



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 67697  
**UTLÄGNINGSSKRIFT**

C (45) Patentimäärä: 13 5 1985  
Patentimäärät

(51) Kv.lk./Int.Cl.<sup>4</sup> C 07 D 243/38

**SUOMI—FINLAND**

**(FI)**

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

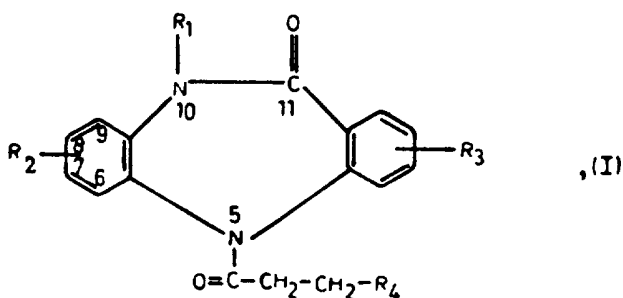
(21) Patentihakemus — Patentansökning 812321  
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 23.07.81  
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag 23.07.81  
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 25.01.82  
(44) Nähtävksiäpanon ja kuul.julkaisun pvm. —  
Ansökan utlagd och ut.skriften publicerad 31.01.85  
(86) Kv. hakemus — Int. ansökan  
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 24.07.80

Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken  
Tyskland(DE) P 3028001.4 Toteennäytetty-  
Styrkt

- (71) Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit beschränkter Haftung, Biberach an der Riss, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)  
(72) Günther Schmidt, Biberach, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE), Mario Bergamaschi, Monza, Italia-Italien(IT)  
(74) Leitzinger Oy  
(54) Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita 5-asemassa substituoituja 5,10-dihydro-11H-dibentso[*b,e*]1,4-diatsepin-11-oneja -  
Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla i 5-ställning substituerade 5,10-dihydro-11H-dibenzo[*b,e*]1,4-diazepin-11-oner

(57) Tiivistelmä

Keksinnön kohteena ovat uudet yleiskaavan (I) mukaiset, 5-asemassa substituoidut 5,10-dihydro-11H-dibentso[*b,e*]-/1,4/diatsepin-11-onit



ja niiden suolat epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa, jolloin tässä yleiskaavassa

R<sub>1</sub> on vetyatomi, metyyli- tai etyyliryhmä,

R<sub>2</sub> ja R<sub>3</sub> ovat vety- tai klooriatomeja ja

R<sub>4</sub> on pyrrolidino-, piperidino-, 2-metyyli-piperidino-,

2-etyyli-piperidino-, 2,6-dimetyyli-piperidino- tai morfo-

linoryhmä. Lisäksi on esitetty menetelmä näiden yhdisteiden valmistamiseksi.

Nämä yhdisteet estävät voimakkaasti mahanesteen erittymistä

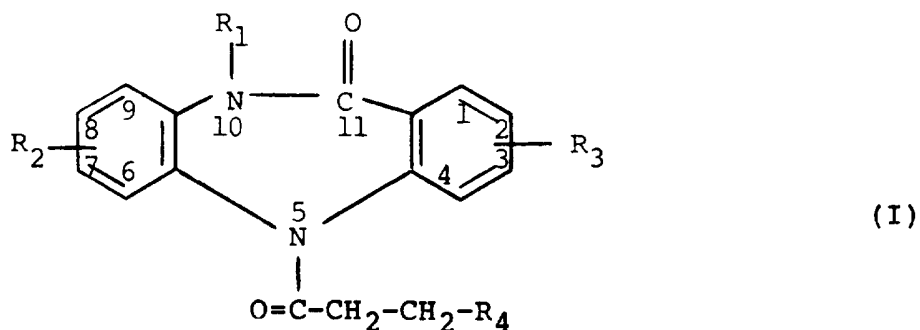
ja niin muodoin haavaumien muodostumista, samalla kun

terapeuttisella annostusalueella ei esiinny sivuvaikutuksia

(esimerkiksi mydriaattista vaikutusta).

Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita 5-asemassa substituoituja 5,10-dihydro-11H-dibentso[b,e][1,4]diazepin-11-oneja - Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla i 5-ställning substituerade 5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-oner

Keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita 5-asemassa substituoituja 5,10-dihydro-11H-dibentso[b,e][1,4]diazepin-11-oneja, joiden kaava I on



jossa

$R_1$  on vetyatomi, metyyli- tai etyyli-ryhmä,

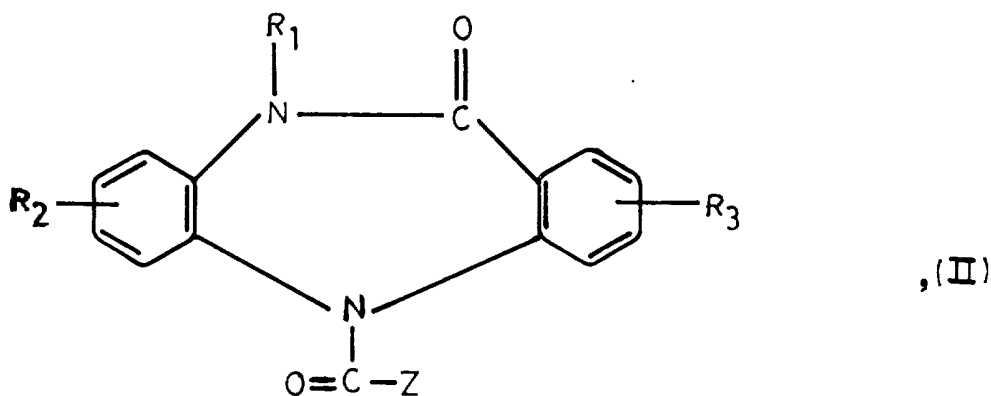
$R_2$  on vety- tai klooriatomi,

$R_3$  on vety- tai klooriatomi ja

$R_4$  on pyrrolidino-, piperidino-, 2-metyyli-piperidino-, 2-etyyli-piperidino-, 2,6-dimetyylipiperidino- tai morfolinoryhmä, ja niiden suoloja epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa.

Keksinnön mukaan uudet kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa seuraavasti:

Yleiskaavan II mukainen 5,10-dihydro-11H-dibentso/b,e//1,4/-  
diatsepin-11-oni



jossa

$R_1$ ,  $R_2$  ja  $R_3$  tarkoittavat samaa kuin edellä ja Z on ryhmä  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Hal}$  tai  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ , jolloin Hal on halokeeniatomi, erityisesti kloori- tai bromiatomi, saatetaan reagoimaan yleiskaavan III mukaisen amiinin kanssa



jossa  $R_4$  tarkoittaa samaa kuin edellä.

Mikäli Z tarkoittaa ryhmää  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Hal}$ , reaktio tapahtuu edullisesti inertissä liuottimessa, mahdollisesti lisäämällä happoa sitovaa ainetta, lämpötiloissa aina reaktioseoksen kiehumispisteeseen asti. Liuottimina käytetään parhaiten alkoholeja, kuten etanolia, n-propanolia, isopropanolia, ketoneja, kuten asetonia, eettereitä, kuten dioksaania tai tetrahydrofuraania tai myös dimetyyliformamidia; myös aromaattisia hiilivetyjä, kuten bentseeniä tai toluenia, voidaan käyttää. Vapautuvan halokeenivedyn sitomiseksi on tarkoituksenmukaista käyttää yleiskaavan III mukaista amiinia vähintään 2 moolin ylimäärä; kuitenkin voidaan

käyttää myös muita halokeenivetyvä sitovia aineita, esimerkiksi alkalikarbonaatteja, alkalivetykarbonaatteja tai tertiäärisiä amiineja, kuten trietyyliamiinia, pyridiiniä tai dimetyylianiiliinia.

Reaktio voi tapahtua niin, että yleiskaavan II mukaisesta yhdisteestä, jossa ryhmä  $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Hal}$  asemesta on vastaava akryloyyliryhmä, lohkeaa halokeenivetyvä. Yleiskaavan III mukainen amiini liittyy tällöin tähän akryloyyliryhmään. Kun reagoimaan saatetaan yleiskaavan II mukainen yhdiste, jossa Z on ryhmä  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Hal}$ , muodostuu siis määrättyissä olosuhteissa ensin yleiskaavan II mukaista yhdistettä, jossa Z on ryhmä  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ , joka yhdiste sen jälkeen reagoi edelleen in situ yleiskaavan III mukaisen amiinin kanssa.

Yleiskaavan I mukaiset yhdisteet voidaan vastaavasti valmistaa myös siten, että yleiskaavan II mukaisesta yhdisteestä, jossa Z on ryhmä  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Hal}$  ja joka on liuotettu inerttiin liuottimeen, poistetaan ensin halokeenivetyä kuumentamalla, parhaiten reaktioseoksen refluksointilämpötilaan, halokeenivetyä sitovan aineen avulla. Tällöin syntynyt yleiskaavan II mukainen yhdiste, jossa Z tarkoittaa ryhmää  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ , eristetään ja tämä yhdiste saatetaan sen jälkeen reagoimaan sopivassa liuottimessa yleiskaavan III mukaisen amiinin kanssa lämpötiloissa, jotka ulottuvat reaktioseoksen kiehumispisteeseen asti.

Halogeenvivetyä lohkaistaessa toimivat tässä reaktiotavassa liuottimina esimerkiksi alkoholit, kuten etanoli, korkealla kiehuvat eetterit, kuten dioksaani tai tetrahydrofuraani, ja myös aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni tai tolueni. Halogeenvivetyä lohkaisevana aineena käytetään esimerkiksi alkalikarbonaatteja, alkalivetykarbonaatteja tai tertiäärisiä orgaanisia amiineja, kuten trietyyliamiinia, pyridiiniä tai dimetyylianiiliinia. Näin syntyneen välituotteen reaktio yleiskaavan III mukaisen amiinin kanssa tapahtuu liuottimessa, esimerkiksi alkoholissa, kuten etanolissa, n-propanolissa, isopropanolissa, tai ketonissa,

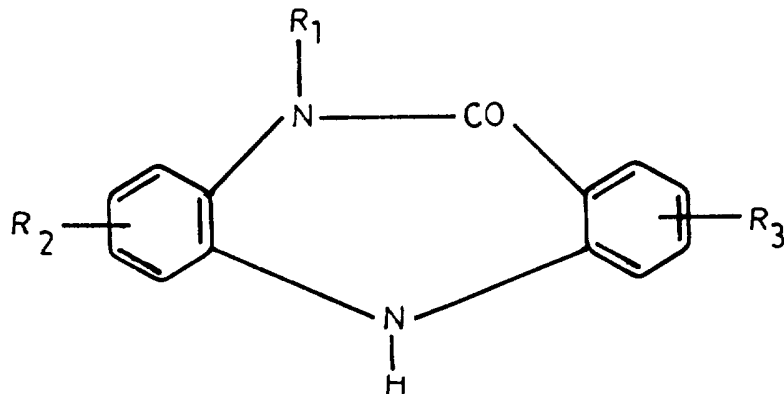
kuten asetonissa tai eetterissä, kuten dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa tai aromaattisessa hiilivedyssä, kuten bentseenissä tai tolueenissa ja lämpötiloissa, jotka ulottuvat reaktioseoksen kiehumispisteeseen asti.

Yleiskaavan I mukaiset yhdisteet voidaan muuntaa fysiologisesti sopiviksi suoloikseen saattamalla reagoimaan tunnetuilla menetelmillä epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa. Sopiviksi hapoiksi ovat osoittautuneet esimerkiksi suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo, viinihappo, fumaarihappo, sitruunahappo, maleiinihappo, meripihkahappo tai oksaalihappo.

Oheisen keksinnön mukaan on valmistettuja yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä ja/tai niiden fysiologisesti sopivia suoloja, epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa, voidaan käyttää lääkeaineina. Lääkkeen ottamista varten se voi olla tabletteina, lääkerakeina, ampulleina, lääkepuikkoina tai liuoksina. Yksittäisannos on yleensä aikuisilla peroraalisessa antamistavassa 0,5 - 50 mg, yksittäisannos on parhaiten 1 - 10 mg. Päiväannos voi tällöin vaihdella välillä 1 - 100 mg, parhaiten 2 - 20 mg riippuen potilaan yksilöllisistä tarpeista.

Yleiskaavan II mukaiset lähtöyhdisteet voidaan valmistaa seuraavasti:

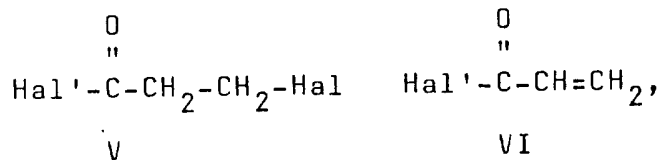
Yleiskaavan IV mukainen 5,10-dihydro-11H-dibentso[b,e]-[1,4]-diatsepin-11-oni



, (IV)

jossa

$R_1$ ,  $R_2$  ja  $R_3$  tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yleiskaavan V mukaisen halogeenipropionyylihalogenidin tai yleiskaavan VI mukaisen akryylihappohalogenidin kanssa



joissa

$\text{Hal}$  ja  $\text{Hal}'$ , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat halogeeniatomeja, kuten klooria, bromia tai jodia. Kun reagoimaan saatetaan kaavan V mukainen yhdiste, muodostuu yleiskaavan II mukainen yhdiste, jossa Z on ryhmä  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Hal}$ ; kun reagoimaan saatetaan yleiskaavan VI mukainen yhdiste, syntyy yleiskaavan II mukaista yhdistettä, jossa Z on ryhmä  $-\text{CH=CH}_2$ . Reaktio tapahtuu parhaiten inertissä liuottimessa, mahdollisesti halogeenivetyä sitovan aineen läsnäollessa, korotetuissa lämpötiloissa, parhaiten reaktioseoksen kiehumislämpötilassa. Liuottimina voidaan käyttää aromaattisia hiilivetyjä, kuten bentseeniä, tolueeniä, ksyleeniä, tai eettereitä, kuten dietyylieetteriä, dipropyylieetteriä, tai parhaiten

syklisiä eettereitä, kuten dioksaania. Halogeenivetyvä sitoviksi aineiksi sopivat tertiääriset orgaaniset amiinit, kuten trietyyliamiini, N,N-dimetyylianiiliini ja pyridiini, tai myös orgaaniset emäkset, kuten alkalikarbonaatit tai alkalivetykarbonaatit. Reaktioseoksen jatkokäsittely tapahtuu tavalliseen tapaan. Saannot ovat 90 % asti teoreettisesta. Muodostuneet yleiskaavan II mukaiset halogeenipropionylyyhdisteet ovat enimmäkseen hyvin kiteytyviä aineita, jotka voidaan käyttää enempää puhdistamatta raakatuotteina myöhemmissä reaktioissa.

Saattamalla vastaava yleiskaavan IV mukainen yhdiste reagoimaan yleiskaavan V mukaisten yhdisteiden kanssa valmistettiin esimerkiksi seuraavat yhdisteet (esimerkiksi 3-klooripropionylykloridin kanssa käyttämällä liuottimena dioksaania):

- a) 5-(3-klooripropionylyli)-5,10-dihydro-11H-dibentso/b,e/-/1,3/diatsepin-11-oni, sp. 217 - 218<sup>o</sup>C
- b) 5-(3-klooripropionylyli)-5,10-dihydro-10-metyyli-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-oni, sp. 181 - 182<sup>o</sup>C  
(hajooa)
- c) 2-kloori-5-(3-klooripropionylyli)-5,10-dihydro-10-metyyli-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-oni, sp. 140 - 142<sup>o</sup>C
- d) 2-kloori-5-(3-klooripropionylyli)-5,10-dihydro-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-oni, sp. 169 - 171<sup>o</sup>C
- e) 5-(3-klooripropionylyli)-10-etyyli-5,10-dihydro-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-oni, sp. 133 - 134<sup>o</sup>C
- f) 8-kloori-5-(3-klooripropionylyli)-5,10-dihydro-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-oni, sp. 235 - 237<sup>o</sup>C

Saattamalla vastaava kaavan IV mukainen yhdiste reagoimaan yleiskaavan VI mukaisen akryylihappohalogenidin kanssa valmistettiin seuraava yhdiste:

- g) 5-(akryloyyli)-5,10-dihydro-11H-dibentso/b,e//1,4/-diatsepin-11-oni, sp. 155-157°C (haj.) (etanolista).

5-(3-halogeenipropionyyli)-5,10-dihydro-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-oni voidaan, kuten edellä on mainittu, kuitenkin helposti muuntaa yleiskaavan II mukaisiksi lähtöyhdisteiksi, joissa on 11-asemassa akryloyyliryhmä ja joissa Z tarkoittaa ryhmää  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ . Siten esimerkiksi 5-(3-klooripropionyyli)-5,10-dihydro-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-onista saadaan käyttämällä liuottimena etanolia ja keittämällä puoli tuntia refluksointilämpötilassa ja trietyyliamiinin ylimäärän läsnäollessa hyvällä saannolla 5-(akryloyyli)-5,10-dihydro-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-onia, sp. 255 - 257°C (hajoaa) (etanolista). Akryloyyliyhdistettä ei tarvitse eristää reaktioseoksesta. Lisäämällä vastaavaa yleiskaavan III mukaista amiinia se voidaan saattaa reagoimaan suoraan reaktioseoksessa halutuksi yleiskaavan I mukaiseksi lopputuotteeksi.

Yleiskaavan IV mukaiset yhdisteet tunnetaan kirjallisuudesta (vrt. esimerkiksi Hunziker, *Arzneimittelforschung* 13, 324 (1963) ja englantilainen patentti 1 236 112 (Thomae)).

Uusilla yleiskaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden suoloilla on arvokkaita terapeuttisia ominaisuuksia. Ne vaikuttavat erityisesti ulkkuksia estävästi ja erityistä estävästi sen lisäksi, että näiltä yhdisteiltä puuttuu määrättyjä sivuvaikutuksia, ne ovat mainittujen ominaisuuksien suhteen parempia kuin patenttijulkaisun DT-PS 1 795 176 kemiallisesti saman tapaiset yhdisteet.

Esimerkiksi seuraavien yhdisteiden:



5,10-dihydro-5-/3-(pyrrolidino)propionyyli/-11H-  
dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-oni-hydrokloridi = A,  
5,10-dihydro-10-metyyli-5-/3-pyrrolidino)propionyyli/-  
11H-dibentso/(b,e//1,4/diatsepin-11-oni-hydrokloridi = B  
ja

5,10-dihydro-5-/3-(piperidino)propionyyli/-11H-  
dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-oni-hydrokloridi = C  
mahahapon erittymistä estävä vaikutus, ulkkuksia estävä  
vaikutus, mydriaasivaikutus ja akuutti toksisuus tutkittiin  
verrattuna seuraaviin tunnettuihin yhdisteisiin:

5,10-dihydro-5-pyrrolidinoasetyyli-11H-  
dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-oni = D,  
5,10-dihydro-10-metyyli-5-pyrrolidinoasetyyli-  
11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-oni-  
hydrokloridi = E

ja

5,10-dihydro-5-piperidinoasetyyli-11H-dibentso-  
/b,e//1,4/diatsepin-11-oni = F

Mahanesteen erittymiseen kohdistuva estovaikutus tutkittiin  
H. Shay et al-menetelmällä, Gastroenterology 26, 906 (1954)  
Cr1:COBS (WI)BR Albino-urosrotilla, joiden paino oli  
100 - 125 g. Rottia oli paastotettu 24 tuntia ennen tutki-  
musta. Vatsaa avattiin eetterianestesiassa ja mahan pois-  
totiet sidottiin. Applikoitavia yhdisteitä injisoitiin  
0,2 ml/100 painogramman suuruinen vakiotilavuus duodenuumiin  
välittömästi pyloruksen liqatoinnin jälkeen. Jokainen  
annos annettiin kulloinkin 10 rotan muodostamalle ryhmälle.  
Vertailueläimet saivat yhtä suuren tilavuuden väliteainetta  
(0,2-prosenttinen metyyliiselluloosaliuos). 4 tunnin kuluttua  
eläimet tapettiin nyrjäyttämällä kaulanikama, mahat poistet-  
tiin, avattiin pitkin pääkaarta ja mahan sisältö otettiin  
talteen. Mahanesteen suolahapon kokonaismäärä määritettiin  
titraamalla N/10 natriumhydroksidiliuoksella. Tulokset  
määritettiin prosentuaalisina suhteina niistä arvoista,  
jotka oli saatu käsitellyistä ja käsittelemättömistä

eläimistä ja  $ED_{50}$ -arvo laskettiin D.J. Finney'n lineaarisella Probit-regressioanalyysillä, *Probits Analysis*, Cambridge University Press, 1971.

Mahahaavaumien muodostumiseen kohdistuva estovaikutus tutkittiin P.A. Bown'in menetelmällä, *European J. Pharmacol.* 51, 275 (1978), Crl:COBS-CD(SD)BR naarasrotilla, joiden ruumiinpaino oli 130 - 160 g. Applikoitavat aineet suspendoitiin 0,2-prosenttiseen metyyliiselluloosaliuokseen ja annettiin mahaletkun kautta eläimille, joita oli sitä ennen paastotettu 24 tuntia. 30 minuuttia tutkittavien yhdisteiden antamisen jälkeen rotille annettiin 8 mg/painokilo asetyyliisalisyylihappoa ja 30 minuutin kuluttua eläimet suljettiin huoneen lämpötilassa pienisilmäiseen vanunkiverkkoon. Sen jälkeen, kun eläimiä oli pidetty yksi tunti tässä vanunkiverkossa, ne tapettiin nyrjäyttämällä niskanikama; mahat poistettiin, aukaistiin pitkin pienempää kaarta, sisäpuoli käännettiin ulospäin ja laitettiin reagenssilasille ja rekisteröitiin mahahaavat. Yhdisteiden teho todettiin siten, että käsittelemättömiltä rotilta laskettiin niiden mahaajan lukumäärä, joissa haavaumia ei ollut. Tämän jälkeen  $ED_{50}$  laskettiin J.T. Litchfield'in ja F. Wilcoxon'in menetelmällä, *J. Pharmac. Exp. Therap.* 96, 99 (1949).

Pupillin kokoon kohdistuva vaikutus tutkittiin Crl:COBS-CD(SD)BR urosrotilla, joiden paino oli 100 - 130 g; käytettiin Nachet-binokulaari-mikroskooppia, jossa oli asteikolla varustettu linssi, ja 10-kertaista suurennusta.

Yhdisteet suspendoitiin 0,2-prosenttiseen metyyliiselluloosaliuokseen ja annettiin mahaletkun kautta. Annosta kohti käytettiin 5 rotan ryhmiä. Vertailueläimet saivat saman tilavuuden (1 ml/100 painogrammaa) väliteainetta. Pupillien halkaisija mitattiin ennen käsittelyä ja 30, 60, 90 ja 120 minuuttia sen jälkeen; teho ilmoitettiin prosentteina laskettuna atropiinilla saaduista maksimaalisista halkaisijoista. Tämän jälkeen  $ED_{50}$  määritettiin D.J. Finney'n

lineaarisella probit-regressioanalyysillä.

Akuutti toksisuus määritettiin Cr1:COBS-CD-I(ICR) uroshii-  
rillä, joiden paino oli 22 - 24 g ja joita oli ennen  
koetta paastotettu 15 tuntia. Kutakin yhdistettä annettiin  
eri annokset mahaletkun kautta kulloinkin 5 - 10 eläintä  
käsittäville ryhmille ja LD<sub>50</sub>-arvot laskettiin D.J. Finney'n  
menetelmällä.

Saadut arvot on esitetty seuraavassa taulukossa:

Yh- diste	Mahanesteen erittymistä estävä vaiku- tus (hapon vapauttami- nen (rotta) ED <sub>50</sub> mg/kg i.d.	Ulkkuksen estovai- kutukset (rotta) ED <sub>50</sub> mg/kg p.o.	Mydriaasi (rotta) ED <sub>50</sub> mg/kg p.o.	Akuutti tok- sisuus (hiiri) LD <sub>50</sub> mg/kg p.o.
A	0,20	1,27	3,61	609
B	0,73	2,05		574
C	1,60	2,10	3,84	813
D	8,15	10,20	9,91	860
E	18,05	8,40	9,84	816
F	6,17	10,40	5,82	600

Yhdisteisiin D, E ja F verrattuna yhdisteet A, B ja C  
estävät merkittävästi voimakkaammin mahanesteen erittymistä  
tai suolahapon vapautumista ja vastaavasti haavaumien  
muodostumista. Ulkkuksia estävän vaikutuksen ED<sub>50</sub>-arvon  
suhde mydriaattisen vaikutuksen ED<sub>50</sub>-arvoon on sitä paitsi  
yhdisteillä A ja C pienempi kuin 1, so. terapeutisesti  
oikealla annostuksella ei näillä yhdisteillä ole vielä  
mitään mydriaattista vaikutusta.

Seuraavat esimerkit selventävät lähemmin keksintöä:

Esimerkki 1

5,10-dihydro-5-/3-(pyrrolidino)propionyyli/-11H-dibentso-  
/b,e//1,4/diatsepin-11-oni-hydrokloridi

6,0 g (0,2 moolia) 5-(3-klooripropionyyli)-5,10-dihydro-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-onia ja 35,5 g (0,5 moolia) pyrrolidiinia kuumennettiin 45 minuuttia refluksoiden 600 ml:ssa isopropanolia. Aktiivihillen lisäämisen jälkeen suodatettiin ja suodos haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös sekoitettiin veden kanssa, kiteinen aine erotettiin imulla ja kiteytettiin uudelleen isopropanolista. Saatiin 55 g 5,10-dihydro-5-/2-(pyrrolidino)propionyyli/-11H-dibentso-/b,e//1,4/diatsepin-11-onia, sp. 171-173<sup>0</sup>C.

Tämä emäs liuotettiin lämmittämällä 200 ml:aan n-propanolia ja lisättiin laskettu määrä väkevää suolahappoa. Saatiin 55,5 g hydrokloridia, sp. 241-243<sup>0</sup>C. Saanto: 75 % teoreettisesta.

Esimerkki 2

5,10-dihydro-10-metyyli-5-/3-(pyrrolidino)propionyyli/-  
11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-oni-hydrokloridi

4,5 g (0,015 moolia) 5-(3-klooripropionyyli)-5,10-dihydro-10-metyyli-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-onia ja 2,6 g (0,0375 moolia) pyrrolidiinia kuumennettiin 2 tuntia refluksoiden 45 ml:ssa isopropanolia ja seos jatkokäsiteltiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla. Saatiin 3,9 g hydrokloridia, sp. 235 - 237<sup>0</sup>C (kiteytetty uudelleen isopropanolista). Saanto: 67 % teoreettisesta.

Esimerkki 3

2-kloori-5,10-dihydro-5-/3-(pyrrolidino)propionyyli/-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-oni

6,7 g (0,02 moolia) 2-kloori-5-(3-klooripropionyyli)-5,10-dihydro-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-onia ja 7,1 g (0,1 moolia) pyrrolidiinia kuumennettiin kaksi tuntia refluksoiden 50 ml:ssa isopropanolia. Aktiivihiilen lisäämisen jälkeen suodatettiin ja suodos haihdutettiin tyhjiössä. Kiteinen jäännös kiteytettiin uudelleen 50-prosenttisesta vesipitoisesta isopropanolista. Saatiin 4,3 g yhdistettä, sp. 167-169°C. Saanto: 58 % teoreettisesta.

Esimerkki 4

2-kloori-5,10-dihydro-10-metyyli-5-/3-(pyrrolidino)propionyyli/-11H-dibentso/b,e//1,4/-diatsepin-11-oni

3,5 g (0,01 moolia) 2-kloori-5-(3-klooripropionyyli)-5,10-dihydro-10-metyyli-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-onia ja 3,5 g (0,05 moolia) pyrrolidiinia kuumennettiin 4 tuntia refluksoiden 50 ml:ssa dioksaania. Aktiivihiilen lisäämisen jälkeen suodatettiin ja suodos haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös liuotettiin kloroformiin. Tämä liuos ravisteltiin veden kanssa ja orgaaninen faasi haihdutettiin tyhjiössä. Öljymäinen jäännös kiteytettiin lisäämällä eetteriä. Kiteyttämällä uudelleen sykloheksaanista saatiin 2,6 g kiteitä, sp. 118-120°C. Saanto: 67 % teoreettisesta.

Esimerkki 5

5,10-dihydro-5-/3-(piperidino)propionyyli/-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-oni-hydrokloridi

60,9 g (0,2 moolia) 5-(3-klooripropionyyli)-5,10-dihydro-11H-dibentso/b,e//1,4/diatepin-11-onia ja 42,5 g (0,5 moolia) piperidiiniä 600 ml:ssa isopropanolia saatettiin

reagoimaan ja jatkokäsiteltiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla. Saatiin 53 g hydrokloridia (kiteytetty uudelleen n-propanolista), sp. 250-252<sup>o</sup>C. Saanto: 69 % teoreettisesta. (Emäksen sulamispiste 170-172<sup>o</sup>C, kiteytetty uudelleen isopropanolista).

#### Esimerkki 6

5,10-dihydro-10-metyyli-5-/3-(piperidino)propionyyli/-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-oni-hydrokloridi

6,3 g (0,02 moolia) 5-(3-klooripropionyyli)-5,10-dihydro-10-metyyli-11H-dibentso/b,e//1,4/diatepin-11-onia ja 4,25 g (0,05 moolia) piperidiiniä liuotettiin 100 ml:ssa dimetyyliformamidia ja annettiin seistä huoneen lämpötilassa 60 tuntia. Saostunut piperidiinihydrokloridi erotettiin suodattamalla, suodos haihdutettiin tyhjiössä, jäännös liuotettiin etanoliin, säädettiin pH-arvoon 2 suolahapolla ja liuotin tislattiin pois tyhjiössä. Jäännös kiteytettiin uudelleen isopropanoli/etikkahappoetyyliesteristä (1:1). Saatiin 4,4 g hydrokloridia, sp. 248-249<sup>o</sup>C. Saanto: 55 % teoreettisesta.

#### Esimerkki 7

2-kloori-5,10-dihydro-5-/3-(piperidino)propionyyli/-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-oni

5,0 g (0,015 moolia) 2-kloori-5-(3-klooripropionyyli)-5,10-dihydro-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-onia ja 4,3 g (0,05 moolia) piperidiiniä kuumennettiin 1 tunti refluksoiden 100 ml:ssa dioksaania. Reaktioseos haihdutettiin tyhjiössä, jäännös liuotettiin laimeaan etikkahappoon, lisättiin aktiivihieiltä ja suodatettiin. Suodos säädettiin ammoniakilla alkaliseksi ja ravisteltiin kloroformin kanssa. Kloroformiliuos haihdutettiin tyhjiössä, jäännös kiteytettiin isopropanolista ja uudelleen metanolista. Saatiin 2,9 g

yhdistettä, sp. 170-172<sup>o</sup>C. Saanto: 50 % teoreetisesta.

Esimerkki 8

5,10-dihydro-5-/3-(2-metyylipiperidino)propionyyli/-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-oni-vetyfumaraatti

9,0 g (0,03 moolia) 5-(3-klooripropionyyli)-5,10-dihydro-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-onia ja 7,4 g (0,075 moolia) 2-metyylipiperidiiniä kuumennettiin 4 tuntia refluksoiden 200 ml:ssa isopropanolia. Reaktioseos haihdutettiin tyhjiössä ja jäännös puhdistettiin piihappoeeelipylväässä (eluointiaine: kloroformi+iso-oktaani+metanoli+ammoniakki = 5+2+3+0,3). Saatu emäs (sp. 156-157<sup>o</sup>C, kiteytetty uudelleen etyyliasetaatista) liuotettiin lämmittämällä etikkahappo-etyyliesteriin, liuokseen lisättiin fumaarihappoa ja haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös kiteytettiin uudelleen etikkahappoetyyliesteri/metanolista. Saatiin 6,0 g vetyfumaraattia, sp. 140-142<sup>o</sup>C. Saanto: 42 % teoreettisesta.

Esimerkki 9

5,10-dihydro-10-metyyli-5-/3-(2-metyylipiperidino)propionyyli/-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-oni-vetysulfaatti

6,3 g (0,02 moolia) 5-(3-klooripropionyyli)-5,10-dihydro-10-metyyli-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-onia ja 5 g (0,05 moolia) 2-metyylipiperidiiniä kuumennettiin 2 tuntia refluksoiden 200 ml:ssa isopropanolia. Reaktioseos haihdutettiin tyhjiössä, jäännös liuotettiin metyleeni-kloridiin ja pestiin vedellä. Orgaaninen faasi haihdutettiin tyhjiössä, liuotettiin etanoliin ja lisättiin 4,5 g 30-prosenttista rikkihappoa. Osa alkoholista tislattiin pois ja vetysulfaatti kiteytettiin lisäämällä etikkahappo-etyyliesteriä. Saatiin 3,8 g tuotetta, sp. 215 - 217<sup>o</sup>C. Saanto: 40 % teoreettisesta.

Esimerkki 10

5,10-dihydro-10-etyyli-5-/3-(2-metyylipiperidino)propionyyli-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-oni-hydrokloridi

6,6 g (0,02 moolia) 5-(3-klooripropionyyli)-5,10-dihydro-10-etyyli-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-onia (sp. 133-134<sup>o</sup>C) ja 5 g (0,05 moolia) 2-metyylipiperidiiniä kuumennettiin 2 tuntia refluksoiden 100 ml:ssa isopropanolia. Reaktioseos haihdutettiin tyhjiössä, liuotettiin metyleenikloridiin ja pestiin vedellä. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin kuumaan asetoniin ja lisättiin laskettu määrä suolahappoa. Hydrokloridia, sp. 243-244<sup>o</sup>C, kiteytyi 4,3 g. Saanto: 50 % teoreettisesta.

Esimerkki 11

2-kloori-5,10-dihydro-5-/3-(2-metyylipiperidino)propionyyli/-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-oni

5,0 g (0,015 moolia) 2-kloori-5-(3-klooripropionyyli)-5,10-dihydro-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-onia ja 5 g (0,05 moolia) 2-metyylipiperidiiniä kuumennettiin refluksoiden 2 tuntia 100 ml:ssa dioksaania ja jatkokäsiteltiin esimerkissä 7 kuvatulla tavalla. Saatiin 3,3 g yhdistettä, sp. 199-201<sup>o</sup>C (kiteytetty uudelleen isopropanolista). Saanto: 54 % teoreettisesta.

Esimerkki 12

8-kloori-5,10-dihydro-5-/3-(2-metyylipiperidino)propionyyli/-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-oni

11,5 g (0,034 moolia) 8-kloori-5-(3-klooripropionyyli)-5,10-dihydro-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-onia (sp. 235-237<sup>o</sup>C) ja 16,2 g (0,16 moolia) 2-metyylipiperidiiniä kuumennettiin 1 tunti refluksoiden 100 ml:ssa



isopropanolia. Reaktioseos haihdutettiin tyhiiössä, jäännös liuotettiin kloroformiin, pestiin natriumhydroksidilla ja orgaaninen liuotin tislattiin pois tyhiiössä. Jäännös kiteytettiin uudelleen ksvleenistä. Saatiin 12,0 g yhdistettä, sp. 201-202<sup>o</sup>C (hajoaa). Saanto: 88 % teoreettisesta.

### Esimerkki 13

5,10-dihydro-5-/3-(2-etyylipiperidino)propionyyli/-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-oni

6,0 g (0,02 moolia) 5-(3-klooripropionyyli)-5,10-dihydro-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-onia ja 8,5 g (0,075 moolia) 2-etyylipiperidiiniä sekoitettiin 18 tuntia huoneen lämpötilassa 100 ml:ssa dimetyyliformamidia. Liuotin tislattiin pois tyhiiössä ja jäännös puhdistettiin piihappoqeelipylvvässä (eluintiaineena: etanoli). Saatu emäs kiteytettiin uudelleen etikkahappoetyyliesteri-etteristä. Saatiin 3,6 g yhdistettä, sp. 147-148<sup>o</sup>C. Saanto: 48 % teoreettisesta.

### Esimerkki 14

5,10-dihydro-5-/3-(2-etyylipiperidino)propionyyli/-10-metyyli-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-oni-hydrokloridi

8,5 g (0,027 moolia) 5-(3-klooripropionyyli)-5,10-dihydro-10-metyyli-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-onia ja 8,5 g (0,075 moolia) 2-etyylipiperidiiniä kuumennettiin 3 tuntia refluksoiden 85 ml:ssa n-propanolia. Jatkokäsittely suoritettiin esimerkissä 10 kuvatulla tavalla. Kiteytettiin uudelleen seoksesta, joka sisälsi yhtä suuret osat dioksaania ja asetonia, jolloin saatiin 6,8 g hydrokloridia, sp. 209-211<sup>o</sup>C. Saanto: 58 % teoreettisesta.

Esimerkki 15

5,10-dihydro-5-/3-(2,6-dimetyylipiperidino)propionyyl/-10-metyyli-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-oni

6,3 g (0,02 moolia) 5-(3-klooripropionyyl)-5,10-dihydro-10-metyyli-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-onia ja 8,4 g (0,075 moolia) 2,6-dimetyylipiperidiiniä kuumennettiin 6 tuntia refluksoiden 100 ml:ssa isopropanolia. Jatkokäsittely suoritettiin esimerkissä 13 kuvatulla tavalla. Kiteyttämällä uudelleen etikkahappoetyyliesteristä ja lisäämällä vähän eetteriä saatiin 4,2 g yhdistettä, sp. 143-145<sup>o</sup>C. Saanto: 54 % teoreettisesta.

Esimerkki 16

5,10-dihydro-5-/3-(morfolino)propionyyl/-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-oni

6,0 g (0,02 moolia) 5-(3-klooripropionyyl)-5,10-dihydro-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-onia ja 10 g (0,11 moolia) morfoliinia kuumennettiin 2 tuntia refluksoiden 200 ml:ssa isopropanolia. Liuotin tislattiin pois ja jäännös liuotettiin metyleenikloridiin. Liuos pestiin vedellä. Liuottimen tislaamisen jälkeen jäännös kiteytettiin uudelleen isopropanolista. Saatiin 3,9 g yhdistettä, sp. 183-184<sup>o</sup>C. Saanto: 56 % teoreettisesta.

Esimerkki 17

5,10-dihydro-10-metyyli-5-/3-morfolino)propionyyl /-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-oni-hydrokooridi

6,3 g (0,02 moolia) 5-(3-klooripropionyyl)-5,10-dihydro-10-metyyli-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-onia ja 10 g (0,11 moolia) morfoliinia kuumennettiin refluksoiden 3 tuntia 200 ml:ssa isopropanolia. Liuottimen tislaamisen

jälkeen jäännös liuotettiin metyleenikloridiin. pestiin vedellä ja orgaaninen liuos haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös liuotettiin etanoliin ja säädettiin pH-arvoon 4 suolahapolla. Saostunut hydrokloridi kiteytettiin uudelleen isopropanolista. Saatiin 3,9 g yhdistettä, sp. 256-257<sup>o</sup>C (hajoaa). Saanto: 49 % teoreettisesta.

#### Esimerkki 18

2-kloori-5,10-dihydro-10-metyyli-5-/3-(morfolino)propionyyli/-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-oni

3,5 g (0,01 moolia) 2-kloori-5-(3-klooripropionyyli)-5,10-dihydro-10-metyyli-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-onia ja 4,4 g (0,05 moolia) morfoliinia kuumennettiin 4 tuntia refluksoiden 50 ml:ssa dioksaania. Jatkokäsittely suoritettiin esimerkissä 12 kuvatulla tavalla. Kiteyttämällä uudelleen isopropanolista ja lisäämällä vähän eetteriä saatiin 2,5 g yhdistettä, sp. 138-140<sup>o</sup>C. Saanto: 62 % teoreettisesta.

#### Esimerkki 19

5,10-dihydro-5-/3-(pyrrolidino)propionyyli/-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-oni

Lähtöyhdisteen valmistus: 5-akryloyyli-5,10-dihydro-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-oni

a) 5,0 g (0,017 moolia) 5-(3-klooripropionyyli)-5,10-dihydro-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-onia ja 2,0 g (0,02 moolia) trietyyliamiinia kuumennettiin 30 minuuttia refluksoiden 250 ml:ssa etanolia ja sen jälkeen haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös sekoitettiin veden kanssa. Suodattamisen ja kuivaamisen jälkeen saatiin 5-akryloyyli-5,10-dihydro-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-onia kvantitatiivisella saannolla. Etanolista uudelleenkiteyttämisen jälkeen

sulamispiste: 255-257°C (hajoaa).

b) 5,26 g (0,025 moolia) 5,10-dihydro-11H-dibentso/b,e//1,4/-diatsepin-11-onia ja 2,7 g (0,03 moolia) akryylihappokloridia keitettiin 3 tuntia refluksoiden 200 ml:ssa toluenia. Sen jälkeen haihdutettiin tyhjiössä kuiviin ja jäännös sekoitettiin natriumbikarbonaattiliuoksen kanssa. Suodattamisen, vesipesun ja kuivaamisen jälkeen saatiin kvantitatiivisella saannolla 5-akryloyyli-5,10-dihydro-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-onia. Etanolista uudelleenkiteyttämisen jälkeen sulamispiste: 255-257°C (hajoaa).

Lopputuotteen valmistus: 5,10-dihydro-5-/3-(pyrrolidino)propionyli/-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-oni

5,3 g (0,02 moolia) 5-akryloyyli-5,10-dihydro-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-onia ja 1,6 g (0,022 moolia) pyrrolidiinia kuumennettiin 30 minuuttia refluksoiden ja sekoittaen 200 ml:ssa etanolia. Aktiivihiilen lisäämisen jälkeen suodatettiin kuumana ja suodos haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös kiteytettiin uudelleen pienestä määrästä etikkahappoetyyliesteriä. Saatiin 5,7 g yhdistettä, sp.: 171-173°C. Saanto: 85 % teoreettisesta.

Esimerkki 20

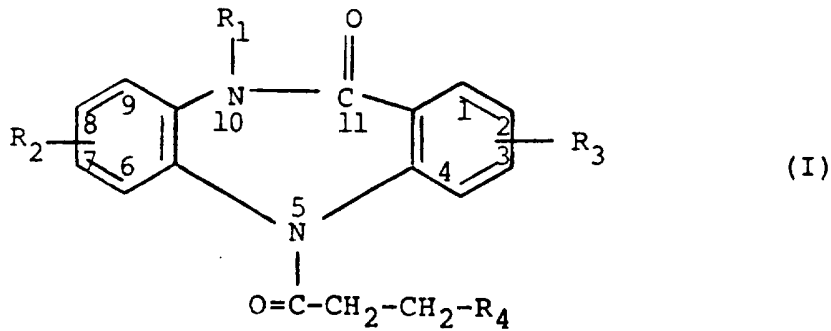
5,10-dihydro-5-/3-(pyrrolidino)propionyli/-11H-dibentso/b,e//1,4/diatsepin-11-oni

6,3 g (0,03 moolia) 5,10-dihydro-11H-dibentso/b,e//1,4/-diatsepin-11-onia ja 3,3 g (0,036 moolia) akryylihappokloridia kuumennettiin 3 tuntia refluksoiden ja sekoittaen 200 ml:ssa toluenia. Reaktioseos haihdutettiin tyhjiössä. Kuivaan jäännökseen lisättiin 200 ml etanolia ja kiehuvaan liuokseen lisättiin tipottain ja samalla sekoittaen 2,5 g (0,035 moolia) pyrrolidiinia. Tämän jälkeen kuumennettiin vielä 20 minuuttia, haihdutettiin tyhjiössä noin 10 osaan

tilavuudesta ja väri poistettiin suodatamalla aktiivihiili/-  
piihappogeeelin läpi. Raakatuote kiteytettiin uudelleen  
pienestä määrästä etikkahappoesteriä. Saatiin 8,8 g yhdis-  
tettä, sp. 171 - 173<sup>o</sup>C. Saanto: 87 % teoreettisesta.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita 5-asemassa substituoituja 5,10-dihydro-11H-dibentso[b,e][1,4]diazepin-11-oneja, joiden kaava I on



jossa

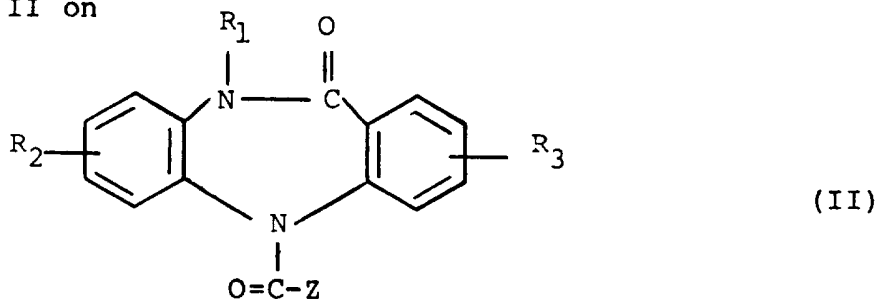
$R_1$  on vetyatomi, metyyli- tai etyyli-ryhmä,

$R_2$  on vety- tai klooriatomi,

$R_3$  on vety- tai klooriatomi ja

$R_4$  on pyrrolidino-, piperidino-, 2-metyyli-piperidino-, 2-etyyli-piperidino-, 2,6-dimetyylipiperidino- tai morfolinoryhmä, ja niiden suoloja epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa, t u n n e t t u siitä, että

5,10-dihydro-11H-dibentso[b,e][1,4]diazepin-11-oni, jonka kaava II on



jossa

$R_1$ ,  $R_2$  ja  $R_3$  tarkoittavat samaa kuin edellä ja

Z on ryhmä  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Hal}$  tai  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ , jolloin Hal tarkoittaa halogeeniatomia, saatetaan reagoimaan yleiskaavan (III)

mukaisen amiinin kanssa

H - R<sub>4</sub>

(III)

jossa R<sub>4</sub> tarkoittaa samaa kuin edellä, ja haluttaessa muunnetaan näin saatu yleiskaavan (I) mukainen yhdiste suoloikseen epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa.

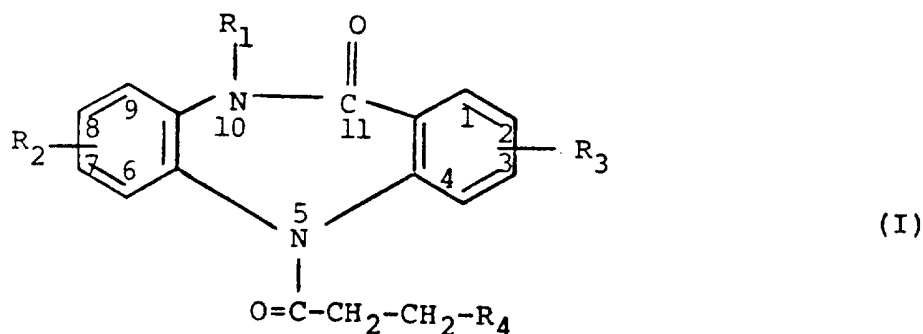
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yleiskaavan (II) mukainen yhdiste, jossa Z tarkoittaa ryhmää -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Hal, jolloin Hal on halogeeniatomi, parhaiten kloori- tai bromiatomi, saatetaan reagoimaan inertissä orgaanisessa liuottimessa lämpötiloissa lämpötiloissa, jotka ulottuvat reaktioseoksen kiehumispisteeseen asti, joko vähintään 2-moolisen ylimäärän kanssa yleiskaavan (III) mukaista amiinia tai yleiskaavan (III) mukaisen amiinin kanssa kun mukana on halogeenivetyä sitovaa ainetta.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yleiskaavan (II) mukainen yhdiste, jossa Z on ryhmä -CH=CH<sub>2</sub>, saatetaan reagoimaan yleiskaavan (III) mukaisen amiinin kanssa orgaanisessa liuottimessa lämpötiloissa, jotka ulottuvat reaktioseoksen kiehumispisteeseen asti.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistettu kaavan I mukainen yhdiste on:  
 5,10-dihydro-5-**[3-(pyrrolidino)propionyyli]-11H-dibentso-  
 [b,e][1,4]diatsepin-11-oni,**  
 5,10-dihydro-10-metyyli-5-**[3-(pyrrolidino)propionyyli]-11H-  
 dibentso[b,e][1,4]diatsepin-oni,**  
 5,10-dihydro-5-**[3-(piperidino)propionyyli]-11H-dibentso-  
 [b,e][1,4]diatsepin-11-oni,** tai jonkin näiden fysiologisesti sopivista suoloista epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla i 5-ställning substituerad 5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]-diazepin-11-on med formeln I



där

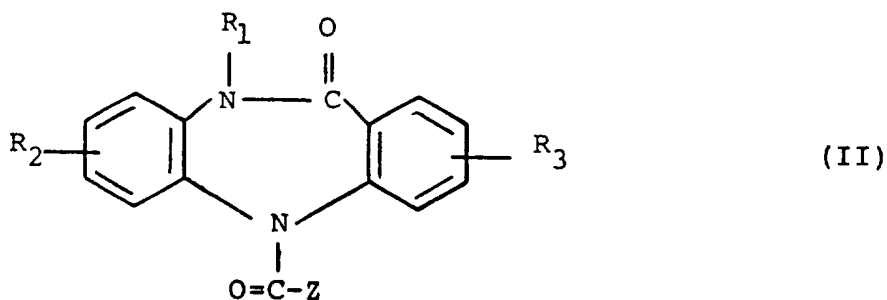
$R_1$  är en väteatom, metyl- eller etylgrupp,

$R_2$  är en väte- eller kloratom,

$R_3$  är en väte- eller kloratom och

$R_4$  är en pyrrolidino-, piperidino-, 2-metyl-piperidino-, 2-etyl-piperidino-, 2,6-dimetylpiperidino- eller morfolinogrupp, och deras salter med oorganiska eller organiska syror, k ä n n e t e c k n a d därav, att

5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on med formeln II



där

$R_1$ ,  $R_2$  och  $R_3$  avser detsamma som ovan och

Z är en grupp  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Hal}$  eller  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ , där Hal avser en



halogenatom, omsätts med en amin med den allmänna formeln  
III



där  $\text{R}_4$  avser detsamma som ovan, och den så erhållna föreningen med den allmänna formeln (I) eventuellt omvandlas till sina salter med hjälp av oorganiska eller organiska syror.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med den allmänna formeln (II), där Z avser gruppen  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Hal}$ , där Hal är en halogenatom, företrädesvis en klor- eller bromatom, omsätts i ett inert organiskt lösningsmedel vid temperatur upp till reaktionsblandningens kokpunkt, antingen med ett överskott av minst 2 mol av en amin med den allmänna formeln (III) eller med en amin med den allmänna formeln (III) i närvaro av ett halogenväte bindande medel.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med den allmänna formeln (II), där Z är en grupp  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ , omsätts med en amin med den allmänna formeln (III) i ett organiskt lösningsmedel vid temperaturer upp till reaktionsblandningens kokpunkt.

4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den framställda föreningen med formeln I är:  
5,10-dihydro-5-**[3-(pyrrolidino)propionyl]**-11H-dibenzo-**[b,e][1,4]**diazepin-11-on,  
5,10-dihydro-10-metyl-5-**[3-(pyrrolidino)propionyl]**-11H-dibenzo**[b,e][1,4]**diazepin-on,  
5,10-dihydro-5-**[3-(piperidino)propionyl]**-11H-dibenzo-**[b,e][1,4]**diazepin-11-on, eller något av deras fysiologiskt lämpliga salter med oorganiska eller organiska syror.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—