eine Lösung von 2,3 g Phenylacetyl-chlorid in 25 ml Chloroform zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur 25 Stunden geübt. Die Mischung wird dann gewaschen, getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird abgedampft und hinterlässt als Rückstand ein braunes Öl, das in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst wird. Diese Lösung wird einer am Rückfluss kochenden Lösung von 1,0 g Lithium-Aluminium-30 Hydrid in 100 ml Tetrahydrofuran zugesetzt. Das Gemisch wird bei 65°C 20 Stunden am Rückfluss gekocht, gekühlt, mit 30 ml einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung behandelt, filtriert und mit Äther verdünnt. Die kombinierten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet, 35 filtriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand ist ein braunes Öl, das in Äther gelöst und in das Oxalat umgewandelt wird, das aus einer Methanol-Äther-Mischung umkristallisiert wird. Man erhält 4-(N-Phenäthyl-N-propylaminomethyl)-4H,1OH-pyrrol[2,1-c][1,4]-Benzoxazepin-40 Oxalat, Schmelzpunkt 125°C (Zers.).

Analyse für C₂₄H₂₈N₂O.(CO₂H)₂:

Ber.: C 69,31% H 6,71% N 6,22%
45 Gef.: C 68,73% H 6,99% N 6,37%

Beispiel 14

a) Eine Lösung von 25,0 g 1-(o-Fluorbenzyl)-pyrrol-2-Carboxaldehyd nach Beispiel 12a und 13,5 g 1,3-Propan-dithiol in 200 ml Chloroform wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird auf –15°C abgekühlt. Chlorwasserstoffgas wird über einen Zeitraum von 10 Minuten in das Gemisch eingeleitet und, nachdem das Reaktionsgemisch 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt 55 wurde, wird die Mischung mit Wasser, einer 10%igen Kaliumhydroxyd-Lösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Filtrieren wird das Lösungsmittel abgedampft. Zurück bleibt ein gelber Feststoff, der zweimal aus Hexan umkristallisiert wird und einen fast weissen Feststoff, 2-[1-(o-Fluorbenzyl)-2-pyrryl]-1,3-Dithian liefert (Schmelzpunkt 105–106°C).

b) Einer Lösung von 25,0 g 2-[1-(o-Fluorbenzyl)-2-pyrryl]-1,4-Dithian in 150 ml Tetrahydrofuran wird bei –60°C nach und nach eine Lösung von 50 ml n-Butyl-Lithium in Hexan über einen Zeitraum von 30 Minuten zugesetzt. Nachdem bei –20°C 1 Stunde gerührt wurde, wird das Gemisch auf –60°C abgekühlt und 12,4 g Dimethylaminoäthyl-Chlorid innerhalb 5 Minuten zugesetzt. Das Reaktions-

gemisch wird bei -20°C 6 Stunden gerührt. Man lässt es 14 Stunden bei 5°C stehen. Dann wird noch 4 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Mischung wird filtriert und das Lösungsmittel abgedampft. Es bleibt als Rückstand ein dunkles Öl, das zum Oxalat umgesetzt wird. Das Salz wird in die freie Base zurückverwandelt, auf eine Silica-Gel-Säule aufgebracht und mit Chloroform eluiert. Man erhält die Base als einen Feststoff, der aus Hexan zu 2-(2-Dimethylaminoäthyl)-2-[1-(o-fluorbenzyl)-2-pyrryl]-1,3-Dithian (Schmelzpunkt $\sim 55^{\circ}\text{C}$) umkristallisiert wird. Diese Struktur wird durch IR- und NMR-Spektren bestätigt.

c) Einer Lösung von 28,1 g Quecksilberchlorid und 10,3 g Calciumcarbonat in 150 ml wässrigem 80%igem Acetonitril wird unter Stickstoff eine Lösung von 17,0 g 2-(2-Dimethylaminoäthyl)-2-[1-(o-fluorbenzyl)-2-pyrryl]-1,3-Dithian in 100 ml eines wässrigen 80%igen Acetonitrils zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Man lässt die Mischung abkühlen und klärt sie durch Filtration mit Celite. Der Filterkuchen wird mit einer Hexan-Dichlormethan-Mischung gewaschen, und die Lösung mit einer 5Mwässrigen Ammonium-Aacetat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und filtriert. Die Lösungsmittel werden abgedampft. Zurück bleibt ein dunkles Öl, das beim Anreiben mit n-Hexan fest wird und 2-(3-Dimethylamino-propionyl)-1-(o-fluorbenzyl)-Pyrrol liefert.

d) Durch die Reduktion von 2-(3-Dimethylaminopropionyl)-1-(o-fluorbenzyl)-Pyrrol nach dem in Beispiel 1c beschriebenen Verfahren erhält man 1-[1-(o-fluorbenzyl)-2-pyrryl]-2-(3-dimethylamino)-1-Propanol.

e) Durch die Kondensierung und Aufarbeitung von 1-[1-(o-Fluorbenzyl)-2-pyrryl]-3-(dimethylamino)-1-propanol nach dem in Beispiel 1d beschriebenen Verfahren erhält man 4-(Dimethylaminoäthyl)-4H,1OH-pyrrol[2,1-c][1,4]-Benzoxazepin.

10

Beispiel 15

a) Zu einer Lösung von 4-(Diäthylaminomethyl)-4H,1OH-pyrrol[2,1-c][1,4]-Benzoxazepin und Natriumbicarbonat in Benzol wird bei Raumtemperatur nach und nach 15 Chlorameisensäure-phenylester gegeben. Man lässt das Reaktionsgemisch 5 Stunden stehen und entfernt das Benzol. Zurück bleibt 4-[(N-Äthyl-N-phenoxy carbonyl)amino-methyl]-4H,1OH-pyrrol[2,1-c][1,4]-Benzoxazepin.

b) Zu einer Lösung von 4-[(N-Äthyl-N-phenoxy carbonyl)-amino-methyl]-4H,1OH-pyrrol[2,1-c][1,4]Benzoxazepin in n-Propanol wird Kaliumhydroxyd-Lösung gegeben, worauf man das Reaktionsgemisch 5 Stunden stehen lässt. Die Mischung wird gewaschen, getrocknet, und das Lösungsmittel abgetrennt. Zurück bleibt 4-(Äthylaminomethyl)-25 4H,1OH-pyrrol[2,1-c][1,4]-Benzoxazepin.

