

**CUULUTUSJULKAISU
UTLÄGNINGSSKRIFT**

77865

C (45) *Benso/b/pyrrolo/3,2,1-j,k//1,4/-
bentsodiatsepiini johdannaisten valmistus*(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 487/06
// (C 07 D 487/06, 209:00, 243:00)**SUOMI-FINLAND**

(FI)

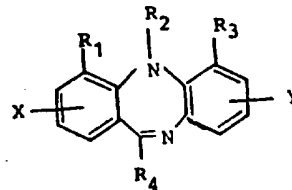
**Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patentihakemus - Patentansökning	841965
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	16.05.84
(23) Alkupäivä - Giltighetsdag	16.05.84
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	19.11.84
(44) Nähtäväsipanon ja kuuljulkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.01.89
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	18.05.83
USA(US) 495569 Toteennäytetty-Styrkt	

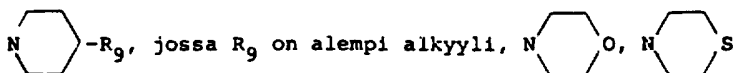
- (71) Hoechst-Roussel Pharmaceuticals Incorporated, Route 202-206 North, Somerville, New Jersey, USA(US)
- (72) Edward J. Glamkowski, Warren, New Jersey, Yulin Chiang, Morristown, New Jersey, USA(US)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten bentso/b/pyrrolo/3,2,1-j,k//1,4/-bentsodiatsepiinijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara benso/b/pyrrolo/3,2,1-j,k//1,4/bensodiazepinderivat

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee terapeuttisesti käyttökelpoisten dihydrobentsopyrrolobentsodiatsepiinien valmistusta, joiden kaava on



jossa X ja Y voivat olla keskenään samanlaisia tai erilaisia ryhmiä ja kumpikin on vety, halogeeni, CF₃, alempi alkyyli, alempi alkoksyyli, alempi alkyylitio tai alempi alkyylisulfonyyli; R₁ on vety, kun R₂ on liittynyt R₃:een muodostaen ryhmän -(CH₂)_m-CH₂-, jossa m on 1 tai 2, tai ryhmän -CH=CH-; R₃ on vety, kun R₁ on liittynyt R₂:een muodostaen ryhmän -(CH₂)_m-CH₂-, jossa m on 1 tai 2, tai ryhmän -CH=CH-; ja R₄ on NR₅R₆, jossa R₅ on vety tai alempi alkyyli ja R₆ on vety tai alempi alkyyli, tai ryhmä, jonka kaava on (CH₂)_nNR₇R₈, jossa R₇ ja R₈ ovat alempia alkyylejä ja n on 2 tai 3,

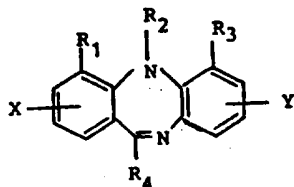


tai N N-R₁₀, jossa R₁₀ on alempi alkyyli, fenyylili,

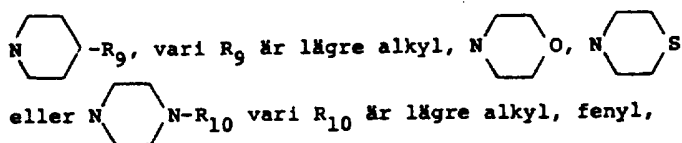
halogeenilla, CF₃:lla, alemmalla alkoksyyllillä tai alemmalla alkyylitiorhymällä substituoitu fenyylili, bentsyyli, jossa fenyyliryhmä on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, CF₃:lla, alemmalla alkyylillä, alemmalla alkoksyyllillä tai alemmalla alkyylitiorhymällä, tai CO₂R₁₁, jossa R₁₁ on alempi alkyyli; sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiivosuolojen valmistusta.

(57) Sammandrag

Uppfinningen hänföör sig till framställning av terapeutiskt användbara dihydrobensopyrrolbensodiazepiner med formeln



vari X och Y kan vara lika eller olika och betecknar vardera väte, halogen, CF_3 , lägre alkyl, lägre alkoxi, lägre alkyltio och lägre alkylsulfonyl; R_1 är väte då R_2 är bunden vid R_3 för bildande av en $-(CH_2)_m-CH_2$ -grupp eller en $-CH=CH$ -grupp; R_3 är väte då R_1 är bunden vid R_2 för bildande av en $-(CH_2)_m-CH_2$ -grupp eller en $-CH=CH$ -grupp; och R_4 är NR_5R_6 , vari R_5 är väte eller lägre alkyl och R_6 är väte, lägre alkyl eller en grupp med formeln $(CH_2)_nNR_7R_8$, vari R_7 och R_8 är lägre alkyl, m är 1 eller 2 och n är 2 eller 3,

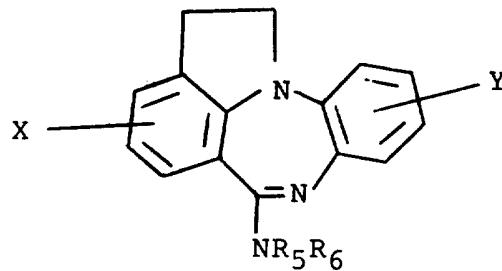


fenyl som substituerats med halogen, CF_3 , lägre alkyl, lägre alkoxi eller lägre alkyltio, bensyl, vari fenylgruppen är substituerad med halogen, CF_3 , lägre alkyl, lägre alkoxi eller lägre alkyltio, eller CO_2R_{11} , vari R_{11} är lägre alkyl; samt till framställning av deras farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter.

Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisten bentso-
 [b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepiinijohdannaisten
 valmistamiseksi

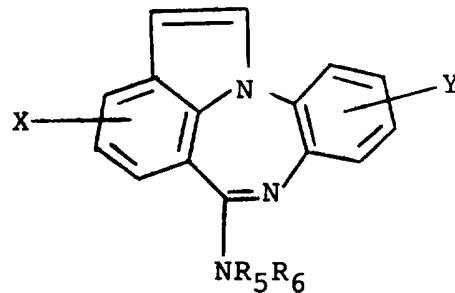
5 Keksinnön kohteena on menetelmä terapeutisesti käyt-
 tökelpoisten bentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatse-
 piinijohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on

10



tai

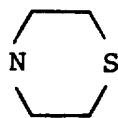
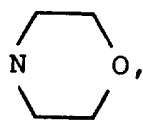
15



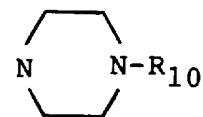
20

joissa kaavoissa X ja Y, jotka voivat olla samoja tai eri-
 laisia, tarkoittavat vetyä, halogeenia, trifluorimetyyliä,
 25 alempaa alkyylia, alempaa alkoksia, alempaa alkyylitioa
 tai alempaa alkyylisulfonyyliä, R_5 on vety tai alempi al-
 kyyli, R_6 on vety tai alempi alkyylitai ryhmä $(CH_2)_nNR_7R_8$,
 jossa R_7 ja R_8 tarkoittavat alempaa alkyylia ja n on 2 tai
 3, tai R_5 ja R_6 muodostavat yhdessä sen typpiätomia kanssa,
 30 johon ne ovat sitoutuneet, hetrosyklisen ryhmän

35



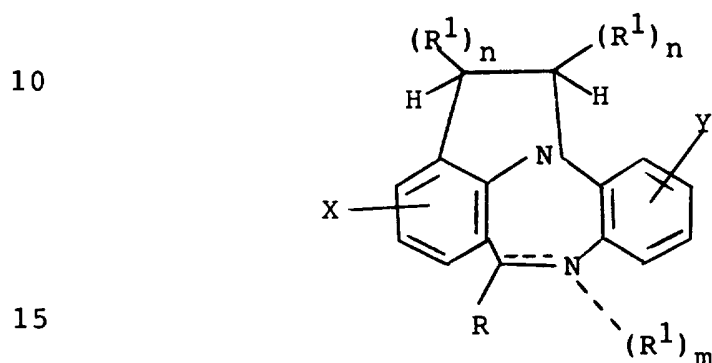
tai



joissa R_{10} on alempi alkyyli, fenyyli tai alempi-alkyyli-
 oksikarbonyyli, sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien
 happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

Sikäli kuin tiedetään, tämän keksinnön mukaisia yh-
 5 disteitä ei ole kuvattu aikaisemmin.

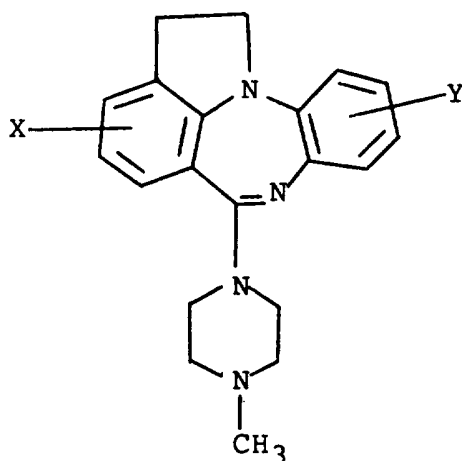
US-patenttijulkaisussa nro 4 186 199 esitetään yhdis-
 teitä, joiden kaava on



jossa X, Y, R ja R_1 ovat monenlaisia substituentteja ja n
 sekä m ovat 0 tai 1, ja joilla yhdisteillä on kipua leivit-
 tävä ja tulehduksia ehkäisevä vaikutus. Nämä yhdisteet poik-
 20 keavat huomattavasti tämän keksinnön mukaisista yhdisteis-
 tä.

Tämän keksinnön edullisia toteutusmuotoja ovat sel-
 laiset, joissa yhdisteillä on kaava If

25



(If)

30

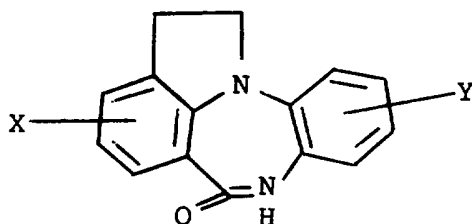
35

Edullisempia yhdisteitä ovat sellaiset kaavan If mukaiset yhdisteet, joissa Y ja X ovat toisistaan riippumatta CH_3 tai Br.

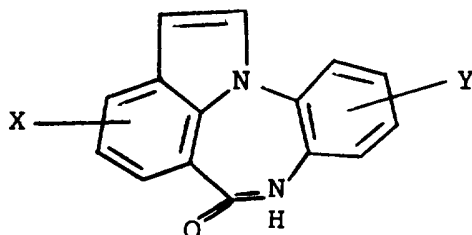
Edellä esitetyissä määritelmissä sana "alempi" tarkoittaa sitä, että ryhmä, jonka attribuuttina se on, sisältää 1-6 hiiliatomia. Sana "alkyyli" viittaa tyydytettyyn, suoraan tai haaroittuneeseen hiilivetyketjuun, esimerkiksi metyyliin, etyyliin, isopropyyliin, 2-butyyliin, neopentyyliin, n-heksyyliin, jne.; sana "alkoksyyli" viittaa yksiarvoiseen substituenttiin, joka sisältää eetterihapen kautta sitoutuneen alkyyliiryhmän ja jonka vapaa valenssisidos on eetterihapesta, esimerkiksi metoksyyliin, etoksyyliin, propoksyyliin, butoksyyliin, pentoksyyliin, jne.; sana "halogeeni" viittaa ryhmään, johon kuuluvat fluori, kloori, bromi ja jodi; ilmaus "alempi alkyyliitio" viittaa yksiarvoiseen substituenttiin, jonka kaava on (alempi alkyyli)-S-; ja ilmaus "alempi alkyyliisulfonyyli" viittaa yksiarvoiseen substituenttiin, jonka kaava on (alempi alkyyli)- SO_2 .

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä valmistetaan seuraavalla tavalla:

Yhdiste, jonka kaava on



tai



joissa kaavoissa X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yhdisteen R_5R_6NH kanssa, jossa R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä, Lewis-hapon läsnäollessa.

5 Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä valmistetaan myös menetelmin, jotka on esitetty reaktiokaaviossa A.

6-substituoitujen bentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]-bentsodiatsepiinien valmistamiseksi, joiden kaava on Ia, 1-(aminofenyyli)indoliini, jonka kaava on XI muutetaan 1-
10 (ureidofenyyli)indoliiniksi XV joko suoraan tai 1-(fenoksi-karbonyyli)indoliinin XIV kautta, joka syklisoidaan, jolloin muodostuu yhdiste Ia tai seos, joka sisältää yhdistettä Ia ja bentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k]bentsodiatsepin-6-onia XVI, joista jälkimmäinen, siis yhdiste XVI, kondensoidaan
15 amiinien R_5R_6NH kanssa, jossa kaavassa R_5 ja R_6 ovat edellä määritellyjä, jolloin saadaan yhdisteitä, joilla on kaava Ia. Katso reaktiokaaviota A.

1-(aminofenyyli)indoliinin XI muuttaminen ureaksi XV toteutetaan käsittelemällä yhdistettä XI karbonyylihalogenidilla, jonka kaava on NR_5R_6COHal (XIX), jossa R_5 , R_6 ja Hal ovat edellä määritellyjä, sopivan emäksen ja sopivan liuottimen läsnä ollessa. Monista soveltuvista emäksistä mainittakoon alkalimetallikarbonaatit ja -bikarbonaatit, esimerkiksi litium-, natrium- ja kaliumkarbonaatti sekä
25 litium-, natrium- ja kaliumbikarbonaatti. Monista soveltuvista liuottimista mainittakoon halogenoidut hiilivedyt, esimerkiksi dikloorimetaani, trikloorimetaani, tetrakloorimetaani, dikloorietaani, dikloorietyleni ja vastaavat. Natriumbikarbonaatin tai kaliumkarbonaatin ja trikloori-
30 metaanin yhdistelmä on edullinen. Konversion toteutuslämpötila ei ole kovin ratkaiseva. Kohtuullisen konversionopeuden saavuttamiseksi voidaan käyttää korotettua lämpötilaa, esimerkiksi reaktioseoksen kiehumislämpötilaa.

Vaihtoehtoisesti 1-(aminofenyyli)indoliinia XI käsitellään halogeeniformiaatilla, jonka kaava on $R_16OCOHal$ (XX), sopivan emäksen, esimerkiksi tertiaarisen amiinin,

kuten trimetyyli-, trietyyli- tai tripropyyliamiinin tai vastaavan, tai heterosyklisen amiinin, kuten pyridiinin, lutidiinin, kollidiinin, piperidiinin, morfoliinin tai vastaavan, sekä sopivan liuottimen, esimerkiksi halogenoidun
 5 hiilivedyn, kuten dikloorimetaanin, trikloorimetaanin tai vastaavan, läsnäollessa ja edullisesti ympäristön lämpötilassa, jolloin saadaan karbamaatti XIV, jota vuorostaan käsitellään amiinilla R_5R_6NH sopivassa liuottimessa, esimerkiksi aromaattisessa liuottimessa, kuten bentseenissä,
 10 toluenissa, ksyleenissä tai vastaavassa, tai halogenoidussa hiilivedyssä, kuten dikloorimetaanissa, trikloorimeetaanissa tai vastaavassa. Vaikka nämä reaktiot toteutetaan-kin yleensä ympäristön lämpötilassa, korotettuja lämpötiloja, kuten esimerkiksi reaktiovlaineen kiehumislämpötilaa,
 15 voidaan käyttää kohtuullisen reaktionopeuden saavuttamiseksi.

Urean XV sykklisointi bentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]-bentsodiatsepiiniksi Ia suoritetaan tavallisesti käsittelemällä ureaa XV fosforitrikloridilla tai -tribromidilla,
 20 fosforitetrakloridilla tai -tetrabromidilla, fosforioksidikloridilla tai polyfosforihapon etyyliesterillä lämpötilassa, joka on ympäristön lämpötilan ja reaktioseoksen kiehumispisteen välillä. Edullinen lämpötila on lämpötila, joka on lähellä reaktioseoksen kiehumispistettä. Renkaan muodostus tapahtuu helposti ilman liuotinta. Jotakin sopivaa liuotinta voidaan kuitenkin käyttää. Soveltuvista liuottimista
 25 voidaan mainita aromaattiset liuottimet, kuten bentseeni, tolueni, ksyleeni tai vastaavat, sekä halogenoidut hiilivedyt, kuten dikloorimetaani, trikloorimetaani ja vastaavat.
 30

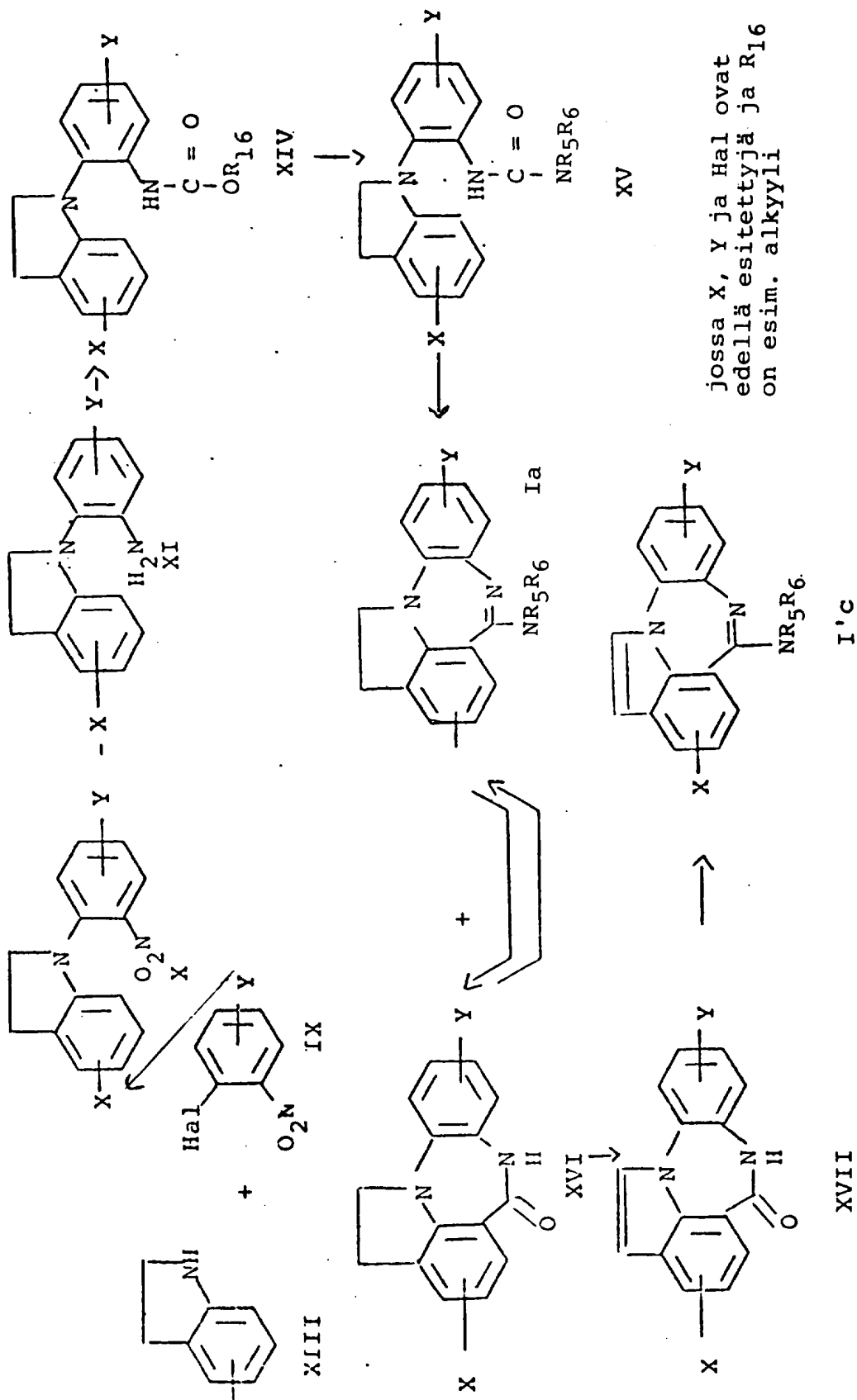
Käytettäessä renkaanmuodostusvaiheessa ($XV \rightarrow I'a$) katalyysaattorina polyfosforihapon etyyliesteriä muodostuu pyrrolobentsodiatsepiinin I'a lisäksi pyrrolobentsodiatsepin-6-onia XVI, joka eristetään. Esimerkiksi sellaisen yhdisteen XV käsittely polyfosforihapon etyyliesterillä, jossa X on kloori, kun liuottimena on halogenoitu hiilivety,

kuten 1,2-dikloorietaani, ja reaktiolämpötila on noin 75°C, antaa tuotteeksi diatsepiinin Ia, jossa X on kloori, ja diatsepinonin XVI, jossa X on kloori, seoksen.

Diatsepinoneja XVI valmistetaan myös hydrolysoimalla diatsepiineja Ia. Siten diatsepiinin Ia käsittely mineraalilihapon, kuten suolahapon, rikkihapon, typpihapon, fosforihapon tai vastaavan vesiliuoksella reaktiolämpötilan ollessa ympäristön lämpötilan ja reaktioväliaineen kiehumispisteen välillä johtaa laktaamiin XVI, joka on käyttökelpoinen esiasteena diatsepiinisynteesissä, so. sellaisten diatsepiinien valmistuksessa, joilla on kaava Ia, jossa substituentti NR_5R_6 on eri kuin hydrolyysin ($Ia \rightarrow XVI$) lähtöaineessa.

Siten diatsepinonien XVI käsittely amiineilla, joiden kaava on R_5R_6NH , jossa R_5 ja R_6 ovat edellä esitettyjä, Lewis-hapon ja aromaattisen liuottimen ollessa mukana antaa tulokseksi diatsepiineja Ia. Lewis-happoja ovat titaanitetrakloridi, alumiinikloridi, sinkkibromidi, rauta(III)kloridi, tina(IV)kloridi ja vastaavat. Aromaattisia liuottimia ovat bentseeni, tolueeni, ksyleeni, mesityleeni ja vastaavat. Edullinen Lewis-happo on titaanitetrakloridi. Edullinen aromaattinen liuotin on tolueeni. Lämpötila, jossa yhdiste XVI muutetaan yhdisteeksi Ia, ei ole ratkaiseva. Vaikka reaktio tapahtuukin helposti matalissa lämpötiloissa, korotettuja lämpötiloja aina reaktioseoksen kiehumispisteeseen saakka voidaan käyttää reaktion edistämiseksi. Reaktiolämpötila on edullisesti lähellä reaktioseoksen kiehumislämpötilaa.

Reaktiokaavio A



Tämän keksinnön mukaiset dihydrobentsopyrrolobentsodiatsepiinit ovat käyttökelpoisia psykoosien hoidossa, koska ne kykenevät saamaan aikaan antipsykoottisen vasteen nisäkkäissä.

5 Antipsykoottinen vaikutus määritetään kiipeilykokeella hiirillä käyttäen samankaltaista menetelmää kuin ne, jotka P. Protals et al., Psychopharmacol. 50 (1976) 1, ja B. Costall, Eur. J. Pharmacol. 50 (1978) 39, ovat esittäneet.

10 Tutkimuskohteina olevia CK-1-uroshiiriä (23-27 g) pidetään ryhmänä tavanomaisissa laboratorio-olosuhteissa. Hiiret asetetaan yksinään tangoilla varustettuihin teräsverkkohäkkeihin (10 cm x 10 cm x 25 cm), ja niille annetaan 1 tunti aikaa sopeutumiseen ja uuden ympäristön tutkimiseen. Sen jälkeen niille annetaan ihonalaisena ruiskeena 1,5 mg/kg apomorfiinia, joka annos saa kaikki kohde-
15 hiiret kiipeilemään 30 minuuttia. Yhdisteitä, joiden antipsykoottinen vaikutus määritetään, annetaan vatsakalvon sisäisinä ruiskeina tai suun kautta erilaisin aikavälein, esimerkiksi 30 minuuttia, 60 minuuttia, jne ennen apomorfiinin antamista tutkittavan annoksen ollessa 10-60 mg/kg.

Kiipeilyn arvioimiseksi otetaan 3 lukemaa 10, 20 ja 30 minuuttia apomorfiinin antamisen jälkeen seuraavaa asteikkoa noudattaen:

25	Kiipeilykäyttäytyminen hiirillä	Pistemäärä
	4 jalkaa lattialla (ei kiipeilyä)	0
	2 jalkaa seinällä (takajaloille kohoamista)	1
	4 jalkaa seinällä (täydellinen kiipeäminen)	2

30 Ennen apomorfiiniruisketta jatkuvasti kiipeilevät hiiret hylätään.

Täysin kehittyneen apomorfiinikiipeilyn ollessa kysymyksessä eläimet riippuvat häkkien seinillä, jokseenkin liikkumattomina, pitkiä ajanjaksoja. Sitä vastoin pelkästä
35 motorisesta stimuloinnista aiheutuva kiipeily kestää tavallisesti vain muutaman sekunnin.

Kunkin hiiren kiipeilypisteet lasketaan yhteen (maksimipistemäärä hiirtä kohden 3 lukemasta on 6) ja vertailuryhmän (väliainetta vatsakalvonsisäisesti - apomorfiinia ihon alle) kokonaispistemääräksi asetetaan 100 %. Eräiden tämän keksinnön mukaisten dihydrobentsopyrrolobentsodiatsepiinien sekä erään tavanomaisen antipsykoottisen aineen ED₅₀-arvot, joiden lineaarisen regressioanalyysin avulla laskettu varmuusväli on 95 %, esitetään taulukossa 1.

Taulukko 1

10	Yhdiste	Kiipeilykoe hiirellä, ED ₅₀ (mg/kg, po)
	9-bromi-6-(4-metyyli-1-piperat-sinyyli-1,2-dihydrobentso[<u>b</u>]-pyrrolo[<u>3,2,1-j,k</u>][<u>1,4</u>]bentso-	
15	diatsepiini	30,8
	9-metyyli-6-(4-metyyli-1-piperat-sinyyli-1,2-dihydrobentso[<u>b</u>]pyrrolo[<u>3,2,1-j,k</u>][<u>1,4</u>]bentsodiatsepiini	25,5
20	Klotsapiini	23,2

Antipsykoottinen vaste saadaan aikaan, kun sellaisen hoidon tarpeessa olevalle kohteelle annetaan suun kautta, parenteraalisesti tai laskimoon vaikuttava annos, jonka suuruus on 0,01-50 mg kohteen painokiloa kohden vuorokaudessa, tämän keksinnön mukaisia dihydrobentsopyrrolobentsodiatsepiineja. Erityisen edullinen vaikuttava annos on noin 25 mg painokiloa kohden vuorokaudessa. On kuitenkin ymmärrettävä, että tarkat annostusohjeet kutakin kohdetta varten tulee määrätä kulloisenkin tarpeen ja edellä mainit-

30 tua yhdistettä antavan tai sen antamista valvovan henkilön ammatillisen mielipiteen mukaan. Lisäksi tulee ymmärtää, että tässä esitetyt annokset ovat vain esimerkkejä, eivät-
kä ne rajoita mitenkään keksinnön piiriä tai soveltamista käytäntöön.

35 Eräät tämän keksinnön mukaiset dihydrobentsopyrrolobentsodiatsepiinit ovat myös käyttökelpoisia analgeetteina,

koska ne kykenevät lievittämään kipua nisäkkäissä. Käyttökelpoisuus kipua lievittävänä aineena osoitetaan vääntelehtimiskokeella hiirillä, joka vääntelehtiminen aiheutetaan fenyyli-p-kinonilla ja joka koe on tavanomainen analgesian määrittämyskoe [Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 95 (1957) 729]. Siten esimerkiksi ihon alle annettu annos, joka estää tässä kokeessa aiheutetun vääntelehtimisen noin 50 %:lla hiiristä (ED₅₀), on sellainen kuin taulukossa 2 esitetään.

10

Taulukko 2

Yhdiste	Fenyyli-p-kinonin aiheuttaman vääntelehtimisen esto, ED ₅₀ (mg/kg, sc)
9-kloori-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-dihydrobentso[b]pyrrolo[3,2,1-j, k][1,4]-bentsodiatsepiini	4,1
9-metyyli-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-dihydrobentso[b]pyrrolo[3,2,1-j, k][1,4]bentsodiatsepiini	0,34
Propoksifeeni (vertailuaine)	3,9

Kivuntunnettomuus saavutetaan, kun sellaisen hoidon tarpeessa olevalle kohteelle annetaan suun kautta, parenteraalisesti tai laskimoon vaikuttava annos, jonka suuruus on 0,01-100 mg kohteen painokiloa kohden vuorokaudessa, tämän keksinnön mukaisia dihydrobentso[**b**]pyrrolobentsodiatsepiineja. Erityisen edullinen vaikuttava annos on noin 25 mg painokiloa kohden vuorokaudessa. On kuitenkin ymmärrettävä, että tarkat annostusohjeet kutakin kohdetta varten tulee määrätä kulloisenkin tarpeen ja edellä mainittua yhdistettä antavan tai sen antamista valvovan henkilön ammatillisen mielipiteen mukaan. Lisäksi tulee ymmärtää, että tässä esitetyt annokset ovat vain esimerkkejä, eivätkä ne rajoita mitenkään keksinnön piiriä tai soveltamista käytäntöön.

32

Keksinnön mukaisiin yhdisteisiin kuuluvat myös:

- 4-kloori-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-dihydrobentso-
 [b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepiini,
 4-bromi-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-dihydrobentso-
 5 [b]pyrrolo[3,2,1,-j,k][1,4]bentsodiatsepiini,
 4-metyyli-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-dihydrobentso-
 [b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepiini,
 9-bromi-4-kloori-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-di-
 hydrobentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepiini,
 10 4-kloori-9-metyyli-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-di-
 hydrobentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepiini,
 10-metyyli-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-dihydro-
 bentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepiini,
 9-kloori-7-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-dihydrobentso-
 15 [b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepiini,
 9-kloori-4-metyyli-7-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-
 dihydrobentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepiini
 ja
 4-bromi-9-kloori-7-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-di-
 20 hydrobentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepiini.

Vaikuttavat määrät tämän keksinnön mukaisia yhdis-
 teitä voidaan antaa kohteelle useilla menetelmillä, esi-
 merkiksi suun kautta kapseleina tai tabletteina, parente-
 raalisesti steriileinä liuoksina tai suspensioina ja jois-
 25 sakin tapauksissa laskimoon steriileinä liuoksina. Vaikka
 tämän keksinnön mukaiset dihydrobentso-pyrrolobentsodiatse-
 piinit ovatkin tehokkaita sellaisinaan, ne voidaan formu-
 loida ja antaa farmaseuttisesti hyväksyttävänä happoaddi-
 tiosuoloinaan stabiilisuuden, kiteytymisedun, paremman
 30 liukoisuuden ja muiden vastaavien seikkojen vuoksi.

Edullisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä additiosuo-
 loja ovat mineraalihappojen, esimerkiksi suolahapon, rikki-
 hapon, typpihapon ja vastaavien suolat, yksiemäksisten
 karboksyylihappojen, kuten esimerkiksi etikkahapon, propio-
 35 nihapon ja vastaavien, suolat, kaksiemäksisten karboksyyli-
 happojen, kuten esimerkiksi maleiinihapon, fumaarihapon ja

vastaavien, suolat sekä kolmiemäksisten karboksyylihapojen, kuten esimerkiksi karboksimeripihkahapon, sitruunahapon ja vastaavien, suolat.

Vaikuttavia määriä keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa suun kautta esimerkiksi inerttiin laimennusaineeseen tai syötäväksi kelpaavaan kantaja-aineeseen yhdistettyinä. Ne voidaan pakata gelatiinikapseleihin tai puristaa tableteiksi. Suun kautta antamalla tapahtuvaa hoitoa varten edellä mainitut yhdisteet voidaan yhdistää täyteaineeseen ja käyttää tabletteina, pillereinä, kapseleina, eliksiireinä, suspensioina, siirappeina, kekseinä, purukumeina ja vastaavina. Näiden valmisteiden tulisi sisältää vähintään 0,5 % vaikuttavaa yhdistettä, mutta sen määrä voi vaihdella kulloisenkin antomuodon mukaan ja olla haitatta 15 4 %:sta noin 70 %:iin yksikön painosta. Vaikuttavan yhdisteen määrä tällaisessa koostumuksessa on sellainen, että sopiva annos saadaan aikaan. Tämän keksinnön mukaisia edullisia koostumuksia ja valmisteita valmistetaan siten, että suun kautta annettavassa muodossa oleva annosyksikkö sisältää 20 1,0-300 mg vaikuttavaa yhdistettä.

Tabletit, pillerit, kapselit ja vastaavat voivat sisältää myös seuraavia aineosia: sideainetta, kuten mikroki-teistä selluloosaa, trakanttikumia tai gelatiinia; täyteainetta, kuten tärkkelystä tai laktoosia; hajotusainetta, 25 kuten algiinihappoa, maissitärkkelystä ja vastaavaa; voiteluainetta, kuten magnesiumstearaattia; liukuainetta, kuten kolloidista piidioksidia; ja makeutusainetta, kuten sakka-roosia tai sakariinia, tai makua parantavaa ainetta, kuten piparminttua, metyyllisalisylaattia tai appelsiiniaromia. 30 Annosyksikön ollessa kapselin muodossa se voi sisältää edellä esitetyn tyyppisten aineiden lisäksi nestemäistä kantaja-ainetta, kuten rasvahappoöljyjä. Muut annosyksikkömuodot voivat sisältää monenlaisia muita aineita, jotka muuttavat annosyksikköä fysikaalisesti, esimerkiksi päällysteinä. 35 Siten tabletit tai pillerit voidaan päällystää sokerilla, shellakalla tai muulla suolistossa hajoavalla päällystys-

aineella. Siirappi voi sisältää vaikuttavien yhdisteiden lisäksi makeutusaineena sakkaroosia, tiettyjä säilymistä edistäviä aineita, väriaineita sekä makua parantavia aineita. Näiden erilaisten koostumusten valmistuksessa käytettävien aineiden tulee olla farmaseuttisesti puhtaita ja käytettävänä määrinä myrkyttömiä.

Parenteraalisesti tapahtuvaa hoitoa varten keksinnön mukaiset vaikuttavat yhdisteet voidaan sekoittaa liuoksiksi tai suspensioiksi. Näiden valmisteiden tulee sisältää vähintään 0,1 % vaikuttavaa yhdistettä, mutta se määrä voi vaihdella 0,5 %:sta noin 50 %:iin valmisteen painosta. Vaikuttavien yhdisteiden määrä tällaisissa koostumuksissa on sellainen, että sopiva annos saadaan aikaan. Edullisia tämän keksinnön mukaisia koostumuksia ja valmisteita valmistetaan siten, että parenteraalisesti annettava annosyksikkö sisältää 0,5-100 mg vaikuttavaa yhdistettä.

Liuokset tai suspensiot voivat sisältää myös seuraavia aineosia: steriiliä laimennusainetta, kuten vettä ruiskeisiin, suolaliuosta, tiettyjä öljyjä, polyetyleeniglykoleja, glyserolia, propyleeniglykolia tai muita synteettisiä liuottimia; bakteereja tuhoavia aineita, kuten bentsyylialkoholia tai metyyliparabeeneja; hapettumista estäviä aineita, kuten askorbiinihappoa tai natriumvetysulfiittia; kela-toivia aineita, kuten etyleenidiamiinitetraetikkahappoa; puskuriaineita, kuten asetaatteja, sitraatteja tai fosfaatteja; ja isotoniseksi tekeviä aineita kuten natriumkloridia tai dekstroosia. Parenteraalisesti annettava valmiste voidaan pakata ampulleihin, kertakäyttöruiskuihin tai lasista tai muovista valmistettuihin, useita annoksia sisältäviin lääkepulloihin.

Seuraavat esimerkit annetaan vain keksinnön valaisemiseksi, eikä niitä pidä tulkita keksintöä rajoittaviksi. Kaikki lämpötilat ilmoitetaan Celsiusasteina ($^{\circ}\text{C}$), ellei toisin ole mainittu.

5 Esimerkki 1

a) 1-(4-fluori-2-nitrofenyyli)indoliini

Liuosta, joka sisälsi indoliinia (14,9 g, 0,125 mol), 2,5-difluorinitrobenseeniä (15,9 g, 0,10 mol) ja kollidiinia (15,2 g, 0,125 mol) ksyleenissä (100 ml), refluksoi-
10 tiin samalla sekoittaen yön yli (noin 16 h). Huoneen lämpötilaan jäädyttämisen jälkeen lisättiin samalla voimakkaasti sekoittaen dikloorimetaania (250 ml) ja vettä (250 ml). Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin kahdesti vedellä, kahdesti 2N HCl:lla, kerran 2N NaOH:lla ja vielä kerran NaCl-liuoksella, kuivattiin sitten ja haihdutettiin
15 alipaineessa, jolloin saatiin 19,2 g (74 %) öljyä. Tämä aine liuotettiin 60 ml:aan isopropyylieetteriä, josta kiteytyi 11,5 g (45 %) tuotetta. Tämä aine kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin 8,5 g (kokonaissaan-
20 to 33 %) 1-(4-fluori-2-nitrofenyyli)-indoliinia, sp. 87-89 $^{\circ}\text{C}$.

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
Laskettu $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_2$:lle:	65,11	4,29	10,85
Saatu:	65,07	4,41	10,90

25 b) 1-(2-amino-4-fluorifenyyli)indoliinihydrokloridi

Parrin pulloa, johon pantiin 12,9 g (0,05 mol) esimerkissä la valmistettua 1-(4-fluori-2-nitrofenyyli)-indoliinia, 200 ml absoluuttista etanolia ja 0,3 g katalyyttiä, joka sisälsi 5 % Pd:a hiilellä, ja jossa vedyn
30 paine oli 4,0 atm, ravistettiin, kunnes vedyn kulutus lakkasi. Sen jälkeen katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin öljy, joka painoi 11,6 g (100 %). Tämä öljy liuotettiin 75 ml:aan eta-
35 nolia samalla kuumentaen, ja sen jälkeen lisättiin 25 ml vetykloridilla kyllästettyä eetteriä. Lisäksi lisättiin

400 ml pelkkää eetteriä saostumisen maksimoimiseksi. Hydrokloridisuola kerättiin ja kuivattiin, ja sen painoksi todettiin 9,1 g (69 %). Kiteytettäessä uudelleen etanoli-eetteri-seoksesta saatiin 6,8 g (kokonaissaanto 52 %) 1-(2-amino-4-fluorifenyyli)indoliinihydrokloridia, sp. 190-193°C.

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
Laskettu $C_{14}H_{13}FN_2 \cdot HCl$:lle:	63,52	5,33	10,58
Saatu:	63,63	5,35	10,64

10 c) N- $\sqrt{2}$ -(2,3-dihydro-1H-indol-1-yyli)-5-fluorifenyyli- $\sqrt{7}$ -4-metyyli-1-piperatsiinikarboksamidimaleaatti

Liukseen, joka sisälsi 50,2 g (0,22 mol) esimerkissä lb valmistettua 1-(3-amino-4-fluorifenyyli)indoliinia ja 66,7 g (0,66 mol) trietyyliamiinia 900 ml:ssa kloroformia, lisättiin typpikaasukehän alla ja samalla sekoittaen 65,7 g (0,33 mol) 4-metyyli-1-piperatsiinikarbonyylihydrokloridia, joka lisäys tehtiin useassa erässä 5 minuutin aikana. Reaktioseosta refluksoitiin 6 h, jonka jälkeen lisättiin vielä 22,2 g (0,22 mol) trietyyliamiinia ja 43,8 g (0,22 mol) karbonyylikloridireagenssia. Yön yli (noin 16 h) refluksoinnin jälkeen reaktioseos jäähdytettiin, siihen lisättiin 1 litra vettä, ja sitä sekoitettiin voimakkaasti 15 min. Kerrokset erotettiin ja 25 orgaaninen kerros pestiin kahdesti vedellä, kuivattiin Na_2SO_4 :lla ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin jäljelle jäi 50 g:n jäännös. Tämä aine liuotettiin 150 ml:aan tolueenia, ja imeytettiin suureen kromatografiapylvääseen, joka sisälsi 1,5 kg silikageeliä, joka oli pakattu pylvääseen tolueenissa. Eluoimalla ensin tolueenilla, 30 lisäämällä sen jälkeen asteittain (25 % kerrallaan) dikloorimetaania (CH_2Cl_2) tolueeniin, eluoimalla sitten pelkällä CH_2Cl_2 :lla ja lisäämällä lopuksi asteittain (1 % kerrallaan) metanolia CH_2Cl_2 :een saatiin 27,3 g (kokonaissaanto 35 %) puhdasta ureaa. 12,7 g (0,036 mol) siitä 35 muutettiin maleaattisuolaksi seuraavalla tavalla. Urea

liuotettiin 30 ml:aan etanolia ja käsiteltiin liuoksella, joka sisälsi 4,64 g (0,04 mol) maleiinihappoa 20 ml:ssa lämmintä etanolia. Suolakiteet kerättiin, ja niiden painoksi todettiin 13,2 g (78 %). Kiteytettäessä kahdesti uudelleen etanolista saatiin N- $\bar{2}$ -(2,3-dihydro-1H-indol-1-yyli)-5-fluorifenyyli-4-metyyli-1-piperatsiinikarboksamaleaattia, sp. 117-120°C.

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
Laskettu $C_{20}H_{23}FN_4O \cdot C_4H_4O_4$:	61,27	5,78	11,191
10 Saatu:	61,18	5,94	11,80

d) 9-fluori-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-dihydrobentso**[b]**pyrrolo**[3,2,1-j,k]**/**[1,4]**bentsodiatsepiini

Seosta, joka sisälsi 10,6 g (0,030 mol) esimerkiksi 15 sä lc valmistettua N- $\bar{2}$ -(2,3-dihydro-1H-indol-1-yyli)-5-fluorifenyyli-4-metyyli-1-piperatsiinikarboksamidia 250 ml:ssa fosforioksikloridia, refluksoitettiin typpi-kaasukehän alla ja samalla sekoittaen 6 h, jonka jälkeen se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Ylimääräinen 20 fosforioksikloridi poistettiin varovasti lämmittäen vesisuihkupumpulla aikaansaadussa alipaineessa. Jäännös jäähdytettiin jäähauteessa (kosteudelta suojattuna), ja siihen lisättiin ensin 250 ml jääkylmää 2N NaOH:a ja sen jälkeen 500 ml dikloorimetaania. Seosta sekoitettiin 25 voimakkaasti, kunnes kaikki aine oli liuennut. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin kolmesti vedellä, kuivattiin Na_2SO_4 :lla ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 9,1 g öljyä. Tämä aine imeytettiin suurikokoiseen kromatografiapylvääseen, joka sisälsi 400 g alumiinioksidia, joka 30 oli pakattu pylvääseen CH_2Cl_2 :ssa. Eluoitaessa CH_2Cl_2 :lla saatiin puhdasta tetrasyklistä yhdistettä sisältäviä jakeita, jotka yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 3,5 g (kokonaissaanto 35 %) tuotetta, joka kiteytyi. Tämä tuote kiteytettiin uudelleen pienestä määrästä asetonია, 35 jolloin saatiin 2,1 g 9-fluori-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-dihydrobentso**[b]**pyrrolo**[3,2,1-j,k]**/**[1,4]**bentsodiatsepiinia, sp. 151-153°C.

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
Laskettu $C_{20}H_{21}FN_4$:lle:	71,41	6,29	16,65
Saatu:	71,07	6,35	16,46

Esimerkki 2

5

a) 1-(4-bromi-2-nitrofenyyli)indoliini

Liuosta, joka sisälsi 29,8 g (0,25 mol) indoliinia, 56,2 g (0,20 mol) 2,5-dibrominitrobentseeniä ja 30,3 g (0,25 mol) kollidiinia 200 ml:ssa ksyleeniä, refluksoitettiin typpikaasukehän alla ja samalla sekoittaen yön yli (noin 16 h). Huoneen lämpötilaan jäädyttämisen jälkeen saostunut suola poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin. Jäännökseen lisättiin sekoittaen dikloorimetania (300 ml) ja vettä (300 ml). Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vielä kahdesti vedellä, kahdesti laimealla HCl:lla, kerran laimealla NaOH:lla ja vielä kahdesti vedellä, kuivattiin Na_2SO_4 :lla ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin jäljelle jäi 55,1 g:n (92 %) jäännös. Tämä liuotettiin 100 ml:aan metanolia samalla kuumentaen, josta liuoksesta kiteytyi sitten 34,7 g (saanto 58 %) tuotetta. 5 g tästä aineesta kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saatiin 3,5 g (70 %) 1-(4-bromi-2-nitrofenyyli)indoliinia, sp. 100-102°C.

10

15

20

25

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
Laskettu $C_{14}H_{11}BrN_2O_2$:lle:	52,59	3,47	8,78
Saatu:	52,86	3,55	8,81

b) 1-(2-amino-4-bromifenyyli)indoliinihydrokloridi

Parrin pulloa, johon ooi pantu 15,96 g (0,050 mol) esimerkissä 2a valmistettua 1-(4-bromi-2-nitrofenyyli)indoliinia, 100 ml bentseeniä, 100 ml absoluuttista etanolia ja 1,0 g 1 % Pt/hiili-katalyyttiä ja jossa vedyn alkupaine oli 4,0 atm, ravistettiin, kunnes vedyn kuluus lakkasi. Sen jälkeen katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin öljy, jonka paino oli 14,4 g (100 %). Tämä öljy liuotettiin 25 ml:aan etanolia samalla kuumentaen, ja

30

35

sen jälkeen lisättiin 25 ml vetykloridilla kyllästettyä eetteriä. Saostumisen maksimoimiseksi lisättiin lisäksi 500 ml pelkkää eetteriä. Hydrokloridisuola kerättiin ja kuivattiin, ja sen painoksi todettiin 10,6 g (65 %).

- 5 Uudelleen kiteytettäessä kahdesti (aktiivihiilikäsittely) etanoli-eetteri-seoksesta saatiin 4,8 g (kokonaissaanto 30 %) 1-(2-amino-4-bromifenyyl)indoliinihydrokloridia, sp. 185-188°C.

Alkuaineanalyysi:		C %	H %	N %
10	Laskettu $C_{14}H_{13}BrN_2 \cdot HCl$:lle:	51,64	4,33	8,60
	Saatu:	51,63	4,42	8,66

c) N-[5-bromi-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yyli)-
fenyyli]-4-metyyli-1-piperatsiinikarboksamidi-
maleaatti

- 15 Liuokseen, joka sisälsi 43,5 g (0,15 mol) esimerkissä 2b valmistettua 1-(4-bromi-2-aminofenyyl)indoliinia ja 82,8 g (0,60 mol) jauhettua kaliumkarbonaattia 1000 ml:ssa kloroformia, lisättiin typpikaasukehän alla ja samalla sekoittaen 44,7 g (0,225 mol) 4-metyyli-1-piperatsiinikarbonyylikloridihydrokloridia, jonka lisäys
- 20 tehtiin useassa erässä 10 min:n aikana. Reaktioseosta refluksoitiin 6 h, jonka jälkeen lisättiin uusi erä kaliumkarbonaattia (10,4 g, 0,075 mol) ja karbonyylikloridireagenssia (14,9 g, 0,075 mol). Yön yli (noin 16 h)
- 25 refluksoinnin jälkeen reaktioseos jäähdytettiin, siihen lisättiin 500 ml vettä, ja sitä sekoitettiin voimakkaasti 15 min. Kerrokset erotettiin, ja orgaaninen kerros pestiin kolmesti vedellä, kuivattiin Na_2SO_4 :lla ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin 200 ml:aan tolu-
- 30 eenia ja imeytettiin suurikokoiseen kromatografiapylväeseen, joka sisälsi 1,5 kg silikageeliä, joka oli pakattu pylväeseen tolueenissa. Eluoimalla ensin tolueenilla, lisäämällä sen jälkeen asteittain (25 % kerrallaan) dikloorimetaania tolueeniin, eluoimalla sitten pelkällä
- 35 dikloorimetaanilla ja lopuksi 1 % metanolia sisältävällä dikloorimetaanilla saatiin 24 g (kokonaissaanto 39 %) mel-

ko puhdasta ureaa. Tämä liuotettiin 100 ml:aan etanolia ja käsiteltiin liuoksella, joka sisälsi 6,69 g (0,06 mol) maleiinihappoa 50 ml:aan etanolia liuotettuna. Maleaattisuola kerättiin ja kuivattiin, ja sen painoksi todettiin 5 17,3 g (kokonaissaanto 22 %); sp. 175-177°C (hajoaa). Ki-
teytettäessä uudelleen metanolista (aktiivihiilikäsittely) saatiin 12,7 g (kokonaissaanto 16 %) N- $\bar{5}$ -bromi-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yyli)fenyyli $\bar{7}$ -4-metyyli-1-piperatsiini-
karboksamidimaleaattia, sp. 175-177°C (hajoaa).

10 Alkuaineanalyysi:

	C %	H %	N %
Laskettu $C_{20}H_{23}BrN_4O \cdot C_4H_4O_4$:lle:	54,25	5,12	10,54
Saatu:	54,38	5,04	10,49

d) 9-bromi-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-dihydrobentso \bar{b} pyrrolo $\bar{3},2,1-j,k/\bar{1},4$ /bentsodiatsepiini

15

Seosta, joka sisälsi 9,14 g (0,022 mol) esimerkis-
sä 2c valmistettua N- $\bar{5}$ -bromi-2-(2,3-dihydro-1H-indol-
1-yyli)fenyyli $\bar{7}$ -4-metyyli-1-piperatsiinikarboksamidia
250 ml:ssa fosforioksidikloridia, refluksoitettiin typpikaa-
20 sukehän alla ja samalla sekoittaen 7 h, jonka jälkeen
se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Ylimääräinen fos-
forioksidikloridi poistettiin varovasti lämmittämällä ve-
sisuihkupumpulla aikaansaadussa alipaineessa. Jäännös
jäähdytettiin jäähauteessa (kosteudelta suojattuna), ja
25 sitten siihen lisättiin ensin 250 ml jääkylmää 2N NaOH:a
ja sen jälkeen 500 ml dikloorimetaania. Seosta sekoitet-
tiin voimakkaasti, kunnes kaikki aine oli liuennut. Orgaa-
ninen kerros erotettiin, pestiin kolmesti vedellä, kui-
vattiin Na_2SO_4 :lla, ja haihdutettiin alipaineessa, jol-
30 loin saatiin 85 g (98 %) öljyä. Tämä aine imeytettiin
suurikokoiseen kromatografiapylvääseen, joka sisälsi alu-
miinioksidia, joka oli pakattu pylvääseen CH_2Cl_2 :ssa.
Eluoitaessa CH_2Cl_2 :lla saatiin käytännöllisesti katsoen
puhdasta tetrasyklistä yhdistettä sisältäviä jakeita,
35 jotka yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin
4,6 g (kokonaissaanto 53 %) tuotetta vaahtona. Tämä ki-
teytettiin pienestä määrästä metanolia, jolloin saatiin

2,6 g 9-bromi-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-dihydro-
bentso[*b*]pyrrolo[*3,2,1-j,k*]/[*1,4*]bentsodiatsepiinia, sp.
153-155°C.

	Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
5	Laskettu C ₂₀ H ₂₁ BrN ₄ :lle:	60,46	5,33	14,10
	Saatu:	60,13	5,30	14,06

Esimerkki 3

a) 1(4-kloori-2-nitrofenyyli)indoliini

Liuosta, joka sisälsi 38,4 g (0,20 mol) 1,4-di-
10 kloori-2-nitrobentseeniä ja 59,6 g (0,50 mol) indoliinia
400 ml:ssa dimetyyliformamidia, kuumennettiin 140-145°C:
ssa typpikaasukehän alla ja samalla sekoittaen yön yli
(23 h). Sen jälkeen DMF-liuotin poistettiin alipaineessa,
ja jäännös liuotettiin 500 ml:aan dikloorimetaania. Tämä
15 liuos uutettiin vedellä, laimealla suolahapolla ja
NaCl-liuoksella, kuivattiin sitten Na₂SO₄:llä ja väkevöi-
ttiin öljyksi. Tämä imeytettiin suurikokoiseen kromato-
grafiapylvääseen, joka sisälsi 1,5 kg silikageeliä, joka
oli pakattu pylvääseen tolueenissa. Eluoitaessa toluee-
20 nilla saatiin 22,1 g (kokonaissaanto 40 %) tuotetta,
joka kiteytyi. Pieni osa siitä kiteytettiin uudelleen
heksaanista, jolloin saatiin 1-(4-kloori-2-nitrofenyyli)-
indoliinia, sp. 97-99°C.

	Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
25	Laskettu C ₁₄ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ :lle:	61,21	4,04	10,20
	Saatu:	60,84	4,01	10,22

b) N-*5*-kloori-2-(2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yyli)-
fenyyli-*4*-metyyli-1-piperatsiinikarboksamidi-
maleaatti

30 Liuokseen, joka sisälsi 24,5 g (0,10 mol) 1-(2-ami-
no-4-kloorifenyyli)indoliinia (valmistettu esimerkissä 3a
valmistetusta yhdisteestä esimerkin 2b mukaisella mene-
telmällä) ja 30,3 g (0,30 mol) trietyyliamiinia 450 ml:
ssa kloroformia, lisättiin typpikaasukehän alla ja sa-
35 malla sekoittaen 29,9 g (0,15 mol) 4-metyyli-1-piperatsii-
nikarbonyylikloridihydrokloridia, joka lisäys tehtiin use-

assa erässä 5 min:n aikana. Reaktioseosta refluksottiin 6 h, jonka jälkeen lisättiin uusi erä trietyyliamiinia (15,2 g, 0,15 mol) ja karbonyylikloridireagenssia (19,9 g, 0,10 mol). Yön yli (noin 16 h) refluksoinnin jälkeen reaktioseos jäähdytettiin, siihen lisättiin 400 ml vettä ja sitä sekoitettiin voimakkaasti 15 min. Kerrokset erotettiin, ja orgaaninen kerros pestiin kolmesti vedellä, kuivattiin Na₂SO₄:lla ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin 150 ml:aan tolueenia ja imeytettiin suurikokoiseen kromatografiapylvääseen, joka sisälsi 1,5 kg silikageeliä, joka oli pakattu pylvääseen tolueenis-

10 sa. Eluomalla ensin tolueenilla, lisäämällä sitten asteittain (25 % kerrallaan) dikloorimetaania tolueeniin, eluomalla sitten pelkällä dikloorimetaanilla ja lopuksi

15 lisäämällä asteittain (1 % kerrallaan) metanolia dikloorimetaanin saatiin 3 % metanolia sisältävällä dikloorimetaanilla eluoitaessa 12 g (kokonaissaanto 32 %) puhdasta ureaa, joka kiteytyi. Tämä 12 g (0,032 mol) ureaa liuotettiin 100 ml:aan eetteriä, suodatettiin, ja

20 liuokseen lisättiin pisaroittain ja samalla sekoittaen liuos, joka sisälsi 4,64 g (0,040 mol) maleiinihappoa 180 ml:ssa eetteriä ja 20 ml:ssa etanolia. Hienojakoinen maleaattisuola kerättiin ja kuivattiin, ja sen painoksi todettiin 10,7 g (kokonaissaanto 22 %). Uudelleen-

25 kiteytys 200 ml:sta metanolia (aktiivihiilikäsittely), johon lisättiin sitten 400 ml eetteriä, antoi tulokseksi 7,8 g (kokonaissaanto 16 %) N- $\bar{5}$ -kloori-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yyli)fenyyli $\bar{7}$ -4-metyyli-1-piperatsiinikarbo-

30 oksamidimaleaattia, sp. 165-166°C (hajoaa).

Alkuaineanalyysi: C % H % N %

Laskettu C₂₀H₂₃ClN₄O⁺C₄H₄O₄:lle:

59,20 5,59 11,51

Saatu:

59,03 5,52 11,14

35 c) 9-kloori-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-dihydrobentso \bar{b} pyrrolo $\bar{3}$,2,1-j,k $\bar{7}$ / $\bar{1}$,4/bentso-diatsepiini

Liuosta, joka sisälsi 6,30 g (0,017 mol) esimerkissä 3b valmistettua N- $\bar{5}$ -kloori-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yyli)fenyyli $\bar{7}$ -4-metyyli-1-piperatsiinikarboksamidia 100 ml:ssa fosforioksikloridia, refluksoitettiin typpikaasukehän
 5 alla ja samalla sekoittaen 6 h, jonka jälkeen se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Ylimääräinen fosforioksikloridi poistettiin varovasti lämmittämällä vesisuihkupumpulla aikaansaadussa alipaineessa. Jäännös jäähdytettiin jäähauteessa (kosteudelta suojattuna), ja siihen lisättiin
 10 ensin 250 ml jääkylmää 2N NaOH:ta ja sitten 250 ml dikloorimetaania. Seosta sekoitettiin voimakkaasti, kunnes kaikki aine oli liuennut. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin neljästi vedellä, kuivattiin Na₂SO₄:lla ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 5,7 g (95 %) puoleksi kiteistä ainetta. Uudelleenkiteytys asetonista antoi tulokseksi 2,20 g (kokonaissaanto 37 %) 9-kloori-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-dihydrobentso \bar{b} /pyrrolo $\bar{3}$,2,1-j,k $\bar{7}$ / $\bar{1}$,4 $\bar{7}$ bentsodiatsepiinia, sp. 154-156°C.

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
20 Laskettu C ₂₀ H ₂₁ ClN ₄ :lle:	68,08	6,00	15,88
Saatu:	67,85	6,00	15,63

Esimerkki 4

a) 1-(4-metyyli-2-nitrofenyyli)indoliini

Seosta, joka sisälsi 216 g (1,00 mol) 4-bromi-3-nitrotolueenia, 179 g (1,50 mol) indoliinia ja 182 g
 25 (1,50 mol) kollidiinia 500 ml:ssa ksyleeniä, refluksoitettiin typpikaasukehän alla ja samalla sekoittaen 3 vrk. Huoneen lämpötilaan jäähdyttämisen jälkeen saostunut kollidiinihydrobromidisuola poistettiin suodattamalla. Ksyleenisuodos pestiin sitten vedellä, kolmesti laimealla HCl:lla, kerran laimealla NaOH:lla ja uudelleen vedellä, kuivatettiin sen jälkeen Na₂SO₄:lla ja väkevöitiin öljyksi. Tämä aine liuotettiin 250 ml:aan metanolia, josta liuoksesta saostui sitten 91 g (saanto 36 %) tuotetta, jonka sulamispiste oli 93-95°C. Osa siitä kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin 1-(4-metyyli-2-nitrofenyyli)-indoliinia, sp. 93-95°C.

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
Laskettu $C_{15}H_{14}N_2O_2$:lle:	70,85	5,55	11,02
Saatu:	70,94	5,62	11,08

5 b) 1-(2-amino-4-metyylifenyyli)indoliinihydrokloridi

Parrin pulloa, johon oli pantu 15,3 g (0,060 mol) esimerkissä 4a valmistettua 1-(4-metyyli-2-nitrofenyyli)indoliinia, 100 ml bentseeniä, 100 ml absoluuttista etanolia ja 1,00 g 5 % Pd/hiili-katalyyttiä ja jossa vedyn alkupaine oli 4,0 atm, ravistettiin kunnes vedyn kulutus lakkasi. Sen jälkeen katalyytti poistettiin suodattamalla, ja suodos haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin öljy, jonka paino oli 13,1 g (97 %). Tämä liuotettiin 50 ml:aan metanolia, ja sen jälkeen lisättiin 15 50 ml vetykloridilla kyllästettyä eetteriä. Saostumisen maksimoimiseksi lisättiin lisäksi 300 ml pelkkää eetteriä. Hydrokloridisuola kerättiin ja kuivattiin, ja sen painoksi todettiin 15,0 g (96 %). Uudelleenkiteytys kahdesti metanolieetteri-seoksesta antoi tulokseksi 8,1 g 20 (kokonaissaanto 52 %) 1-(2-amino-4-metyylifenyyli)indoliinihydrokloridia, sp. 203-206°C.

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
Laskettu $C_{15}H_{16}N_2 \cdot HCl$:lle:	69,09	6,57	10,75
Saatu:	68,97	6,94	10,44

25 c) N- $\overline{5}$ -metyyli-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yyli)fenyyli- $\overline{7}$ -4-metyyli-1-piperatsiinikarboksamidimaleaatti

Liukokseen, joka sisälsi 43,0 g (0,190 mol) esimerkissä 4b valmistettua 1-(2-amino-4-metyylifenyyli)indoliinia ja 105 g (0,76 mol) jauhettua kaliumkarbonaattia 1000 ml:ssa kloroformia, lisättiin typpikaasukehän alla ja samalla sekoittaen 56,7 g (0,285 mol) 4-metyyli-1-piperatsiinikarbonyylikloridihydrokloridia, joka lisäys tehtiin useassa erässä 10 min:n aikana. Reaktioseosta refluksoitiin 35 7 h, jonka jälkeen lisättiin uusi erä kaliumkarbonaattia (13,1 g, 0,095 mol) ja karbonyylikloridireagenssia (18,9 g,

0,095 mol). Yön yli (noin 16 h) refluksoinnin jälkeen reaktioseos jäädytettiin, siihen lisättiin 500 ml vettä, ja sitä sekoitettiin voimakkaasti 15 min. Kerrokset erotettiin, ja orgaaninen kerros pestiin kolmesti vedellä, kuivattiin Na₂SO₄:lla ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 77 g puolikiinteätä ainetta. Tämä liuotettiin 200 ml:aan metanolia ja käsiteltiin liuoksella, joka sisälsi 24,4 g maleiinihappoa 100 ml:ssa metanolia. Näin saatiin 37,7 g (kokonaissaanto 43 %) kiteistä maleaattisuolaa. Tämä suola muutettiin takaisin vapaaksi ureamäkseksi; saanto 18,1 g. Tämä aine liuotettiin 50 ml:aan dikloorimetaania ja imeytettiin suurikokoiseen kromatografiapylvääseen, joka sisälsi 300 g silikageeliä, joka oli pakattu pylvääseen dikloorimetaanissa. Eluoitaessa ensin dikloorimetaanilla ja sen jälkeen metanoli-dikloorimetaani-seoksella (1:3) saatiin 16,2 g (kokonaissaanto 24 %) puhdasta ureaa. Tämä (0,046 mol) liuotettiin 50 ml:aan metanolia ja käsiteltiin liuoksella, joka sisälsi 5,92 g (0,051 mol) maleiinihappoa 25 ml:aan metanolia liuotettuna. Syntynyt maleaattisuola kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin 12,6 g N- $\sqrt{5}$ -metyyli-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yyli)fenyyli- $\sqrt{7}$ -4-metyyli-1-piperatsiinikarboksamidimaleaattia, sp. 173-175°C (hajoaa).

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
25 Laskettu C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ⁺ C ₄ H ₄ O ₄ :lle:	64,36	6,48	12,01
Saatu:	64,36	6,36	12,15

d) 9-metyyli-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-dihydrobentso**[b]**pyrrolo**[3,2,1-j,k]****[1,4]**bentsodiatsepiini

30 Seosta, joka sisälsi 35,1 g (0,10 mol) esimerkissä 4c valmistettua N- $\sqrt{5}$ -metyyli-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yyli)fenyyli- $\sqrt{7}$ -4-metyyli-1-piperatsiinikarboksamidia 500 ml:ssa fosforioksidikloridia, refluksoitiin typpikaasukehän alla ja samalla sekoittaen 6 h, jonka jälkeen se jäädytettiin huoneen lämpötilaan. Ylimääräinen fosforioksidikloridi

poistettiin varovasti lämmittämällä vesisuihkupumpulla ai-
 kaansaadussa alipaineessa. Jäännös jäähdytettiin jäähau-
 teessa (kosteudelta suojattuna), ja siihen lisättiin ensin
 250 ml jääkylmää 2N NaOH:a ja sen jälkeen 500 ml kloroformia.
 5 Seosta sekoitettiin voimakkaasti, kunnes kaikki aine
 oli liuennut. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin kolmes-
 ti vedellä ja väkevöitiin alipaineessa öljyksi. Tämä liuo-
 tettiin 100 ml:aan kiehuvaa asetonia, ja sen jälkeen sen
 annettiin kiteytyä huoneen lämpötilassa, jolloin saatiin
 10 13,5 g (kokonaissaanto 41 %) 9-metyyli-6-(4-metyyli-1-
 piperatsinyyli)-1,2-dihydrobentso[*b*]pyrrolo[3,2,1-*j,k*]-
 [1,4]bentsodiatsepiinia, sp. 160-162°C.

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
15 Laskettu C ₂₁ H ₂₄ N ₄ :lle:	75,87	7,28	16,85
Saatu:	75,98	7,54	16,48

Esimerkki 5

a) N-[2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yyli)-5-(α,α,α -
 trifluorimetyyli)-fenyyli]-4-metyyli-1-piperat-
 20 siinikarboksamidimaleaatti

Liuokseen, joka sisälsi 27,7 g (0,10 mol) 1-(2-
 amino-4-trifluorimetyylifenyyli)indoliinia ja 30,3 g (0,30
 mol) trietyyliamiinia 450 ml:ssa kloroformia, lisättiin
 typpikaasukehän alla ja samalla sekoittaen 29,9 g (0,15
 25 mol) 4-metyyli-1-piperatsiinikarbonyylikloridihydroklori-
 dia, joka lisäys tehtiin useassa erässä 5 min:n aikana.
 Reaktioseosta refluksoitiin 3 h, jonka jälkeen lisättiin
 uusi erä trietyyliamiinia (15,2 g, 0,15 mol) ja karbonyyli-
 kloridireagenssia (15,0 g, 0,075 mol). Yön yli (16 h) ref-
 30 luksoinnin jälkeen reaktioseos jäähdytettiin, siihen li-
 sätettiin 400 ml vettä ja sitä sekoitettiin voimakkaasti 15
 min. Kerrokset erotettiin, ja orgaaninen kerros pestiin
 kahdesti vedellä, kuivattiin Na₂SO₄:lla ja haihdutettiin
 alipaineessa, jolloin jäljelle jäi 41,1 g:n jäännös. Tämä
 35 aine liuotettiin 100 ml:aan tolueni-dikloorimetaani-
 seosta (1:1) ja imeytettiin suurikokoiseen kromatografia-

pylvääseen, joka sisälsi 1 kg silikageeliä, joka oli pakattu pylvääseen tolueenissa. Eluoimalla ensin tolueenidikloorimetaani-seoksella (1:1) ja sen jälkeen pelkällä dikloorimetaanilla saatiin 20,2 g (kokonaissaanto 50 %) 5 puhdasta ureaa, joka kiteytyi. 8,6g(0,021 mol) ureasta muutettiin maleaattisuolaksi seuraavasti. Puhdas urea liuotettiin 20 ml:aan lämmintä etanolia, ja siihen lisättiin liuos, joka sisälsi 2,67 g (0,023 mol) maleiinihappoa 15 ml:ssa etanolia. Sen jälkeen lisättiin 20 ml eette- 10 riä, joka sai aikaan N- $\bar{2}$ -(2,3-dihydro-1H-indol-1-yyli)-5-(α, α, α -trifluorimetyyli)fenyyli $\bar{7}$ -4-metyyli-1-piperatsiinikarboksamidimaleaatin nopean kiteytymisen. Tämä tuote kerättiin, ja sen painoksi todettiin 8,2 g (saanto 75 %) ja sp. 173-175°C (hajoaa).

15	Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
	Laskettu $C_{21}H_{23}F_3N_4O \cdot C_4H_4O_4$:lle:			
		57,69	5,23	10,96
	Saatu:	57,43	5,17	11,09

b) 6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-9-trifluorimetyyli-1,2-dihydrobentso \bar{b} pyrrolo $\bar{3,2,1-j,k}$ - $\bar{1,4}$ bentsodiatsepiini

Seos, joka sisälsi 19,0 g (0,047 mol) esimerkissä 6a valmistettua N- $\bar{2}$ -(2,3-dihydro-1H-indol-1-yyli)-5-(α, α, α -trifluorimetyyli)fenyyli $\bar{7}$ -4-metyyli-1-piperatsiinikarboksamidia ja 190 ml fosforioksidikloridia, kuumennettiin 25 typpikaasukehän alla ja samalla sekoittaen kiehuvaaksi. Pian sen jälkeen tapahtui liukeneminen, ja tätä liuosta refluksoitiin 7 h, jonka jälkeen se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Ylimääräinen fosforioksidikloridi poistettiin 30 lämmittämällä varovasti vesisuihkupumpulla aikaansaadussa alipaineessa. Jäännökseen lisättiin ensin 400 ml 2N NaOH-liuosta ja sen jälkeen 400 ml dikloorimetaania. Seosta sekoitettiin, kunnes kaikki aine oli liuennut. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin kahdesti laimealla NaCl- 35 liuksella, kuivattiin Na_2SO_4 :lla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 16 g (88 %) kiteistä ainetta. Uudelleenkitey-

tys asetonista antoi tulokseksi 7,7 g (kokonaissaanto 42 %) 6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-9-trifluorimetyyli-1,2-dihydrobentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepiinia, sp. 177-180°C.

5	Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
	Laskettu C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ :lle:	65,27	5,48	14,50
	Saatu:	65,45	5,46	15,57

Esimerkki 6

10 a) N-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yyli)fenyyli/7-4-metyyli-1-piperatsiinikarboksamidimaleaatti

Liuokseen, joka sisälsi 21,0 g (0,10 mol) 1-(2-aminofenyyli)-indoliinia ja 30,4 g (0,30 mol) trietyyliamiinia 400 ml:ssa kloroformia, lisättiin typpikaasukehän alla ja samalla sekoittaen 29,9 g (0,15 mol) 4-metyyli-1-piperatsiinikarbonyylikloridihydrokloridia, joka lisäys tehtiin useassa erässä noin 5 min:n aikana. Reaktioseosta refluksoitiin 6 h, jonka jälkeen lisättiin uusi erä trietyyliamiinia (10,1 g, 0,10 mol) ja 4-metyyli-1-piperatsiinikarbonyylikloridihydrokloridia (19,9 g, 0,10 mol). Yön yli yhteensä 25 h) refluksoinnin jälkeen reaktioseos jäähdytettiin, siihen lisättiin vettä, ja sitä sekoitettiin voimakkaasti 15 min. Kerrokset erotettiin, ja orgaaninen kerros pestiin kahdesti vedellä, kuivattiin Na₂SO₄:lla ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin 100 ml:aan absoluuttista etanolia, ja siihen lisättiin yhdessä erässä lämmin liuos, joka sisälsi 13,2 g (0,11 mol) maleiinihappoa 50 ml:ssa etanolia. Usean tunnin kuluttua kiteet kerättiin, pestiin etanolilla ja kuivattiin, jolloin saatiin 19,2 g (43 %) tuotetta, sp. 158°C (hajoaa). Emäliuoksesta saatiin lisäksi 4,5 g puhdasta suolaa, mikä teki tuotteen kokonaismääräksi 23,7 g ja saannoksi 53 %. 3,0 g tuotetta kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin 2,80 g N-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yyli)fenyyli/7-4-metyyli-1-piperatsiinikarboksamidimaleaattia.

35

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
Laskettu $C_{20}H_{24}N_4O \cdot C_4H_4O_4$:lle:	63,60	6,24	12,38
Saatu:	63,96	6,25	12,49

- 5 b) 6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-dihydro-
bentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepiini
21,1 g:aan (0,0627 mol) N-2-(2,3-dihydro-1H-indol-
1-yyli)fenyyli[7]-4-metyyli-1-piperatsiinikarboksamidia, joka
valmistettiin esimerkissä 6a, lisättiin 500 ml fosfori-
10 oksikloridia, ja seosta refluksoitettiin typpikaasukehän al-
la yön yli. Ylimääräinen $POCl_3$ poistettiin sitten lämmit-
tämällä vesisuihkupumpulla aikaansaadussa alipaineessa.
Jäännöstä keitettiin ja trituroitiin 60 ml:n kanssa ab-
soluuttista etanolia höyryhaudetta käyttäen, kunnes ta-
pahtui liukeneminen. Tätä liuosta jäähdytettiin ja sekoit-
15 tettiin, jolloin erottui kiinteätä ainetta. Tämä kiinteä
aine kerättiin, pestiin etanolilla, eetterillä ja lopuk-
si heksaanilla, ja sen jälkeen kuivattiin, jolloin saatiin
19,0 g ainetta. Tähän lisättiin 200 ml kloroformia ja 100
ml vettä sekoittaen samalla hyvin. 2,5 N NaOH:n lisääminen
20 teki väliaineen emäksiseksi, ja tuote siirtyi orgaaniseen
kerrokseen. Tämä erotettiin, pestiin kahdesti vedellä,
kuivattiin Na_2SO_4 :lla ja haihdutettiin, jolloin saatiin
6,5 g öljyä. Tätä öljyä keitettiin asetonin kanssa (60 ml),
liukenemattomat aineet erotettiin suodattamalla, suodos
25 väkevöitiin typpikaasukehän alla 20 ml:n tilavuuteen, ja
sen annettiin kiteytyä. Näin saatiin 2,6 g kiinteätä
ainetta, sp. 144-146°C (hajoaa). Tähän aineeseen lisät-
tiin 20 ml 2N HCl:a samalla sekoittaen. Syntynyt liuos
suodatettiin liukenemattomien aineiden erottamiseksi ja
30 tehtiin emäksiseksi 2,5N NaOH:lla, ja tuote uutettiin di-
kloorimetaaniin. Uttoliuos pestiin kahdesti vedellä, kui-
vattiin Na_2SO_4 :lla ja väkevöitiin öljyksi, joka alkoi ki-
teytyä. Tämä liuotettiin nopeasti pieneen määrään kiehuvaa
asetonia, ja sen annettiin kiteytyä. Kiteet kerättiin, pes-
35 tiin pienellä määrällä asetonia ja kuivattiin, jolloin saa-
tiin 2,00 g (kokonaissaanto 10 %) 6-(4-metyyli-1-piperatsi-

nyyli)-1,2-dihydrobentso**[b]**pyrrolo**[3,2,1-j,k]**/**[1,4]**bentso-
diatsepiinia, sp. 149-151°C.

Alkuaineanalyysi:	C %	H %
Laskettu C ₂₀ H ₂₂ N ₄ :lle:	75,44	6,96
5 Saatu:	75,56	6,95

Esimerkki 7

a) 5-kloori-1-(4-kloori-2-nitrofenyyli)indoliini
Liuosta, joka sisälsi 123 g (0,80 mol) 5-kloori-
indolia, 134 g (0,80 mol) 1,4-dikloorinitrobentseeniä ja
10 97 g (0,80 mol) kollodiinia 1000 ml:ssa dimetyyliform-
amidia, kuumennettiin 150°C:ssa typpikaasukehän alla ja
samalla sekoittaen 48 h. Sen jälkeen seos jäähdytettiin
ja suodatettiin liukenemattomien aineiden erottamiseksi,
ja liuotin poistettiin alipaineessa lämmittämällä. Jään-
15 nökseen lisättiin sekoittaen 1000 ml dikloorimetaania
ja 500 ml vettä. Vesikerros poistettiin, ja orgaaninen
kerros pestiin kahdesti 2N suolahapolla, kerran 2N natrium-
hydroksidilla ja vielä kerran vedellä, kuivattiin Na₂SO₄:
lla ja väkevöitiin öljyksi, joka painoi 230 g. Tämä öljy
20 liuotettiin 170 ml:aan metanolia, ja liuosta sekoitettiin
huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen 0°C:ssa. Syntyneet
kiteet kerättiin, pestiin hyvin kylmällä metanolilla ja
kuivattiin. Näin saatiin 86,5 g (saanto 40 %) tuotetta,
sp. 130-133°C, 4 g 5-kloori-1-(4-kloori-2-nitrofenyyli)-
25 indolista kiteytettiin uudelleen metanolista 85 %:n saan-
nolla (kokonaissaanto 34 %); sp. 133-135°C.

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
Laskettu C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₂ :lle:	54,39	3,26	9,06
Saatu:	54,36	3,31	9,14

30 b) 1-(2-amino-4-kloorifenyyli)-5-kloori-indolii-
nihydrokloridietanolaatti

Parrin pulloa, johon oli pantu 12,4 g (0,040 mol)
esimerkissä 7a valmistettua 5-kloori-1-(4-kloori-2-nitro-
fenyyli)indolia, 100 ml bentseeniä, 100 ml absoluuttista
35 etanolia ja 0,5 g 1 % Pt/hiili-katalyyttiä ja jossa
vedyn alkupaine oli 3,9 atm, ravistettiin kunnes vedyn
kulutus lakkasi. Senjälkeen katalyytti poistettiin suo-

dattamalla, ja suodos väkevöitiin alipaineessa öljyksi, jonka paino oli 11,1 g (100 %). Tämä öljy liuotettiin 30 ml:aan etanolia, ja sen jälkeen liuokseen lisättiin 30 ml vetykloridilla kyllästettyä eetteriä. Lisäksi lisättiin 5 500 ml pelkkää eetteriä, ja seosta sekoitettiin 0°C:ssa saostumisen maksimoimiseksi. Hydrokloridisuola kerättiin ja kuivattiin, ja sen painoksi todettiin 9,2 g (73 %), sp. 174-178°C. Uudelleenkiteytys etanolista (aktiivihiilikäsittely) antoi tulokseksi 1-(2-amino-4-kloorifenyyli)-5-kloori-indoliinihydrokloridietanolaattia, sp. 10 177-180°C, 58 %:n kokonaissaannolla.

Alkuaineanalyysi:

	C %	H %	N %
Laskettu $C_{14}H_{12}Cl_2N_2 \cdot HCl \cdot C_2H_6O$:lle:	53,13	5,30	7,75
Saatu:	53,25	5,28	7,78

15 c) N- ζ 5-kloori-2-(5-kloori-indol-2,3-dihydro-1H-yyli)fenyyli ζ -4-metyyli-1-piperatsiinikarboksamidi

Käsiteltäessä esimerkissä 7b valmistettu 1-(2-amino-4-kloorifenyyli)-5-kloori-indoliini esimerkin 3b mukaisella tavalla saadaan N- ζ 5-kloori-2-(5-kloori-indol-2,3-dihydro-1H-1-yyli)fenyyli ζ -4-metyyli-1-piperatsiinikarboksamidia.

25 d) 4,9-dikloori-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-dihydrobentso ζ b ζ pyrrolo ζ 3,2,1-j,k ζ / ζ 1,4 ζ -bentsodiatsepiini

Käsiteltäessä esimerkin 7c mukainen N- ζ 5-kloori-2-(5-kloori-indol-2,3-dihydro-1H-1-yyli)fenyyli ζ -4-metyyli-1-piperatsiinikarboksamidi esimerkin 3c mukaisella tavalla saadaan 4,9-dikloori-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-dihydrobentso ζ b ζ pyrrolo ζ 3,2,1-j,k ζ / ζ 1,4 ζ -bentsodiatsepiinia.

Esimerkki 8

a) 1-(4-metoksi-2-nitrofenyyli)indoliini

35 Seosta, joka sisälsi 37,5 g (0,20 mol) 4-kloori-3-nitroanisolia, 35,8 g (0,30 mol) indoliinia ja 36,4 g (0,30 mol) kollidiinia 100 ml:ssa ksyleeniä, refluksoitettiin samalla sekoittaen 6 vrk. Sen jälkeen seos väkevöi-

tiin öljyksi. Siihen lisättiin sekoittaen 1000 ml dikloori-
metaania ja 500 ml vettä. Orgaaninen kerros erotettiin,
uutettiin vedellä, sitten kahdesti laimealla suola-
hapolla, kerran laimealla natriumhydroksidilla ja vie-
5 lä kahdesti vedellä, kuivattiin sen jälkeen natriumsul-
faatilla ja haihdutettiin lopuksi alipaineessa, jolloin
jäljelle jäi öljy (38 g). Tämä öljy liuotettiin 150 ml:
aan tolueenia ja imeytettiin suurikokoiseen kromatogra-
fiapylvääseen, joka sisälsi 1,5 kg silikageeliä, joka
10 oli pakattu pylvääseen tolueenissa. Eluotaessa tolueenil-
la saatiin jakeita, jotka sisälsivät 11,8 g (kokonais-
saanto 22 %) tuotetta, joka kiteytyi. Tämä tuote kitey-
tettiin uudelleen isopropyylieetteristä, jolloin saatiin
1-(4-metoksi-2-nitrofenyyli)indoliinia, sp. 88-90°C.

15	Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
	Laskettu $C_{15}H_{14}N_2O_3$:lle	66,65	5,22	10,37
	Saatu:	66,85	5,12	10,52

b) 1-(2-amino-4-metoksifenyyli)indoliini

20 Käsiteltäessä esimerkissä 8a valmistettu 1-(4-
metoksi-2-nitrofenyyli)indoliini esimerkin 4b mukaisesti
saadaan 1-(2-amino-4-metoksifenyyli)indoliinihydrokloridia.

c) N- $\sqrt{2}$ -(2,3-dihydro-1H-indol-1-yyli)-5-metoksi-
fenyyli-4-metyyli-1-piperatsiinikarboksamidi

25 Käsiteltäessä esimerkin 8b mukainen 1-(2-amino-4-
metoksifenyyli)indoliini esimerkin 3b mukaisella tavalla
saadaan N- $\sqrt{2}$ -(2,3-dihydro-1H-indol-1-yyli)-5-metoksifenyy-
li-4-metyyli-1-piperatsiinikarboksamidia.

d) 9-metoksi-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-
dihydrobentso**[b]**pyrrolo**[3,2,1-j,k]**/**[1,4]**bentso-
30 diatsepiini

Käsiteltäessä esimerkin 8c mukainen N- $\sqrt{2}$ -(2,3-
dihydro-1H-indol-1-yyli)-5-metoksifenyyli-4-metyyli-1-
piperatsiinikarboksamidi esimerkin 3c mukaisella tavalla
saadaan 9-metoksi-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-di-
35 hydrobentso**[b]**pyrrolo**[3,2,1-j,k]**/**[1,4]**bentsodiatsepiinia.

Esimerkki 9

a) 1-(4-metyyli-tio-2-nitrofenyyli)indoliini

Liuokseen, joka sisälsi 10,3 g (0,04 mol) esi-

merkissä la valmistettua 1-(4-fluori-2-nitrofenyyli)indoliinia 100 ml:ssa heksametyylifosforamidia (HMPA), lisättiin typpikaasukehän alla ja samalla sekoittaen useana eränä 8,64 g (0,16 mol) litiummetyylimerkaptidia. Lisäyksen seurauksena tapahtui nopea lämpötilan kohoaminen 18°C:sta 40°C:een. Seosta kuumennettiin 90°C:ssa 3 h, jonka jälkeen lisättiin vielä 4,32 g (0,08 mol) litiummetyylimerkaptidia. Sen jälkeen kun seosta oli pidetty vielä 2 h 90°C:ssa, se jäähdytettiin ja kaadettiin samalla hyvin sekoittaen 1 litraan jäävettä. Tuote uutettiin 300 ml:aan eetteriä, ja vesikerros uutettiin vielä kahdesti eetterillä. Yhdistetyt eetteriliuokset pestiin neljästi vedellä, kuivattiin Na₂SO₄:lla ja väkevöitiin öljyksi, jonka paino oli 11,9 g). Tämä öljy liuotettiin 50 ml:aan tolueenia ja imeytettiin suurikokoiseen kromatografiapylvääseen, joka sisälsi 1200 g silikageeliä, joka oli pakattu pylvääseen tolueenissa. Eluoitaessa tolueenilla saatiin jakkeita, jotka sisälsivät 6,0 g (kokonaissaanto 53 %) tuotetta. Tämä tuote kiteytettiin uudelleen tolueeni-hekseeniseoksesta, jolloin saatiin 1-(4-metyylitio-2-nitrofenyyli)indoliinia, sp. 67-69°C.

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
Laskettu C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂ S:lle:	62,91	4,93	9,79
Saatu:	63,02	5,01	9,80

- 25 b) 1-(2-amino-4-metyylitiofenyyli)indoliini
 Käsiteltäessä esimerkissä 9a valmistettu 1-(4-metyylitio-2-nitrofenyyli)indoliini esimerkin 4b mukaisella tavalla saadaan 1-(2-amino-4-metyylitiofenyyli)indoliinia.
- 30 c) N- \int 5-metyylitio-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yyli)-fenyyli \int -4-metyyli-1-piperatsiinikarboksamidi
 Käsiteltäessä esimerkin 9b mukainen 1-(2-amino-4-metyylitiofenyyli)indoliini esimerkin 3b mukaisella tavalla saadaan N- \int 5-metyylitio-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yyli)-fenyyli \int -4-metyyli-1-piperatsiinikarboksamidia.
- 35

d) 9-metyylitio-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-
1,2-dihydrobentso[\bar{b}]pyrrolo[$\bar{3},2,1-j,k$]/[$\bar{1},4$]-
bentsodiatsepiini

Käsiteltäessä esimerkin 9c mukainen N- $\bar{5}$ -metyy-
5 litio-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yyli)fenyyli]-4-metyyli-
1-piperatsiinikarboksamidi esimerkin 3c mukaisella tavalla
saadaan 9-metyylitio-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-
1,2-dihydrobentso[\bar{b}]pyrrolo[$\bar{3},2,1-j,k$]/[$\bar{1},4$]bentsodiatse-
piinia.

10 Esimerkki 10

a) 1-(4-metyylisulfonyyli-2-nitrofenyyli)indoliini
Seosta, joka sisälsi 47,7 g (0,40 mol) indoliini-
nia, 47,1 g (0,20 mol) (4-kloori-3-nitrofenyyli)metyyli-
sulfonia, 36,4 g (0,30 mol) kollidiinia 500 ml:ssa ksylee-
15 niä, refluksoitiin typpikaasukehän alla ja samalla sekoit-
taen 2 vrk. Neste erotettiin sitten kuumana dekantoimal-
la suolakerrostumasta ja haihdutettiin. Jäännökseen lisät-
tiin sekoittaen dikloorimetaania ja vettä. Orgaaninen ker-
ros erotettiin, pestiin kerran vedellä, kahdesti laimealla
20 HCl:lla, kerran laimealla NaOH:lla ja vielä kahdesti ve-
dellä, kuivattiin sen jälkeen Na₂SO₄:lla ja haihdutettiin.
Jäännös liuotettiin 200 ml:aan kuumaa asetonia, ja sen
annettiin kiteytyä jäähtyessään. Näin saatiin 40,8 g (saan-
to 64 %) tuotetta. Tämä tuote kiteytettiin uudelleen aseto-
25 nista, jolloin saatiin 1-(4-metyylisulfonyyli-2-nitrofenyy-
li)indoliinia, sp. 151,5-154°C.

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
Laskettu C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₄ S:lle:	56,60	4,43	8,80
Saatu:	56,70	4,66	8,85

30 b) 1-(2-amino-4-metyylisulfonyylifenyyli)indoliini
Käsiteltäessä esimerkissä 10a valmistettu 1-(4-me-
tyylisulfonyyli-2-nitrofenyyli)indoliini esimerkin 4b mu-
kaisella tavalla saadaan 1-(2-amino-4-metyylisulfonyyli-
fenyyli)indoliinia.

35 c) N- $\bar{5}$ -metyylisulfonyyli-2-(2,3-dihydro-1H-indol-
1-yyli)fenyyli]-4-metyyli-1-piperatsiinikarb-
oksamidi

Käsiteltäessä esimerkin 10b mukainen 1-(2-amino-4-metyylisulfonyylifenyyli)indoliini esimerkin 3b mukaisella tavalla saadaan N- $\overline{5}$ -metyylisulfonyyli-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yyli)fenyyli $\overline{7}$ -4-metyyli-1-piperatsiinikarboksamidia.

d) 9-metyylisulfonyyli-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-dihydrobentso \overline{b} pyrrolo $\overline{3,2,1-j,k}$ - $\overline{1,4}$ bentsodiatsepiini

Käsiteltäessä esimerkin 10c mukainen N- $\overline{5}$ -metyylisulfonyyli-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yyli)fenyyli $\overline{7}$ -4-metyyli-1-piperatsiinikarboksamidi esimerkin 3c mukaisella tavalla saadaan 9-metyylisulfonyyli-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-dihydrobentso \overline{b} pyrrolo $\overline{3,2,1-j,k}$ / $\overline{1,4}$ -bentsodiatsepiinia.

15 Esimerkki 11

a) N- $\overline{2}$ -(5-kloori-2,3-dihydro-1H-indol-1-yyli)fenyyli $\overline{7}$ -4-metyyli-1-piperatsiinikarboksamidimaleaatti

Liukeseen, joka sisälsi 24,5 g (0,10 mol) 1-(2-aminofenyyli)-5-kloori-indoliinia ja 30,4 g (0,30 mol) trietyyliamiinia 400 ml:ssa kloroformia, lisättiin typpi-
 kaasukehän alla ja samalla sekoittaen 29,9 g (0,15 mol) 4-metyyli-1-piperatsiinikarbonyylikloridihydrokloridia, joka lisäys tehtiin useassa erässä 5 minuutin aikana.
 25 Reaktioseosta refluksoitiin 6 h, jonka jälkeen lisättiin uusi erä trietyyliamiinia (15,2 g, 0,15 mol) ja piperatsiinikarbonyylikloridihydrokloridia (15,0 g, 0,075 mol). Yön yli (noin 16 h) refluksoinnin jälkeen reaktioseos jäähdytettiin, siihen lisättiin 400 ml vettä, ja sitä
 30 sekoitettiin voimakkaasti 15 min. Kerrokset erotettiin, ja orgaaninen kerros pestiin kahdesti vedellä, kuivattiin Na₂SO₄:lla ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin tolueeniin ja imeytettiin suurikokoiseen kromatografiapylvääseen, joka sisälsi 1,5 kg silikageeliä, joka oli pakattu
 35 pylvääseen tolueenissa. Eluoimalla ensin tolueenilla, li-

säämällä sitten asteittain (25 % kerrallaan) dikloori- metaania tolueeniin ja eluoimalla sen jälkeen dikloori- metaanilla, johon lisättiin asteittain (1 % kerrallaan) metanolia, saatiin 4 % metanolia sisältävää dikloorime-
 5 taania käytettäessä 9,8 g (saanto 26 %) ureaa. Liuokseen, joka sisälsi 7,42 g (0,020 mol) kyseistä ureaa 50 ml:ssa eetteriä, lisättiin pisaroittain liuos, joka sisälsi 2,32 g (0,20 mol) maleiinihappoa 150 ml:ssa eetteriä. Näin muodos-
 10 tuneen kiteisen aineen paino oli 6,9 g (kokonaissaanto 18 %) ja sulamispiste 147-149°C (hajoaa). Tämä tuote liuotettiin etanoliin, liuosta keitettiin aktiivihiiilen kanssa, suoda-
 tettiin, ja liuokseen lisättiin eetteriä, jolloin muodos-
 tui 4,2 g N- $\sqrt{2}$ -(5-kloori-2,3-dihydro-1H-indol-1-yyli)fenyyli-
 15 7-4-metyyli-1-piperatsiinikarboksamidimaleaattia, sp. 150-152°C.

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
Laskettu C ₂₀ H ₂₃ ClN ₄ O·C ₄ H ₄ O ₄ :lle:	59,20	5,59	11,51
Saatu:	59,06	5,70	11,32

b) 6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4-kloori-1,2-di-
 20 hydrobentso[\overline{b}]pyrrolo[$\overline{3,2,1-j,k}$][$\overline{1,4}$]bentso-
 diatsepiini

Käsiteltäessä esimerkissä 11a valmistettu N- $\sqrt{2}$ -(5-
 kloori-2,3-dihydro-1H-indol-1-yyli)fenyyli-7-4-metyyli-1-
 piperatsiinikarboksamidi esimerkin 3c mukaisella tavalla
 25 saadaan 6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4-kloori-1,2-di-
 hydrobentso[\overline{b}]pyrrolo[$\overline{3,2,1-j,k}$][$\overline{1,4}$]bentsodiatsepiinia.

Esimerkki 12

4-bromi-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-di-
 30 hydrobentso[\overline{b}]pyrrolo- $\overline{3,2,1-j,k}$][$\overline{1,4}$]bentso-
 diatsepiini

N- $\sqrt{2}$ -(5-bromi-1-indolinyyli)fenyyli-7-4-metyyli-
 1-piperatsiinikarboksamidin (11,5 g, 27,5 mmol) ja fosfori-
 oksikloridin (750 ml) seosta sekoitettiin, kunnes tapahtui
 liukeneminen, ja refluksoitiin sitten 40 min. Reaktioseos
 35 jäähdytettiin. Ylimääräinen fosforioksikloridi poistettiin
 haihduttamalla 50-55°C:ssa. Jäännöstä kuivattiin 30 min.
 alipaineessa. Jäännökseen, joka oli jäähdytetty 4°C:een
 (jäävesihaude), lisättiin jäällä jäähdytettyä 2N natrium-

hydroksidiliuosta (250 ml) ja dikloorimetaania (350 ml). Seosta sekoitettiin, kunnes kaikki kiinteä aine oli liuennut. Orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin NaCl-liuoksella (kahdesti, 200 ml), kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin. Kiteytettäessä eetteristä (100 ml) saatiin 5,7 g (57 %) tuotetta. Uudelleenkiteytys isopropanolista antoi tulokseksi analyysinäytteen, sp. 203-204°C.

	Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
10	Laskettu $C_{20}H_{21}BrN_4$:lle:	60,46	5,33	14,10
	Saatu:	60,51	5,45	14,03

Esimerkki 13

4-kloori-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-dihydrobentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepiini

15 N-[2-(5-kloori-1-indolinyyli)fenyyli]-4-metyyli-1-piperatsiinikarboksamidiin (13,5 g, 36,5 mmol) lisättiin liuos, joka sisälsi polyfosforihapon etyyliesteriä ja 1,2-dikloorietaania (250 ml). Liuosta kuumennettiin 20 75°C:ssa 4 h kosteudelta suojattuna. Liuos jäähdytettiin ja kaadettiin seokseen, joka sisälsi natriumhydroksidin jäävesiliuosta (2 l) ja dikloorimetaania (1,2 l). Seosta sekoitettiin 15 min. Kerrokset erotettiin. Orgaanista kerrosta sekoitettiin 50 %:sen natriumkloridiliuoksen 25 kanssa, joka oli tehty 2N:ksi NaOH:n suhteen, ja se pestiin NaCl-liuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Poistettaessa liuotin alipaineessa saatiin öljy. Öljy puhdistettiin pikakromatografiapylväässä, joka sisälsi silikageeliä (1 kg, 230-400 mesh), 30 joka oli pakattu pylvääseen dikloorimetaanissa, ja pylväs eluoitiin dikloorimetaanilla, jonka metanolipitoisuus nostettiin asteittain, 1 % kerrallaan, 5 %:iin (eluentin kokonaismäärä 8 l). Haihdutettaessa 5 % metanolia sisältävä dikloorimetaanieluentti saatiin 3,8 g (28 %) 35 tuotetta. Kiteytettäessä uudelleen 2-propanolista (50 ml) saatiin analyysinäyte, sp. 182-183°C.

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
Laskettu $C_{20}H_{21}ClN_4$:lle:	68,08	6,00	15,88
Saatu:	68,03	6,03	15,80

Esimerkki 14

5 9-bromi-6-(4-fenyylimetyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-dihydrobentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepiini

Seosta, joka sisälsi 7,88 g (0,0250 mol) 9-bromi-1,2-dihydrobentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepiin-
 10 6-onia ja 1200 ml tolueenia, kuumennettiin typpikaasukehän alla ja samalla sekoittaen, kunnes liukeneminen tapahtui. Sen jälkeen siihen lisättiin 40,6 g (0,250 mol) N-fenyylipiperatsiinia ja tämän jälkeen 14,2 g (0,075 mol) titaanitetra-
 15 kloridia. Seosta refluksoitiin 3 h, jonka jälkeen se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja siihen lisättiin 500 ml 2N natriumhydroksidiliuosta. 15 minuutin voimakkaan sekoittamisen jälkeen kerrokset erotettiin. Vesikerros uutettiin 300 ml:lla tolueenia. Tolueenikerrokset yhdistettiin, pestiin kerran 2N natriumhydroksidiliuoksella ja kahdesti vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin öljyksi. Öljy liuotettiin 80 ml:aan kuumaa metanolia, josta tuote kiteytyi, jolloin saatiin 7,8 g (68 %) tuotetta. Kiteytettäessä uudelleen kuumasta dikloorimetaaniliuok-
 20 sesta (25 ml), johon lisättiin metanolia (25 ml) saatiin analyysinäyte, sp. 171-173°C.

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
Laskettu $C_{25}H_{23}BrN_4$:lle:	65,36	5,05	12,20
Saatu:	65,25	5,08	12,27

30 Esimerkki 15

9-bromi-6-(4-fenyylimetyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-dihydrobentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepiini

Seosta, joka sisälsi 7,88 g (0,0250 mol) 9-bromi-1,2-dihydrobentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepiin-
 35 6-onia ja 1200 ml tolueenia, kuumennettiin typpikaasukehän alla ja samalla sekoittaen, kunnes liu-

keneminen tapahtui. Liuokseen lisättiin sitten 44,1 g (0,250 mol) N-bentsyyli-piperatsiinia ja sen jälkeen 14,2 g (0,0750 mol) titaanitetrakloridia. Seosta refluksoitiin 3 h, jonka jälkeen se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja siihen lisättiin 500 ml 2N natriumhydroksidia. 15 minuutin voimakkaan sekoittamisen jälkeen kerrokset erotettiin. Vesikerros uutettiin vielä 300 ml:lla toluenea. Tolueenikerrokset yhdistettiin, pestiin kerran 2N natriumhydroksidiliuoksella ja kahdesti vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin 50 ml:aan kuumaa metanolia, josta kiteytyi 7,00 g (59 %) tuotetta. Uudelleenkiteytys dikloorimetaaniliuoksesta (10 ml), johon lisättiin metanolia (50 ml), antoi tulokseksi analyysinäytteen, sp. 129-131°C.

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
Laskettu C ₂₆ H ₂₅ BrN ₄ :lle:	65,96	5,32	11,84
Saatu:	65,67	5,54	11,52

Esimerkki 16

9-bromi-6-(4-n-propyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-dihydrobentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepiini

Seosta, joka sisälsi 7,88 g (0,0250 mol) 9-bromi-1,2-dihydrobentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepiin-6-onia ja 1200 ml toluenea, kuumennettiin samalla sekoittaen, kunnes liukeneminen tapahtui. Liuokseen lisättiin sitten 32,1 g (0,25 mol) N-propyyli-piperatsiinia ja sen jälkeen 14,2 g (0,075 mol) titaanitetrakloridia. Seosta refluksoitiin 3 h, jonka jälkeen se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Seosta sekoitettiin 2N natriumhydroksidiliuoksen (500 ml) kanssa 15 min, ja kerrokset erotettiin. Vesikerros uutettiin 300 ml:lla toluenea. Tolueenikerrokset yhdistettiin, suodatettiin, pestiin kerran 2N natriumhydroksidiliuoksella ja kahdesti vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljymäistä kiinteätä ainetta. Tämä öljymäinen kiinteä aine liuotettiin 25 ml:aan kuumaa etyyliasetaatia, suodatettiin, ja kiteytymisen annettiin tapahtua en-

sin huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen 0°C:ssa, jolloin saatiin 3,20 g (30 %) tuotetta, sp. 134-136°C.

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
Laskettu $C_{22}H_{25}BrN_4$:lle:	62,12	5,92	13,17
5 Saatu:	61,84	5,81	12,82

Esimerkki 17

9-bromi-6-(4-etoksikarbonyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-dihydrobentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]-bentsodiatsepiini

- 10 Seosta, joka sisälsi 7,88 g (0,025 mol) 9-bromi-1,2-dihydrobentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]-bentsodiatsepin-6-onia ja 1200 ml tolueenia, kuumennettiin typpikaasukehän alla ja samalla sekoittaen, kunnes liukeneminen tapahtui. Liuokseen lisättiin sitten 39,6 g (0,250 mol)
- 15 N-etoksikarbonyylipiperatsiinia ja 14,2 g (0,075 mol) titaanitetrakloridia. Seosta refluksoitettiin 3 h, jonka jälkeen se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja siihen lisättiin 500 ml 2N natriumhydroksidiliuosta. 15 minuutin voimakkaan sekoittamisen jälkeen kerrokset erotettiin. Vesikerros uutettiin 300 ml:lla tolueenia. Tolu-
- 20 eenikerrokset yhdistettiin, pestiin kerran 2N natriumhydroksidiliuoksella ja kahdesti vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin 25 ml:aan kuumaa metanolia, josta kiteytyi 8,5 g (75 %) tuotetta. Kiteytettäessä
- 25 uudelleen etyyliasetaatista saatiin analyysinäyte, sp. 128-131°C.

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
Laskettu $C_{22}H_{23}BrN_4O_2$:lle:	58,03	5,09	12,30
30 Saatu:	57,98	5,03	12,22

Esimerkki 18

4-bromi-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)bentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]-bentsodiatsepiini

- 35 Liuokseen, joka sisälsi 4-bromi-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-dihydrobentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]-bentsodiatsepiinia (5,7 g, 14,3 mmol) kloroformissa (100 ml), lisättiin mangaanidioksidia ja seosta refluksoitettiin varovasti 24 h. Lisättiin lisää mangaani-

dioksidia, ja refluksointia jatkettiin 36 h. Seos suodatettiin, ja kiinteä aine pestiin dikloorimetaanilla. Suodos haihdutettiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelipylvässä (150 g) käyttäen eluenttina metanolin ja dikloorimetaanin seosta (1,5 % metanolia sisältävää dikloorimetaania 4 l, 2 % metanolia sisältävää dikloorimetaania 2 l). Jakeet yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 3,7 g (64 %) tuotetta. Kiteytettäessä uudelleen tolueenista (23 ml) saatiin analyysinäyte, sp. 157-159°C.

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
Laskettu $C_{20}H_{19}BrN_4$:lle:	60,77	4,84	14,17
Saatu:	60,71	4,88	14,16

Esimerkki 19

15 4-kloori-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)bentso-
 [b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepiini
 Liuokseen, joka sisälsi 4-kloori-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-dihydrobentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]-
 bentsodiatsepiinia (6 g, 17 mmol) kloroformissa (150 ml),
 20 lisättiin mangaanidioksidia (10,5 g). Seosta refluksoitettiin
 24 h. Seos jäädytettiin ja suodatettiin, ja kiinteä aine
 pestiin dikloorimetaanilla (200 ml). Suodos haihdutettiin
 kuiviin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin silikageeli-
 pylvässä (150 g) eluoimalla 2 % metanolia sisältävällä
 25 dikloorimetaanilla (4 l) ja 3 % metanolia sisältävällä di-
 kloorimetaanilla (2 l). Haihuttamalla eluentti saatiin
 3,8 g (63 %) tuotetta. Kiteytettäessä uudelleen toluee-
 nista (40 ml) saatiin analyysinäyte, sp. 170-172°C.

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
30 Laskettu $C_{20}H_{19}ClN_4$:lle:	68,47	5,47	15,97
Saatu:	68,68	5,64	16,06

Esimerkki 20

35 9-metyyli-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-bentso-
 [b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepiini
 Seosta, joka sisälsi 4,97 g (0,020 mol) 8-metyyli-
 bentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepin-6-onia 1000
 ml:ssa kuivaa tolueenia, kuumennettiin typpikaasukehän al-
 la ja samalla sekoittaen, kunnes muodostui kirkas liuos.

Liuokseen lisättiin sitten 20,0 g (0,20 mol) N-metyyli-piperatsiinia ja sen jälkeen 11,4 g (0,060 mol) titaanitetrakloridia. Syntyneestä seosta refluksoitettiin 3 h, jonka jälkeen se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja siihen
 5 lisättiin 500 ml 2N natriumhydroksidiliuosta. 15 minuutin voimakkaan sekoittamisen jälkeen kerrokset erotettiin. Vesikerros uutettiin 250 ml:lla toluenia, ja orgaaniset kerrokset yhdistettiin, pestiin kahdesti laimealla NaCl-liuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla
 10 ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 6,56 g (100 %) tuotetta. Kiteyttämällä uudelleen etyyliasetaatista saatiin analyysinäyte, sp. 202-204°C.

Alkuaineanalyysi:	C %	H %
Laskettu C ₂₁ H ₂₂ N ₄ :lle:	76,33	6,71
15 Saatu:	76,26	6,80

Esimerkki 21

9-bromi-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)bentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepiini

Seosta, joka sisälsi 6,16 g (0,020 mol) 9-bromi-
 20 bentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepin-6-onia 100 ml:ssa kuivaa toluenia, kuumennettiin typpikaasukehän alla, kunnes syntyi kirkas liuos. Liuokseen lisättiin sitten 20,0 g (0,20 mol) N-metyylipiperatsiinia ja sen jälkeen 11,4 g (0,060 mol) titaanitetrakloridia.
 25 Syntyneestä seosta refluksoitettiin 3 h, jonka jälkeen se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja suodatettiin. Suodosta sekoitettiin voimakkaasti 2N natriumhydroksidiliuoksen (500 ml) kanssa 15 min, ja kerrokset erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin kahdesti laimealla NaCl-liuoksella,
 30 la, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa öljyksi, joka kiteytyi, jolloin saatiin 8,0 g (100 %) tuotetta. Kiteyttämällä uudelleen etanolista saatiin analyysinäyte, sp. 164-166°C.

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
35 Laskettu C ₂₀ H ₁₉ BrN ₄ :lle:	60,76	4,84	14,17
Saatu:	60,58	4,88	14,13

Esimerkki 22

9-metyyli-6-(4-metyyli-1-piperidinyyli)-1,2-dihydro-
bentso[*b*]pyrrolo[3,2,1-*j,k*][1,4]bentsodiatsepiini
Seosta, joka sisälsi 6,26 g (0,0250 mol) 9-metyy-
5 li-1,2-dihydrobentso[*b*]pyrrolo[3,2,1-*j,k*][1,4]bentsodi-
atsepin-6-onia ja 1000 ml tolueenia, kuumennettiin typpi-
kaasukehän alla ja samalla sekoittaen, kunnes liukenemi-
nen tapahtui. Liuokseen lisättiin sitten 24,8 g (0,250 mol)
4-metyylipiperidiiniä ja sen jälkeen 14,2 g (0,075 mol)
10 titaanitetrakloridia. Seosta refluksoitiin 3 h, jonka jäl-
keen se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja suodatettiin.
Suodosta sekoitettiin 2N natriumhydroksidiliuoksen (500
ml) kanssa 15 min, ja kerrokset erotettiin. Vesikerros
15 uutettiin 250 ml:lla tolueenia. Tolueenikerrokset yhdis-
tettiin, pestiin kerran 2N natriumhydroksidiliuoksella ja
kahdesti vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaa-
tilla, suodatettiin ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin
saatiin 8,1 g (98 %) tuotetta. Kiteyttämällä uudelleen
etyyliasetaatista saatiin analyysinäyte, sp. 194-196°C.

20 Alkuaineanalyysi: C % H % N %
Laskettu C₂₂H₂₃N₃:lle: 79,72 7,60 12,68
Saatu: 79,90 7,66 12,72

Esimerkki 23

9-bromi-6-(4-metyyli-1-piperidinyyli)-1,2-di-
25 hydrobentso[*b*]pyrrolo[3,2,1-*j,k*][1,4]bentsodi-
atsepiini
Seosta, joka sisälsi 4,73 g (0,0150 mol) 9-bromi-
1,2-dihydrobentso[*b*]pyrrolo[3,2,1-*j,k*][1,4]bentsodiatsepin-
6-onia ja 1000 ml tolueenia, kuumennettiin typpikaasukehän
30 alla ja samalla sekoittaen, kunnes liukeneminen tapahtui.
Liuokseen lisättiin sitten 14,9 g (0,150 mol) 4-metyyli-
piperidiiniä ja sen jälkeen 8,65 g (0,045 mol) titaani-
tetrakloridia. Seosta refluksoitiin 3 h, jonka jälkeen
se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja suodatettiin. Suo-
35 dosta sekoitettiin 2N natriumhydroksidiliuoksen (500 ml)
kanssa 15 min, ja kerrokset erotettiin. Vesikerros uutet-
tiin 250 ml:lla tolueenia. Tolueenikerrokset yhdistettiin,
pestiin kerran 2N natriumhydroksidiliuoksella ja kahdesti

vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin alipaineessa öljyksi, joka muuttui kiinteäksi aineeksi. Tätä kiinteätä ainetta tirturoitiin heksaanin kanssa, jolloin saatiin 4,9 g (83 %) tuotetta. Kiteyttämällä uudelleen etyyliasetaatista saatiin analyysinäyte, sp. 177-179°C.

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
Laskettu C ₂₁ H ₂₂ BrN ₃ :lle:	63,64	5,60	10,60
Saatu:	63,53	5,57	10,64

10 Esimerkki 24

9-bromi-6-(4-morfolinyyli)-1,2-dihydrobentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepiini

Seosta, joka sisälsi 7,88 g (0,0250 mol) 9-bromi-1,2-dihydrobentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepin-6-onia ja 1200 ml tolueenia, kuumennettiin typpikaasu-kehän alla ja samalla sekoittaen, kunnes liukeneminen tapahtui. Liukseen lisättiin sitten 21,8 g (0,250 mol) morfoliinia ja sen jälkeen 14,2 g (0,075 mol) titaanitetrakloridia. Seosta refluksoitiin 3 h, jonka jälkeen se jäädytettiin huoneen lämpötilaan ja siihen lisättiin 500 ml 2N natriumhydroksidiliuosta. 15 minuutin voimakkaan sekoittamisen jälkeen kerrokset erotettiin. Vesikerros uutettiin 250 ml:lla tolueenia. Tolueenikerrokset yhdistettiin, pestiin kerran 2N natriumhydroksidiliuoksella ja kahdesti vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 8,6 g (90 %) tuotetta. Kiteytettäessä kuumasta dikloorimetaaniliuoksesta (80 ml), johon lisättiin metanolia (80 ml), saatiin analyysinäyte, sp. 216-30 218°C.

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
Laskettu C ₁₉ H ₁₈ BrN ₃ O:lle:	59,38	4,72	10,94
Saatu:	59,31	4,75	11,08

35 Esimerkki 25

9-bromi-6-(4-tiomorfolinyyli)-1,2-dihydrobentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepiini

Seosta, joka sisälsi 7,88 g 9-bromi-1,2-dihydrobentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepin-6-onia ja 1200 ml tolueenia, kuumennettiin typpikaasukehän alla ja samalla sekoittaen, kunnes liukeneminen tapahtui.

5 Liuokseen lisättiin sitten 25,8 g (0,250 mol) tiomorfoliinia ja sen jälkeen 14,2 g (0,075 mol) titaanitetrakloridia. Seosta refluksoitiin 3 h, jonka jälkeen se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja siihen lisättiin 500 ml 2N natriumhydroksidiliuosta. 15 minuutin voimakkaan se-

10 koittamisen jälkeen kerrokset erotettiin. Vesikerros uutettiin 300 ml:lla tolueenia. Tolueenikerrokset yhdistettiin, pestiin kerran 2N natriumhydroksidiliuoksella ja kahdesti vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin alipaineessa. Jään-

15 nös kiteytettiin 100 ml:sta kuumaa metanolia, jolloin saatiin 8,8 g (88 %) tuotetta. Kiteytettäessä kuumasta dikloorimetaaniliuoksesta (50 ml, aktiivihilikäsittely), johon lisättiin metanolia (100 ml), saatiin analyysinäyte, sp. 165-167°C.

20	Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
	Laskettu C ₁₉ H ₁₈ BrN ₃ S:lle:	57,00	4,53	10,50
	Saatu:	56,90	4,53	10,46

Esimerkki 26

25 9-bromi-6-[(3-dimetyyliamino)propyyliamino]-1,2-dihydrobentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepiini

Seosta, joka sisälsi 7,88 g (0,025 mol) 9-bromi-1,2-dihydrobentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepin-6-onia ja 1200 ml tolueenia, kuumennettiin typpikaasukehän alla ja samalla sekoittaen, kunnes liukeneminen tapahtui. Liuokseen lisättiin sitten 25,5 g (0,250 mol) 3-dimetyyliaminopropyyliamiinia ja sen jälkeen 14,2 g (0,075 mol) titaanitetrakloridia. Seosta refluksoitiin 3 h, jonka jälkeen se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja siihen lisättiin 500 ml 2N natriumhydroksidiliuosta. 35 15 minuutin voimakkaan sekoittamisen jälkeen kerrokset erotettiin. Vesikerros uutettiin 300 ml:lla tolueenia.

Tolueenikerrokset yhdistettiin, pestiin kerran 2N natriumhydroksidiliuoksella ja kahdesti vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdu-
tettiin. Jäännös liuotettiin 80 ml:aan kiehuvaan etyyliase-
5 taattia, ja liuos väkevöitiin 30 ml:n tilavuuteen. Ki-
teinen aine kerättiin, jolloin saatiin 7,88 g (saanto 78 %) tuotetta. Kiteyttämällä uudelleen 50 ml:sta metanolia saatiin analyysinäyte, sp. 126-129°C.

Alkuaineanalyysi:		C %	H %	N %
10	Laskettu $C_{20}H_{23}BrN_4$:lle:	60,15	5,81	14,03
	Saatu:	60,04	5,85	14,14

Esimerkki 27

9-bromi-6-[(2-dimetyyliamino)-N-metyylietyyli-
amino]-1,2-dihydrobentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]-
15 bentsodiatsepiinin dimaleaattisuola

Seosta, joka sisälsi 7,88 g (0,0250 mol) 9-bromi-
bentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepin-6-onia
ja 1200 ml tolueenia, kuumennettiin typpikaasukehän alla
ja samalla sekoittaen, kunnes liukeneminen tapahtui. Liu-
20 okseen lisättiin sitten 25,5 g (0,25 mol) N,N,N'-trimetyy-
lietyleenidiamiinia ja sen jälkeen 14,2 g (0,075 mol)
titaanitetrakloridia. Syntyneitä seosta refluksoitiin
3 h, jonka jälkeen se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan
ja siihen lisättiin 500 ml 2N natriumhydroksidiliuosta.

25 15 minuutin voimakkaan sekoituksen jälkeen kerrokset ero-
tettiin. Vesikerros uutettiin 300 ml:lla tolueenia. Yhdis-
tetyt tolueenikerrokset pestiin kerran 2N natriumhydroksi-
diliuoksella ja kahdesti vedellä, kuivattiin vedettömällä
natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin alipainees-
30 sa öljyksi. Tämä öljy liuotettiin 30 ml:aan lämmintä
etanolia, ja liuokseen lisättiin 3,27 g (0,028 mol) male-
iinihappoa 20 ml:aan kuumaa etanolia liuotettuna. Sen jäl-
keen kun seosta oli seisotettu huoneen lämpötilassa 1 h
ja 0°C:ssa 1 h, kiteinen aine kerättiin, jolloin saatiin
35 6,1 g (47 %) tuotetta, sp. 179-180°C (hajoaa).

Alkuaineanalyysi:		C %	H %	N %
	Laskettu $C_{20}H_{23}BrN_4 \cdot 2C_4H_4O_4$:lle:	53,19	5,10	8,86
	Saatu:	53,25	4,95	8,87

Esimerkki 28

9-bromi-6-dimetyyliamino-1,2-dihydrobentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepiini

Seosta, joka sisälsi 10,8 g (0,030 mol) N-[5-
 5 bromi-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yyli)fenyyli]-N',N'-di-
 metyyliureaa ja 110 ml fosforioksikloridia, refluksoi-
 tiin typpikaasukehän alla ja samalla sekoittaen 6 h,
 jonka jälkeen se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Yli-
 määräinen fosforioksikloridi poistettiin alipaineessa
 10 varovasti lämmittämällä. Jäännöstä jäähdytettiin jäähau-
 teessa (kosteudelta suojattuna), ja siihen lisättiin en-
 sin 250 ml jääkylmää 2N natriumhydroksidiliuosta ja sen
 jälkeen 500 ml dikloorimetaania. Seosta sekoitettiin ja
 trituroitiin, kunnes kaikki aine oli liuennut. Orgaani-
 15 nen kerros erotettiin, pestiin 2N natriumhydroksidiliuok-
 sella ja kahdesti vedellä, kuivattiin vedettömällä nat-
 riumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin alipaineessa
 öljyksi. Öljy liuotettiin 50 ml:aan etyyliasetaattia,
 liuos väkevöitiin typpivirran alla. Saavutettaessa noin
 20 30 ml:n tilavuus seos suodatettiin. Suodos väkevöitiin
 edelleen noin 20 ml:n tilavuuteen, jolloin tapahtui ki-
 teytyminen. Kiinteä aine liuotettiin kuumentamalla, kuuma
 liuos suodatettiin ja sen annettiin kiteytyä, jolloin saa-
 tiin 4,9 g (48 %) tuotetta, sp. 124-127°C.

25	Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
	Laskettu C ₁₇ H ₁₆ BrN ₃ :lle:	59,66	4,71	12,28
	Saatu:	59,50	4,69	12,21

Esimerkki 29

9-bromi-1,2-dihydrobentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k]-
 30 [1,4]bentsodiatsepin-6-oni

Seosta, joka sisälsi 5,96 g (0,0150 mol) 9-bromi-
 6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-dihydrobentso[b]pyrro-
 lo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepiinia ja 100 ml 2N suola-
 happoa, refluksoitiin 2 h samalla sekoittaen, jonka
 35 jälkeen se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Reaktio-
 seos suodatettiin, ja suodatuskakku pestiin useaan ker-
 taan vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 3,92 g (83 %)

tuotetta. Kiteyttämällä uudelleen kuumasta dimetyyliformamidista saatiin analyysinäyte, sp. 255-257°C.

	Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
	Laskettu C ₁₅ H ₁₁ BrN ₂ O:lle:	57,17	3,52	8,89
5	Saatu:	57,07	3,64	8,91

Esimerkki 30

9-metyyli-1,2-dihydrobentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k]/[1,4]bentsodiatsepin-6-oni

10 Liuosta, joka sisälsi 9,97 g (0,030 mol) 9-metyyli-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1,2-dihydrobentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k]/[1,4]bentsodiatsepiinia 200 ml:ssa 2N suolahappoa, refluksottiin 1 h samalla sekoittaen. Seos jäädytettiin huoneen lämpötilaan ja suodatettiin. Suodatuskakku pestiin useaan kertaan vedellä ja kuivat-
15 tiin, jolloin saatiin 6,0 g (80 %) tuotetta. Kiteyttämällä uudelleen kuumasta dimetyyliformamidista saatiin analyysinäyte, sp. 238-240°C.

	Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
	Laskettu C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O:lle:	76,77	5,64	11,20
20	Saatu:	77,01	5,73	11,43

Esimerkki 31

9-metyylibentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k]/[1,4]bentsodiatsepin-6-oni

25 Seos, joka sisälsi 11,8 g (0,047 mol) 9-metyyli-1,2-dihydrobentso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k]/[1,4]diatsepin-6-onia ja 1200 ml ksyleeniä, kuumennettiin typpikaasukehän alla ja samalla sekoittaen 125°C:een. Syntyneeseen liuokseen lisättiin sitten 21,3 g (0,094 mol) 2,3-dikloori-5,6-disyaani-1,4-bentsokinonia. Seosta refluksottiin 2 h, sen
30 annettiin jäähtyä 120°C:een ja se suodatettiin. Suodos haihdutettiin. Jäännös trituroitiin 50 ml:n kanssa metanolia, ja kiinteä aine kerättiin, jolloin saatiin 6,0 g (51 %) tuotetta. Kiteyttämällä uudelleen 20 ml:sta kuumaa dimetyyliformamidia saatiin analyysinäyte, sp. 222-225°C.

35	Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
	Laskettu C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O:lle:	77,40	4,87	11,29
	Saatu:	77,12	4,91	11,44

Esimerkki 32

9-bromibentso[*b*]pyrrolo[3,2,1-*j,k*][1,4]bentsodiatsepin-6-oni

Seos, joka sisälsi 12,6 g (0,040 mol) 9-bromi-
 5 1,2-dihydrobentso[*b*]pyrrolo[3,2,1-*j,k*][1,4]bentsodiatse-
 pin-6-onia ja 1200 ml ksyleeniä, kuumennettiin typpikaa-
 sukehän alla ja samalla sekoittaen 125°C:een, jossa
 lämpötilassa kaikki kiinteä aine oli liuennut. Tähän
 liuokseen lisättiin 18,2 g (0,080 mol) 2,3-dikloori-5,6-
 10 disyaani-1,4-bentsokinonia. Seosta refluksoitettiin 2 h. Reak-
 tiioseoksen annettiin jäähtyä 120°C:een, ja se suodatet-
 tiin. Suodosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 3 h.
 Erottunut aine kerättiin. Tätä ainetta keitettiin ja tri-
 turoitiin 50 ml:n kanssa metanolia ja sen jälkeen se suo-
 15 datettiin, jolloin saatiin 10,1 g (80 %) tuotetta. Ki-
 teyttämällä uudelleen 50 ml:sta kuumaa dimetyyliform-
 amidia saatiin analyysinäyte, sp. 272-274°C.

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
Laskettu C ₁₅ H ₉ BrN ₂ O:lle:	57,43	2,90	8,95
20 Saatu:	57,48	2,94	9,00

Esimerkki 33

4-kloori-1,2-dihydrobentso[*b*]pyrrolo[3,2,1-*j,k*]-
 [1,4]bentsodiatsepin-6-oni

Valmistettaessa 4-kloori-6-(4-metyyli-1-piperatsi-
 25 nyyli)-1,2-dihydrobentso[*b*]pyrrolo[3,2,1-*j,k*][1,4]bentso-
 diatsepiinia eristettiin ja puhdistettiin pikakromatogra-
 fiaa hyväksikäyttäen (eluenttina dikloorimetaani) toi-
 nen komponentti, jolloin saatiin 2,3 g (23 %) tuotetta.
 Kiteyttämällä uudelleen dikloorimetaanista saatiin ana-
 30 lyysinäyte, sp. 232-233°C.

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
Laskettu C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O:lle:	66,55	4,10	10,35
Saatu:	66,35	4,22	10,12

Esimerkki 34

35 N-2-(5-bromi-1-indolinyyli)fenyyli/fenyylikarba-
 maatti

Seokseen, joka sisälsi 1-(2-aminofenyyli)-5-bro-

- mi-indoliinihydrokloridia (2,2 g, 6,8 mmol), trietyyliamiinia (3,0 g, 20,4 mmol) ja dikloorimetaania (30 ml), lisättiin huoneen lämpötilassa fenyyliklooriformaattia (1,33 g, 8,5 mmol). Seosta sekoitettiin 1 h. Lisättiin
- 5 lisää fenyyliklooriformaattia (0,26 g, 1,7 mmol), ja reaktioseosta sekoitettiin 20 min. Liuotin haihdutettiin pois. Jännös puhdistettiin pikakromatografiaa hyväksikäyttämällä silikageelipylvässä (200 g, 230-400 mesh) eluoiden seoksilla, jotka sisälsivät dikloorimetaania ja
- 10 heksaania suhteissa 10:90 (3 l), 15:85 (2 l) ja 20:80 (2 l). Puhdasta ainetta sisältävät jakeet yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1,93 g (70 %) tuotetta.
- Alkuaineanalyysi:
- | | C % | H % | N % |
|---------------------------------------|-------|------|------|
| Laskettu $C_{21}H_{17}BrN_2O_2$:lle: | 61,63 | 4,19 | 6,84 |
| 15 Saatu: | 61,71 | 4,29 | 6,82 |

Esimerkki 35

N- $\sqrt{2}$ -(5-kloori-1-indolinyyli)fenyyli $\sqrt{7}$ fenyyli-karbamaatti

- Seokseen, joka sisälsi 1-(2-aminofenyyli)-5-
- 20 kloori-indoliinia (24,0 g, 98,0 mmol), trietyyliamiinia (20 ml, 143 mmol) ja dikloorimetaania (8750 ml), lisättiin pisaroittain 30 minuutin aikana ja samalla sekoittaen fenyyliklooriformaattia (28 g, 178 mmol). Lisäyksen päätyttyä reaktioseos väkevöitiin pieneen tilavuuteen
- 25 (50 ml) ja käsiteltiin pikakromatografiaa hyväksikäyttämällä silikageelipylvässä (1 kg, 230-400 mesh) käyttämällä eluentina heksaanin ja dikloorimetaanin seosta (2:1), jolloin saatiin 24,6 g (68 %) tuotetta.

Esimerkki 36

- 30 N- $\sqrt{5}$ -metoksi-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yyli)fenyyli $\sqrt{7}$ -4-metyyli-1-piperatsiinikarboksamidimaleaatti
- Seokseen, joka sisälsi 24,0 g (0,10 mol) 1-(2-amino-5-metoksifenyyli)indoliinia ja 55,3 g (0,40 mol) jauhattua kaliumkarbonaattia 500 ml:ssa kloroformia, lisättiin typpikaasukehän alla ja samalla sekoittaen 29,9 g
- 35

(0,15 mol) 4-metyyli-1-piperatsiinikarbonyylikloridi-
 hydrokloridia, joka lisäys tehtiin useassa erässä 5 mi-
 nuutin aikana. Reaktioseosta refluksottiin 6 h, ja siihen
 lisättiin lisää kaliumkarbonaattia (6,91 g, 0,05 mol)
 5 ja 4-metyyli-1-piperatsiinikarbonyylikloridia (9,95 g, 0,05
 mol). Seosta refluksottiin yön yli, ja toinen, samansuurui-
 nen erä kaliumkarbonaattia ja 4-metyyli-1-piperatsiini-
 karbonyylikloridia lisättiin. Yhteensä 48 h:n refluksoin-
 nin jälkeen reaktioseos jäädytettiin, siihen lisättiin
 10 500 ml vettä, ja sitä sekoitettiin voimakkaasti 15 min.
 Kerrokset erotettiin, ja orgaaninen kerros pestiin kol-
 mesti vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla
 ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin pieneen määrään di-
 kloorimetaania ja imeytettiin kromatografiapylvääseen,
 15 joka sisälsi 200 g silikageeliä, joka oli pakattu pylvää-
 seen dikloorimetaanissa. Eluoitaessa dikloorimetaanilla
 saatiin 16,6 g (45 %) tuotetta, 9,1 g (0,025 mol) tuot-
 teesta liuotettiin 30 ml:aan metanolia, ja liuokseen li-
 sätettiin 3,48 g (0,03 mol) maleiinihappoa liuotettuna 10 ml:
 20 aan metanolia. Sakka kerättiin ja kuivattiin, jolloin saa-
 tiin 10,5 g tuotetta maleaattina, sp. 161-163°C (hajoaa).

Alkuaineanalyysi:

Laskettu $C_{21}H_{26}N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4$:lle:

Saatu:

C %	H %	N %
62,22	6,27	11,61
62,16	6,51	11,53

25 Esimerkki 37

N-(5-bromi-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yyli)-fenyyli)-
 -N',N'-dimetyyliurea

Seokseen, joka sisälsi 28,9 g (0,10 mol) 1-(2-ami-
 no-4-bromifenyyli)indoliinihydrokloridia ja 16,8 g (0,20
 30 mol) jauhettua vedetöntä natriumbikarbonaattia 500 ml:ssa
 kloroformia, lisättiin typpikaasukehän alla ja samalla se-
 koittaen 10 minuutin aikana liuos, joka sisälsi 21,5 g
 (0,20 mol) dimetyylikarbamylylikloridia 25 ml:ssa kloro-
 formia. Seosta refluksottiin 7 h, ja siihen lisättiin
 35 8,4 g (0,10 mol) natriumbikarbonaattia ja 10,7 g (0,10
 mol) dimetyylikarbamylylikloridia. 2 h:n refluksoinnin jäl-
 keen lisättiin taas samat määrät (8,4 g natriumbikarbo-

naattia ja 10,7 g dimetyylikarbamylikloridia). 3 vrk:n refluksionin jälkeen seos jäädytettiin, ja siihen lisättiin 500 ml vettä. Seosta sekoitettiin voimakkaasti 0,5 h, jonka jälkeen kerrokset erotettiin. Orgaaninen

5 kerros pestiin kolmesti vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin 200 ml:aan dikloorimetaania ja imeytettiin kromatografiapylvääseen, joka sisälsi 1 kg silikageeliä, joka oli pakattu pylvääseen dikloorimetaanissa, jota käytettiin myös eluenttina. Jakeet yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 14,5 g (40 %) tuotetta. Kiteyttämällä uudelleen tolueeni-heksaani-seoksesta (aktiivihiilikäsittely) saatiin analyysinäyte, sp. 119-121°C.

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
15 Laskettu $C_{17}H_{18}BrN_3O$:lle:	56,67	5,04	11,66
Saatu:	56,80	5,14	11,82

Esimerkki 38

1-(2-amino-5-metoksifenyyli)indoliinimaleaatti

Parrin pulloa, johon oli pantu 3,30 g (0,0122 mol)

20 1-(4-metoksi-2-nitrofenyyli)indoliinia, 30 ml bentseeniä, 30 ml etanolia ja 0,5 g 5 % Pd/hiili-katalyyttiä ja jossa vedyn alkupaine oli 4,1 atm, ravistettiin kunnes vedyn kulutus lakkasi. Katalyytti poistettiin suodattamalla, ja suodos haihdutettiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin

25 20 ml:aan eetteriä, ja siihen lisättiin 1,74 g (0,015 mol) maleiinihappoa liuotettuna 80 ml:aan kuumaa dietyylieetteriä. Liuos väkevöitiin pieneen tilavuuteen, ja suolan annettiin kiteytyä. Sakka kerättiin suodattamalla, pestiin pienellä määrällä eetteriä ja kuivattiin, jolloin saatiin

30 2,80 g (64 %) tuotetta maleaattina, sp. 103-105°C.

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
Laskettu $C_{15}H_{16}N_2O \cdot C_4H_4O_4$:lle:	64,03	5,66	7,87
Saatu:	63,91	5,80	7,80

Esimerkki 39

35 1-(2-aminofenyyli)-5-bromi-indoliinihydrokloridi

Lämpimään liuokseen, joka sisälsi 2-(5-bromi-1-

indolinyyli)nitrobentseeniä (20 g, 0,062 mol) dimetyyli-
formamidissa (100 ml) ja etanolissa (500 ml), lisättiin
1 % Pt/hiili-katalyyttiä (4,0 g). Seosta ravistettiin
vetykaasukehän (4,0 atm) alla 3 h. Seos suodatettiin ja
5 suodos haihdutettiin alipaineessa 55°C:ssa. Jäännös puh-
distettiin pikakromatografiaa hyväksikäyttäen silikagee-
lipylvässä (200 g, 230-400 mesh) käyttäen eluenttina
heksaanidikloorimetaani-seosta (1:1; 3 l). Jakeet yhdis-
tettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 14,5 g (80 %)
10 tuotetta öljynä. Öljy käsiteltiin vetykloridin etanoli-
liuoksella. Sakka kerättiin. Kiteyttämällä uudelleen
95 %:ta etanolista saatiin analyysinäyte, sp. 207-210°C
(hajoaa).

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
15 Laskettu $C_{14}H_{13}BrN_2 \cdot HCl$:lle:	51,64	4,33	8,60
Saatu:	51,67	4,28	8,59

Esimerkki 40

5-bromi-1-(2-nitrofenyyli)indoliini
5-bromi-indoliinia (4,0 g, 0,02 mol), kolli-
20 diinia (3,6 g, 0,03 mol) ja o-fluorinitrobentseeniä
(2,8 g, 0,02 mol) kuumennettiin ksyleenissä (25 ml) 185°C:
ssa (öljyhauteen lämpötila) 24 h. Seos jäähdytettiin huo-
neen lämpötilaan ja kaadettiin dikloorimetaaniin. Di-
kloorimetaaniliuos pestiin 1N suolahapolla (kolmesti,
25 150 ml) ja NaCl-liuoksella (200 ml), kuivattiin vedettö-
mällä magnesiumsulfaatilla ja suodatettiin. Liuotin haih-
dutettiin pois. Jäännöksen kiteytyminen saatiin aikaan
sekoittamalla sitä eetterissä (15 ml) ja sen jälkeen hek-
saanissa (200 ml) ja pitämällä sitä jääkaapissa yön yli.
30 Kiinteä aine suodatettiin, pestiin heksaanilla ja kui-
vattiin, jolloin saatiin 3,5 g (55 %) tuotetta. Kiteyttä-
mällä uudelleen 2-propanolista saatiin analyysinäyte, sp.
112-114°C.

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
35 Laskettu $C_{14}H_{11}BrN_2O_2$:lle:	52,69	3,47	8,78
Saatu:	53,01	3,50	8,95

Esimerkki 41

2-(5-metyyli-7-nitro-1-indolinyyli)bentsoehappo

Liuos, joka sisälsi kaliumhydroksidia (30 g, 0,53 mol) etyleeniglykolissa (250 ml) ja vedessä (35 ml: ssa), kuumennettiin typpikaasukehän alla ja samalla sekoittaen 175°C:een, jossa lämpötilassa siihen lisättiin 2-(5-metyyli-7-nitroindolin-1-yyli)bentsonitriiliä (26 g, 0,093 mol). Sen jälkeen kun reaktioseosta oli kuumennettu 175°C:ssa 3 h, se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja siihen lisättiin dikloorimetaania (1 l) ja vettä (500 ml) samalla sekoittaen. Vesikerros erotettiin ja uutettiin kahdella 250 ml:n erällä dikloorimetaania. Senjälkeen vesikerros jäähdytettiin jäähauteessa ja tehtiin happamaksi väkevällä suolahapolla. Seos uutettiin kolmella 500 ml:n erällä dikloorimetaania. Yhdistetyt orgaaniset uuttoliuokset pestiin kahdesti NaCl-liuoksella, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 9,0 g (32 %) tuotetta.

Esimerkki 42

2-(5-metyyli-7-nitroindolin-1-yyli)bentsonitriili
 Liuos, joka sisälsi 2-(5-metyyli-indolin-1-yyli)-bentsonitriiliä (13,85 g 59 mmol) ja hopeanitraattia (11 g, 64 mmol) asetonitriilissä, jäähdytettiin 5°C:een. Siihen lisättiin hitaasti pisaroittain liuos, joka sisälsi asetyylikloridia (5,6 g, 71 mmol) asetonitriilissä (2 ml). Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 1,5 h. Reaktioseos laimennettiin dikloorimetaanilla (350 ml) ja suodatettiin, ja suodatuskakku pestiin dikloorimetaanilla (kahdesti, 100 ml). Yhdistetyt orgaaniset uuttoliuokset pestiin NaCl-liuoksella (250 ml), kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja vedettömällä kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 16,9 g (100 %) tuotetta. Kiteyttämällä uudelleen saatiin analyysinäyte.

Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
Laskettu C ₁₆ H ₁₃ N ₂ O ₃ :lle:	68,81	4,69	15,04
Saatu:	68,89	4,79	15,23

1-(4-metyylisulfonyyli-2-nitrofenyyli)indoliinia, 250 ml tetrahydrofuraania ja 1,0 g 5 % Pd/hiili-katalyyttiä ja jossa vedyn alkupaine oli 4,1 atm, ravistettiin kunnes vedyn kulutus lakkasi. Katalyytti poistettiin suodattamalla, ja suodos haihdutettiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin 25 ml:aan metanolia ja käsiteltiin sitten 25 ml:lla vetykloridilla kyllästettyä eetteriä. Lisättiin dietyylieetteriä (500 ml). Päällimmäisenä kerroksena ollut eetteri poistettiin dekantoimalla. Jäännös käsiteltiin kahdesti tuoreella eetterillä (100 ml), ja käsittelyjä seurasi dekantointi. Jäännös liuotettiin kuumaan metanoliin, ja sitä keitettiin 5 min aktiivihillen kanssa, suodatettiin, ja liuokseen lisättiin dietyylieetteriä, kunnes pieni määrä öljyä erottui. Ylempi kerros erotettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 7,3 g (74 %) tuotetta. Analyysinäyte valmistettiin keittämällä ja trituroimalla tuotetta eetterimetanoli-seoksen (4:1; 50 ml) kanssa, jonka jälkeen suoritettiin uudelleenkiteytys metanoli-eetteri-seoksesta; sp. 198-201°C.

20 Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
Laskettu $C_{15}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$:lle:	55,46	5,28	8,63
Saatu:	55,79	5,29	8,65

Esimerkki 45 :

25 N- $\sqrt{2}$ -(5-bromi-1-indolinyyli)fenyyli- $\sqrt{2}$ -4-metyyli-1-piperatsiinikarboksamidi

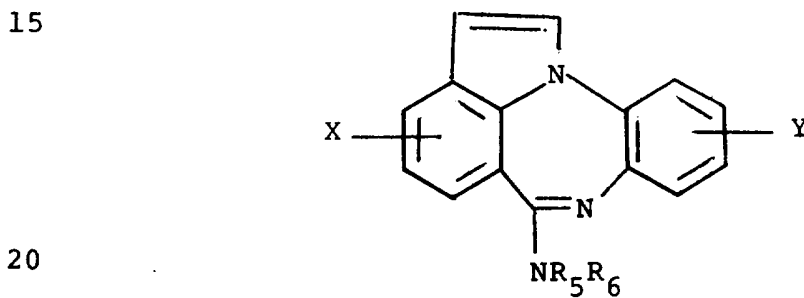
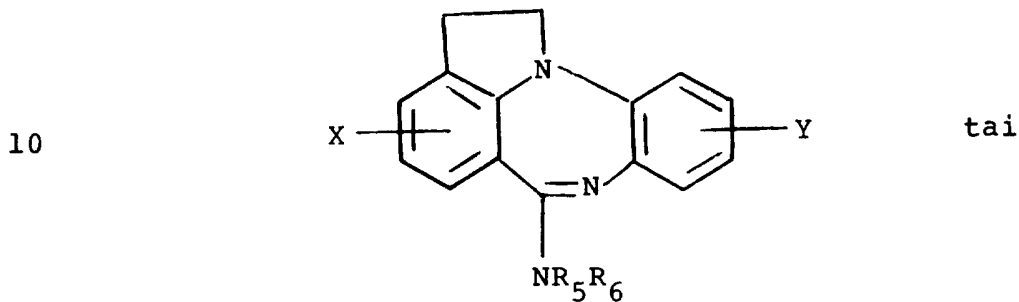
Liuosta, joka sisälsi N- $\sqrt{2}$ -(5-bromi-1-indolinyyli)fenyyli- $\sqrt{2}$ -fenyylikarbamaattia (11,5 g, 28,5 mmol), N-metyylipiperatsiinia (15 ml) ja eetteriä (50 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 h. Eetteri haihdutettiin pois. Seos suodatettiin silikageelipylvään (150 g) läpi, joka geeli oli pakattu pylvääseen dikloorimetaania käyttäen, ja pylväs pestiin 2 % metanolia sisältävällä dikloorimetaanilla (2 litraa). Liuotin haihdutettiin pois. Jäännös puhdistettiin pikakromatografiaa hyväksikäyttäen silikageelipylväässä (150 g, 230-400 mesh) käyttäen eluenttina 1 % metanolia sisältävää dikloorimetaania (4 l),

1,5 % metanolia sisältävää dikloorimetaania (2 l) ja 2 % metanolia sisältävää dikloorimetaania (2 l). Haluttua tuotetta sisältävät jakeet yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 10,9 g (90 %) tuotetta. Kiteyttämällä 5 kloroformista ja heksaanista saatiin analyysinäyte, sp. 108-110°C.

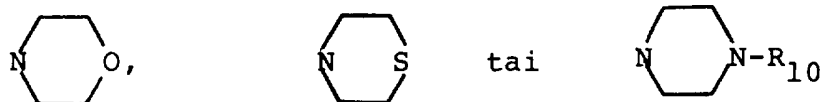
Alkuaineanalyysi:	C %	H %	N %
Laskettu $C_{20}H_{23}BrN_4O$:lle:	58,32	5,58	13,49
Saatu:	58,10	5,58	13,39

Patenttivaatimus

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten bentso-
 [b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bentsodiatsepiinijohdannaisten
 5 valmistamiseksi, joiden kaava on



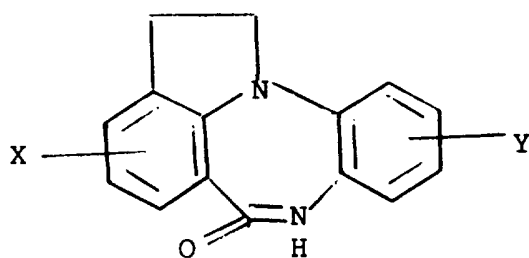
joissa kaavoissa X ja Y, jotka voivat olla samoja tai eri-
 laisia, tarkoittavat vetyä, halogeenia, trifluorimetyyliä,
 25 alempaa alkyyliä, alempaa alkoksia, alempaa alkyylitioa
 tai alempaa alkyylisulfonyyliä, R_5 on vety tai alempi al-
 kyyli, R_6 on vety tai alempi alkyyli tai ryhmä $(CH_2)_n NR_7 R_8$,
 jossa R_7 ja R_8 tarkoittavat alempaa alkyyliä ja n on 2 tai
 3, tai R_5 ja R_6 muodostavat yhdessä sen typpiätomien kanssa,
 30 johon ne ovat sitoutuneet, hetrosyklisen ryhmän



35 joissa R_{10} on alempi alkyyli, fenyyli tai alempi-alkyyli-
 oksikarbonyyli, sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttä-

vien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t -
t u siitä, että yhdiste, jonka kaava on

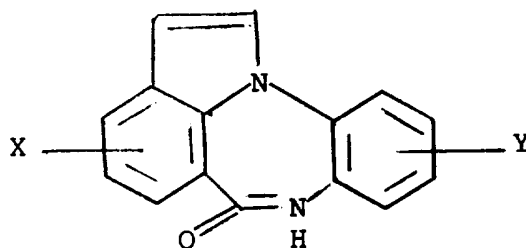
5



10

tai

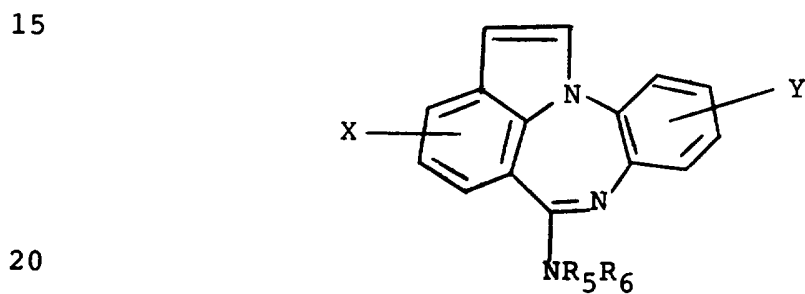
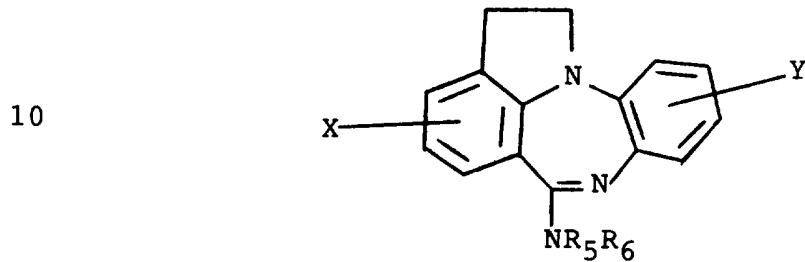
15



20 joissa kaavoissa X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä,
saatetaan reagoimaan yhdisteen R_5R_6NH kanssa, jossa R_5 ja
 R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä, Lewis-hapon läsnäol-
lessa, ja että näin saatu yhdiste haluttaessa muutetaan
happoadditiosuolaksi.

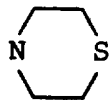
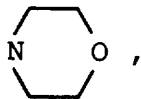
Patentkrav

Förfarande för framställning av terapeutiskt använd-
bara benso[b]pyrrolo[3,2,1-j,k][1,4]bensodiazepinderivat
5 med formeln

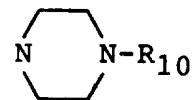


i vilka formler X och Y, vilka kan vara lika eller olika,
betecknar väte, halogen, trifluormetyl, lägre alkyl, lägre
25 alkoxi, lägre alkyltio eller lägre alkylsulfonyl, R_5 är vä-
te eller lägre alkyl, R_6 är väte eller lägre alkyl eller
gruppen $(CH_2)_nNR_7R_8$, vari R_7 och R_8 betecknar lägre alkyl
och n är 2 eller 3, eller R_5 och R_6 bildar tillsammans med
den kväveatom som de är bundna vid, en heterocyklisk grupp

30



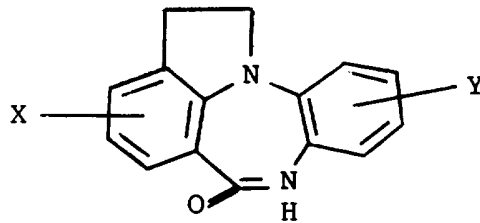
eller



35 vari R_{10} är lägre alkyl, fenyl eller lägre-alkyloxikarbo-
nyl, samt deras farmaceutiskt godtagbara syraadditionssal-

ter, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln

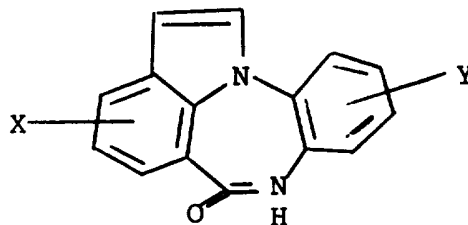
5



eller

10

15



20 i vilka formler X och Y har ovan angivna betydelse, omsätts med en förening R_5R_6NH , vari R_5 och R_6 har ovan angivna betydelse, i närvaro av en Lewis-syra, och att, om så önskas, den sålunda erhållna föreningen omsätts till ett syraadditionssalt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patentijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 4 186 199 (A 61 k 31/62).