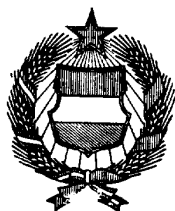


MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

# 180998

Bejelentés napja: 1978. V. 30. (TO-1080)

Német Szövetségi Köztársaság-beli elsőbbsége:  
1977. V. 31. (P 27 24 501.8)

Közzététel napja: 1982. VIII. 30.

Megjelent: 1984. IX. 28.

Nemzetközi osztályozás:

NSZO<sub>3</sub>:  
C 07 D 471/04



Feltalálók:

dr. Schmidt Günther vegyész, dr. Leitold Mátyás állatorvos, Biberach an der Riss, Német Szövetségi Köztársaság

Szabadalmas:

Dr. Karl Thomae GmbH,  
Biberach an der Riss,  
Német Szövetségi Köztársaság

## Eljárás új, 11-helyzetben szubsztituált 5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onok előállítására

1

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű új, 11-helyzetben szubsztituált 5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4] benzodiazepin-6-on-származékok, szervesetlen vagy szerves savakkal alkotott fiziológiailag elviselhető sóik és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az I általános képletben

$R_1$  hidrogénatomot, 1–4 szénatomos alkilcsoportot, egyenes vagy elágazó szénláncú, egy vagy több kettős kötést tartalmazó, 3–20 szénatomos alifás szénhidrogén-csoportot vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkilcsoportot,

$R_2$  hidrogénatomot vagy 1–2 szénatomos alkilcsoportot és

A 2–5 szénatomos alkilcsoportot jelent.

$R_1$  elsősorban metil-, etil-, propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szek-butil- vagy terc-butilcsoportot képviselhet, de  $R_1$  többek között allil-, 2-metilallil-, 3-metil-but-2-enil- (vagy prenil-), 1-metil-allil-, pent-4-enil-, n-hex-5-enil-, n-hept-6-enil-, farnezil-, neril-, geranil-, citronellil- vagy fitilcsoportot, továbbá benzil-, 2-feniletil-, 1- vagy 2- vagy 3-fenilpropil- vagy fenilbutil-csoportot vagy hidrogénatomot is jelenthet. Az A alkilcsoport egyenes vagy elágazó szénláncú lehet.

A 159 680 számú magyar szabadalmi leírás olyan 11-helyzetben szubsztituált 5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onokat ismert, ame-

lyekben az I általános képletnek megfelelő szerkezetben A mindig metilcsoport.

Az új vegyületek a következő módon állíthatók elő.

5 a) Egy II általános képletű 11-halogénacil- vagy -alkenil-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ont – ebben a képletben  $R_2$  a fenti jelentésű és A' –A–Hal általános képletű csoportot vagy 2–5 szénatomos alkenilcsoportot jelent, A a fenti jelentésű, Hal halogénatom – egy III általános képletű piperazinnal reagáltatunk – ebben a képletben  $R_1$  a fenti jelentésű –.

A reakciót előnyösen közömbös oldószerben, adott esetben savmegkötő szer jelenlétében, magasabb hőmérsékleten, előnyösen az alkalmazott oldószer forráspontján végezzük. Oldószerként előnyösen alkoholokat, például etanolt, n-propanolt, izopropanolt, ketonokat, például acetont, vagy étereket, például dioxánt vagy tetrahydrofuránt, de aromás szénhidrogéneket, például benzolt vagy toluolt is használhatunk. Célszerű, ha a III általános képletű piperazint megfelelő feleslegben használjuk, hogy a felszabaduló hidrogénhalogénidet megkösse; de más hidrogénhalogénidet megkötő szerek, például alkálifémkarbonátok, alkálifémhidrogénkarbonátok vagy tercier szerves aminok, például trietilamin, piridin vagy dimetilamin is használhatók.

A reakció egy olyan II általános képletű vegyületen keresztül, amelyben az –A–Hal csoport helyett 15 20 25 30 megfelelő alkenilcsoport van, is végbemehet.

180998

Ebben az esetben a III általános képletű piperazin ehhez az alkenilencsoporthoz kapcsolódik.

Ezen reakcióváltozatnak megfelelően az I általános képletű vegyületek úgy is előállíthatók, hogy iners oldószerben oldott II általános képletű vegyü-  
letről – A' –A–Hal általános képletű csoport – melegítés közben, előnyösen a reakciókeverék visszafolyatási hőmérsékletén hidrogénhalogenidet megkötő szerrel a hidrogénhalogenidet eltávolítjuk, a kapott olyan II általános képletű vegyületet, amelynek képletében az A' –A–Hal csoport helyett A' alkenilencsoport van, elválasztjuk és ezt a közbűsö vegyületet alkalmas oldószerben a reakciókeverék forráspontjáig terjedő hőmérsékleten egy III általános képletű piperazinnal reagáltatjuk.

A hidrogénhalogenid lehasításához oldószerként például magas forráspontú éterek, amilyen a dioxán vagy tetrahydrofuran, vagy aro.nás szénhidrogének, amilyen a benzol vagy toluol; hidrogénhalogenidet megkötő szerként például alkálifémkarbonátot, alkálifémhidrogénkarbonátot vagy tercier szerves aminok, amilyen a trietilamin, piridin vagy dimetilamin, használhatunk. A kapott közbűsö termék és a III általános képletű piperazin reakcióját oldószerben, például alkoholban, amilyen az etanol, n-propanol, izopropanol vagy ketonban, amilyen az acetone vagy éterben, amilyen a dioxán vagy tetrahydrofuran, vagy aromás szénhidrogénben, amilyen a benzol vagy toluol, hajtjuk végre.

Olyan I általános képletű vegyületek előállítása, amelyek képletében R<sub>1</sub> hidrogénatomot jelent, ugyan lehetséges úgy is, hogy a II általános képletű vegyületet nagy feleslegű piperazinnal reagáltatjuk; ha hidrogénhalogenidet megkötő szert egy fent megadott oldószerben használunk, akkor a piperazin feleslegének legalább két molszorosnak kell lennie. Az így elérhető kitermelések azonban nem mindig kielégítőek, ezért ajánlatos ezeket a vegyületeket úgy előállítani, hogy először előállítjuk a megfelelő, I általános képletű 4-benzilpiperazino-vegyületet, tehát ennek képletében R<sub>1</sub> benzilcsoport, és erről ismert módon, például hidrogénnel palládiumszén jelenlétében a benzilcsoportot lehasítjuk.

b) Egy IV általános képletű 5,11-dihidro-11-[(1-piperazinil)-acil]-6H-pirido [2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ont – ebben a képletben R<sub>2</sub> és A a fenti jelentésűek – egy V általános képletű halogéniddel reagáltatunk – ebben a képletben R<sub>1</sub> a fenti jelentésű, a hidrogénatom kivételével és Hal halogénatomot jelent –.

A reakciót közömbös oldószerben, előnyösen alkoholban, például etanolban, n-propanolban vagy izopropanolban, éterben, például dioxánban vagy tetrahydrofuranban vagy ketonban, például acetoneban magasabb hőmérsékleten, előnyösen a reakciókeverék forráspontján végezzük. Ajánlatos a reakció során felszabaduló hidrogénhalogenidet hidrogénhalogenidet megkötő szerrel, például alkálifémkarbonáttal, alkálifémhidrogénkarbonáttal vagy tercier szerves aminnal, amilyen a trietilamin, piridin vagy dimetilamin, megkötni.

A kapott I általános képletű vegyületet ismert módon szervesen vagy szerves savval reagáltatva fiziológiailag elviselhető sóikká alakíthatók. Savként például sósavot, hidrogénbromidot, kénsavat, fosz-

forsavat, borkósavat, fumársavat, citromsavat, maléinsavat, borostyánkósavat vagy oxálsavat használhatunk.

A kiindulási anyagként használt II általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy VI általános képletű 5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-ont – ebben a képletben R<sub>2</sub> a fenti jelentésű – egy VII általános képletű halogénacilhalogéniddel – ebben a képletben A a fenti jelentésű, és Hal és Hal' egymástól függetlenül halogénatomot, például klór-, bróm- vagy jódatomot jelentenek – reagáltatunk. A reakciót előnyösen iners oldószerben hidrogénhalogenidet megkötő szer jelenlétében magasabb hőmérsékleten, célszerűen a reakciókeverék forráspontján végezzük. Oldószerként aromás szénhidrogének, például benzol, toluol, xilol vagy éterek, például dietiléter, dipropiléter, vagy előnyösen ciklusos éterek, például dioxán használható. Hidrogénhalogenidet megkötő szerként tercier szerves aminok, például trietilamin, N,N-dimetilamin és piridin vagy szervesen bázisok is, például alkálifémkarbonátok vagy alkálifém-hidrogénkarbonátok jöhetnek számításba. A reakciókeverék feldolgozása szokásos módon történik, és a kitermelés az elméletnek 90%-ig terjedhet. A képződött II általános képletű halogénacil-vegyületek nagyrészt jól kristályosítható anyagok, és további tisztítás nélkül felhasználhatók nyersanyag alakjában a találmány szerinti reakcióhoz.

Például a megfelelő II általános képletű vegyületet

a) 2-klórpropionilkloriddal dioxán oldószerben reagáltatva 11-(2-klórpropionil)-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ont (op. etanolból 215–218 °C) és 11-(2-klór-propionil)-5-metil-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ont (op. acetonitrilből 210–212 °C);

3-klórpropionilkloriddal dioxán oldószerben reagáltatva 11-(3-klórpropionil)-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ont (op. bomlás közben 216–218 °C);

b) 4-klórbutirilkloriddal xilol oldószerben 11-(4-klór-butiril)-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ont (op. etilacetáttól 205–207 °C);

c) 5-klórvaleriánsavkloriddal xilol oldószerben reagáltatva 11-(5-klórvaleril)-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ont (op. n-propanolból 170–172 °C);

d) 6-klórkaproilkloriddal xilol oldószerben reagáltatva 11-(6-klórkaproil)-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ont (op. 128–130 °C) állítunk elő (1 936 670 számú német szövetségi köztársasági szabadalmi leírás).

Az így kapott 11-(halogénacil)-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4] benzodiazepin-6-onokból könnyen előállíthatjuk – mint már fent említettük – a 11 helyzetben alkenilacil-csoportot tartalmazó közbűsö termékeket a III általános képletű piperazin-6-ontól való reakcióhoz. Például 11-(3-klórpropionil)-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onból dioxán oldószerben visszafolyatás közben 1 óra hosszat forralva trietilamin jelenlétében jó kitermeléssel kapjuk a 11-(akrilolil)-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ont (op. bomlás közben 235 °C; acetonitrilből).

A VI általános képletű vegyületek az irodalomból ismertek (1 179 943 és 1 204 680 számú német szövetségi köztársasági szabadalmi leírások).

A IV általános képletű kiindulási vegyületeket a legcélszerűbben a II általános képletű vegyületekből N-benzilpiperazinnal oldószerben, például éterben, dioxánban, etanolban, propanolban vagy benzolban visszafolyatási hőmérsékleten reagáltatva állítjuk elő. Az oldószer eltávolítása után kristályos csapadékot kapunk, amely VIII általános képletű vegyületből áll – ebben a képletben R<sub>2</sub> a fenti jelentésű –. Ezután ezt a vegyületet alkoholban, például metanolban vagy etanolban palládiumszen jelenlétében 20–80 °C-on, előnyösen 50 °C-on és 1–100 att, előnyösen 50 att hidrogéngáz nyomáson hidrogénez- zük. A kapott reakciókeverékből a megfelelő, IV általános képletű vegyületet különíthetjük el.

Az új vegyületeknek és sóiknak értékes gyógyászati tulajdonságaik vannak, elsősorban emésztőrendszeri fekélyt gátló és váladékkiválasztást gátló hatásúak.

A következő vegyületek

- A 11-[3-(4-benzil-1-piperazinil)-propionil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on és 25
- B 5,11-dihidro-11/3-[4-(2-feniletill)-1-piperazinil]-propionil/-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
- hatását vizsgáltuk patkányokon stresszel kiváltott 30 emésztőrendszeri fekély megakadályozása szempontjából és görcsoldó hatású szempontjából atropinhoz viszonyítva akut toxicitásuk figyelembevételével.

Patkányokon stresszel kiváltott gyomorfekély kialakulásának gátlását K. Takagi és S. Okabe módszere [Jap. Journ. Pharmac. 18, 9–18 (1968)] szerint vizsgáltuk. 220–260 g-os, táplált nőstény patkányokat egyenként kis drótketrecekbe helyeztünk, majd állandóan 23°-os vízfürdőben függőlegesen 16 óra hosszat úgy tartottuk a ketreceket, hogy az állatoknak csak a feje és mellkasa volt a víz színe fölött. A hatóanyagot a vízbehelyezés előtt 5–10 perccel perorálisan adtuk be. Minden anyagot 5 állaton vizsgáltuk. A kontroll állatok hasonló módon 1 ml, 0,9%-os fiziológiai nátriumklorid-oldatot vagy 1 ml, 1%-os tilozoldatot kaptak. 18 óra múlva az állatokat klóretill túladagolásával elpusztítottuk, gyomrukat kivettük, a nagygyömbület mentén felmetasztettük és parafalemezre kifeszítettük. A kiértékelést Marazzi-Uberti módszere [Med. Exp., 4, 284–292 (1961)] és Takagi és Okabe fenti módszere szerint végeztük.

A görcsoldó hatást in vitro tengerimalacok vastagbelén vizsgáltuk. R. Magnus módszere [Pflügers Archiv, 102, 123 (1904)] szerint. A görcsöt acetilkolinnal váltottuk ki, összehasonlító anyagként atropinsulfátot használtunk. A görcsöt kiváltó anyagot a görcsoldó beadása előtt egy perccel alkalmaztuk, a görcsoldó anyag hatásának ideje egy perc volt. A patkányokon megfigyelhettük, hogy az atropinszerű mellékhatások, például a váladékkiválasztás gátlása, az A és B anyagoknál teljesen hiányoznak vagy lényegesen csökkennek.

Az akut toxicitást 18–20 g-os, éheztetett fehér-egereken perorálisan határoztuk meg. A megfigyelési idő 14 nap volt.

A következő táblázatban foglaltuk össze a farmakológiai vizsgálatok eredményeit:

Vegyület	Fekély gátlása, % perorálisan beadva			Acetilkolinnal kiváltott görcs oldása atropin = 1	LD <sub>50</sub> perorális mg/kg
	50 mg/kg	25 mg/kg	12,5 mg/kg		
A	90	68	58	1/43	> 3000*
B	87	56	34	1/700	~ 1500**
C	82	66	23	1/25	

- x 3000 mg/kg adagtól 5 állat közül 1 pusztult el. 50 1. példa
- xx 1500 mg/kg adagtól 6 állat közül 3 pusztult el.

A C összehasonlító vegyület a 159 680 számú magyar szabadalmi leírásból ismert 5,11-dihidro-11-[(4'-metil-piperazinil)-acetil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on. 55

Az A és B vegyületek görcsoldó hatása az atropinhoz viszonyítva lényegesen gyengébb, így az atropinszerű mellékhatások is enyhébbek. 60

Az A és B vegyületek lényegében nem toxikusak. A következő példák szemléltetik a találmány szerinti eljárást. A hőmérséklet adatokat Celsius-fokban adjuk meg. 65

5,11-Dihidro-11/3-[4-(3-metil-but-2-enil)-1-piperazinil]-propionil/-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

6,6 g 11-(3-klór-propionil)-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ont, 2,56 g nátriumkarbonátot és 4,0 g 1-(3-metil-but-2-enil)-piperazint 90 ml vízmentes etanolban 2 óra hosszat visszafolyatás közben forralunk. Ezután a reakciókeveréket forrón szűrjük és a szüredéket körülbelül 20 ml-re bepároljuk. A kikristályosodó csapadékot leszívjuk és izopropanolból átkristályosítjuk. Olvadáspontja 199–201°. Kitermelés 62%.

## 2. példa

11-[3-(4-Benzil-1-piperazinil)-propionil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

8,0 g 11-(3-klór-propionil)-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ont és 30 ml 1-benzil-piperazint 100 ml izopropanolban 1 óra hosszat visszafolytatás közben forralunk. A reakciókeveréket vákuumban szárazra bepároljuk, a maradékhoz nátriumhidroxid-oldatot adunk és a bázist kloroformmal extraháljuk. A kloroformot ledesztilláljuk és a maradékot xiloból átkristályosítjuk. Olvadáspontja 205–207°. A dihidroklorid olvadáspontja metanolból átkristályosítva 212–214°. Kitermelés 78%.

## 3. példa

5,11-Dihidro-11-[3-(1-piperazinil)-propionil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

A vegyületet a következő két módszerrel állíthatjuk elő:

a) 8,5 g 11-[3-(4-benzil-1-piperazinil)-propionil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ont 100 ml vízmentes etanolban 60°-on és 50 atm nyomáson palládiumszén katalizátor jelenlétében hidrogénezünk. Öt óra múlva a számított mennyiségű hidrogén elfogyott. A katalizátort kiszűrjük, az alkoholt ledesztilláljuk és a maradékot acetonitrilből átkristályosítjuk. Olvadáspontja 280–282°. Kitermelés 54%.

b) 8,6 g piperazin 50 ml etanollal készült, forrásban levő oldatához keverés közben hozzácsépegtetjük 6,0 g 11-(3-klór-propionil)-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on 12 ml dimetilacetamiddal és 40 ml etanollal készült, meleg oldatát. Ezután 1 óra hosszat az oldatot visszafolytatás közben forraljuk, majd vákuumban szárazra bepároljuk és a maradékot kovasavgőloszlopon tisztítjuk. Az eluátumot szárazra bepároljuk és a maradékot acetonitrilből átkristályosítjuk. Olvadáspontja bomlás közben 280–282°. Kitermelés 70%.

## 4. példa

5,11-Dihidro-11-/3-[4-(3-metil-but-2-enil)-1-piperazinil]-propionil/-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

3,5 g 5,11-dihidro-11-[3-(1-piperazinil)-propionil]-6H-pirido [2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ont, 1,1 g trietilamint és 2 g 3-metil-but-2-enil-bromidot 50 ml n-propanolban 3 óra hosszat visszafolytatás közben forralunk. Ezután a reakciókeveréket szárazra bepároljuk, a maradékot vízzel összekeverjük, és az oldatlan anyagot izopropanolból átkristályosítjuk. Olvadáspontja 199–201°. Kitermelés 38%.

4

## 5. példa

5,11-Dihidro-11-/3-[4-(2-fenil-etil)-1-piperazinil]-propionil/-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

5,4 g 11-(3-klór-propionil)-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ont és 3,8 g 1-(2-fenil-etil)-piperazint 25 ml dioxánban 2,5 óra hosszat 80°-on keverünk. A kapott vörös oldatot szárazra bepároljuk, a maradékot kloroform és nátriumhidrogénkarbonát-oldat keverékében feloldjuk és a kloroformos fázist vákuumban bepároljuk. A maradékot 2 ízben n-propanolból átkristályosítjuk. Olvadáspontja 192–194°. Kitermelés 65%.

## 6. példa

5,11-Dihidro-11-[3-(4-benzil-1-piperazinil)-propionil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

2,65 g 11-akrioloil-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4] benzodiazepin-6-ont 90 ml vízmentes dioxánban 5,4 g 1-benzil-piperazin hozzáadása után 2 óra hosszat visszafolytatás közben forralunk. A reakciókeveréket vákuumban bepároljuk és a maradékot izopropanolból átkristályosítjuk. Olvadáspontja 205–207°. Kitermelés 54%.

## 7. példa

5,11-Dihidro-5-metil-11-[2-(4-metil-1-piperazinil)-propionil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on

9,5 g 5-metil-11-(2-klór-propionil)-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ont, 3,2 g nátriumkarbonátot és 4 ml 1-metil-piperazint 7 óra hosszat 120 ml etanolban visszafolytatás közben forraljuk. Ezután a reakciókeveréket forrón szűrjük, a szüredéket körülbelül 50 ml-re bepároljuk és a kristályos maradékot elválasztjuk. A szüredéket szárazra bepároljuk és a maradékot izopropanolból átkristályosítjuk. Olvadáspontja 206–208°. Kitermelés 36%.

50

## 8. példa

5,11-Dihidro-11-[4-(4-metil-1-piperazinil)-butiril]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-dihidrogénfumarát

6 g 11-(4-klór-butiril)-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b][1,4] benzodiazepin-6-ont és 6 g 1-metil-piperazint 200 ml vízmentes dioxánban 10 óra hosszat visszafolytatás közben forralunk. Ezután a reakciókeveréket forrón leszívjuk, a szüredéket vákuumban szárazra bepároljuk, a maradékot vízzel mossuk és kovasavgőloszlopon tisztítjuk. A kapott bázist számított mennyiségű fumsavval 60 ml etanolban 3 óra hosszat forraljuk. Lehűlés közben a dihidro-

65

Példa

Példa	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	Olvadáspont, °C átkristályosítási oldószer	Kitermelés %	Analóg példa
11.	-CH <sub>3</sub>	H	$\begin{array}{c} \text{---CH---} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	223–224° (etilacetát)	49	5.
12.	-CH <sub>3</sub>	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	232–233° (etilacetát-etanol); dihidroklorid : 235° (etanol)	51	2.
13.	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	205–207° (etanol)	39	7.
14.	$\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---C=CH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	210–211° (etanol)	45	2.
15.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{---CH}_2\text{---CH=C---CH}_2\text{---CH=C---} \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{C=CH---CH}_2\text{---CH}_2 \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{(farnesil)} \end{array}$	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	dihidroklorid : 207–209° (vizmentes etanol)	48	7.
16.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\   \quad   \\ \text{---CH}_2\text{---CH=C---(CH}_2\text{)}_3\text{---CH---(CH}_2\text{)}_3\text{---} \\   \quad   \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH---(CH}_2\text{)}_3\text{---CH}_3 \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{(fityl)} \end{array}$	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	dihidroklorid : 204–210° (bomlik) (etanol)	62	7.
17.	-CH <sub>3</sub>	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	179–181° (etilacetát)	36	9.

9

180998

10

génfumarát kiválik, amit etanolból átkristályosítunk. Olvadáspontja bomlás közben 199–201°. Kitermelés 31%.

## 9. példa

5,11-Dihidro-11-[5-(4-metil-1-piperazinil)-valeril]-6H-pirido[2,3-b][1,4] benzodiazepin-6-on

5,0 g 11-(5-klór-valeril)-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4] benzodiazepin-6-ont, 1,6 g nátriumkarbonátot és 3 ml 1-metil-piperazint 100 ml etanolban 20 óra hosszat visszafolyatás közben forralunk. Ezután a reakciókeveréket forrón leszívjuk, szüredéket szárazra bepároljuk és a maradékot kovasavgéloszlopon tisztítjuk. Olvadáspontja etilacetáttól átkristályosítva 151–153°. Kitermelés 37%.

## 10. példa

11-[3-(4-Benzil-1-piperazinil)-propionil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4] benzodiazepin-6-on

3,51 g 5,11-dihidro-11-[3-(1-piperazinil)-propionil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onhoz és 1,6 g nátriumkarbonáthoz 100 ml vízmentes etanolban 2,14 g benzilbromidot adunk és 6 óra hosszat visszafolyatás közben forraljuk. Ezután a reakciókeveréket forrón szűrjük, a szüredéket szárazra bepároljuk és kovasavgéloszlopon tisztítjuk. Az eluátum bepárlása után kapott maradékot xilolból átkristályosítjuk. Olvadáspontja 205–207°. Kitermelés 42%.

Az összes példában a nyerstermékek oszlop-kromatográfiás tisztítását kovasavgéloszlopon kloroform : metanol : ciklohexán : tömény ammónia 68 : 15 : 15 : 2 arányú elegyével végeztük.

Az 1–10. példákkal megegyező módon állítjuk elő az előző táblázatban felsorolt 11–17. vegyületeket.

Az I általános képletű vegyületek és sóik ismert módon a szokásos gyógyszerkészítményekké, például oldatokká, kúpokká, tablettákká vagy cseppoldatokká dolgozhatók fel. Felnöttek egyszeri adagja perorálisan 5–50 mg, előnyösen 10–30 mg, a napi adag 20–100 mg előnyösen 30–100 mg.

A következő példák szemléltetik néhány gyógyszerkészítmény előállítását.

## I. példa

Tabletták 10 mg 11-[3-(4-benzil-1-piperazinil)-propionil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on tartalommal

Egy tableta tartalma:

hatóanyag	10,0 mg
tejcukor	148,0 mg
burgonyakeményítő	60,0 mg
magnéziumsztearát	2,0 mg
	220,0 mg

6

Előállítás:

A burgonyakeményítőből melegítéssel 10%-os nyákot készítünk. A hatóanyagot, a tejcukrot és a burgonyakeményítő maradékát összekeverjük és a nyákkal 1,5 mm lyukbőségű szitán granuláljuk. A granulátumot 45°-on szárítjuk, ismét átpréseljük a fenti szitán, magnéziumsztearáttal összekeverjük és tablettákká préseljük.

Tablettasúly: 220 mg  
Bélyeg: 9 mm-es.

## II. példa

Drazsék 10 mg 11[3-(4-benzil-1-piperazinil)-propionil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on tartalommal

Az I. példa szerint előállított tablettákat lényegében cukorból és talkumból álló bevonattal látjuk el. A kész drazsékát méhviasszal polírozzuk.

Drazsésúly: 300 mg

## III. példa

Ampullák 2 mg 11-[3-(4-benzil-1-piperazinil)-propionil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-dihidroklorid tartalommal

Egy ampulla tartalma:

hatóanyag	2,0 mg
nátriumklorid	8,0 mg
desztillált vízzel kiegészítve	1 ml-re.

Előállítás:

A hatóanyagot és a nátriumkloridot desztillált vízben feloldjuk, majd a megadott térfogatra kiegészítjük. Az oldatot sterilen szűrjük és 1 ml-es ampullákba töltjük.

Sterilizálás: 20 percig, 120°-on.

## IV. példa

Kúpok 15 mg 11-[3-(4-benzil-1-piperazinil)-propionil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on tartalommal

Egy kúp tartalma:

hatóanyag	15,0 mg
kúpalapanyag (pl. Witepsol W 45)	1 685,0 mg
	1 700,0 mg

## V. példa

Cseppek 10 mg 11-[3-(4-benzil-1-piperazinil)-propionil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-dihidroklorid tartalommal

100 ml cseppoldat tartalma:

p-oxibenzoészav-metilészter	0,035 g
p-oxibenzoészav-propilészter	0,015 g
ánizsolaj	0,05 g
mentol	0,06 g
tiszta etanol	10,0 g
hatóanyag	1,0 g
nátriumciklamát	1,0 g
glicerin	15,0 g
desztillált vízzel kiegészítve	100,0 ml-re.

Előállítás:

A hatóanyagot és a nátriumciklamátot körülbelül 70 ml vízben feloldjuk és glicerint adunk hozzá. A p-oxibenzoészav-észtereket, az ánizsolajat és a mentolt etanolban feloldjuk, és az oldatot hozzáadjuk keverés közben az előző oldathoz. Ezután vízzel 100 ml-re feltöltjük és rostmentesre szűrjük.

1 ml cseppoldat 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

## Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás az I általános képletű, 11-helyzetben szubsztituált, új, 5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on-származékok és szerves savakkal alkotott savaddíciós sóik előállítására – ebben a képletben

R<sub>1</sub> hidrogénatomot, 1–4 szénatomos alkilcsoportot, egyenes vagy elágazó szénláncú, egy vagy több kettős kötést tartalmazó 3–20 szénatomos alifás szénhidrogén-csoportot vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkil-csoportot,

R<sub>2</sub> hidrogénatomot vagy 1–2 szénatomos alkilcsoportot és

A egyenes vagy elágazó szénláncú, 2–5 szénatomos alkilcsoportot jelent – azzal jellemezve, hogy

a) egy II általános képletű 11-halogénacil- vagy alkenoil-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ont – ebben a képletben R<sub>2</sub> a fenti jelentésű, A' –A–Hal általános képletű csoportot vagy 2–5 szénatomos alkenilcsoportot jelent, A a fenti jelentésű és Hal halogénatom – egy III általános képletű piperazinnal – ebben a képletben R<sub>1</sub> a fenti jelentésű – reagáltatunk, vagy

b) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R<sub>1</sub> hidrogénatomtól eltérő, R<sub>2</sub> és A a fenti jelentésű, egy IV általános képletű 5,11-dihidro-11[(1-piperazinil)-acil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ont – ebben a kép-

letben R<sub>2</sub> és A a fenti jelentésű – egy V általános képletű halogéniddel – ebben a képletben R<sub>1</sub> a fenti jelentésű a hidrogénatom kivételével, és Hal halogénatomot jelent – közömbös oldószerben reagáltatunk,

5 kívánt esetben egy olyan I általános képletű vegyületről, amelynek képletében R<sub>1</sub> benzilcsoport, ezt a benzilcsoportot előnyösen katalitikus hidrogénezéssel lehasítjuk,

10 egy kapott I általános képletű vegyületet kívánt esetben szerves savval savaddíciós sójává alakítunk.

15 2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót közömbös oldószerben az oldószer forráspontjáig terjedő hőmérsékleten végezzük.

3. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás vagy a 2. 20 igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót hidrogénhalogénidet megkötő szer jelenlétében végezzük, és hidrogénhalogénidet megkötő szerként a III általános képletű piperazin feleslegét használjuk.

25 4. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót a reakciókeverék forráspontjáig terjedő hőmérsékleten végezzük, és a felszabaduló hidrogénhalogénidet hidrogénhalogénidet megkötő szerrel megkötjük.

30 5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy oldószerként kevés szénatomos alkanolt, ciklusos étert, és hidrogénhalogénidet megkötő szerként alkálifémkarbonátot, alkálifémhidrogénkarbonátot

35 vagy tercier szerves amint használunk.  
6. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás fogantatási módja 11-[3-(4-benzil-1-piperazinil)-propionil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on előállítására azzal jellemezve, hogy 11-(3-klór-propionil)-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ont 1-benzil-piperazinnal reagáltatunk.

7. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás fogantatási módja, 11-[3-(4-benzil-1-piperazinil)-propionil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on előállítására, azzal jellemezve, hogy 11-akriloil-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ont 1-benzil-piperazinnal reagáltatunk.

8. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás fogantatási módja 11-[3-(4-benzil-1-piperazinil)-propionil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on előállítására azzal jellemezve, hogy 5,11-dihidro-11-[3-(1-piperazinil)-propionil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ont benzilbromiddal reagáltatunk.

9. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás fogantatási módja 5,11-dihidro-11/3-[4-(2-fenil-etil)-1-piperazinil]-propionil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on előállítására, azzal jellemezve, hogy 11-(3-klór-propionil)-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ont 1-(2-fenil-etil)-piperazinnal reagáltatunk.

10. Eljárás hatóanyagként I általános képletű 5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-származékot vagy gyógyszerilag elviselhető sav-

addíciós sóját – ebben a képletben  $R_1$ ,  $R_2$  és  $A$  az 1. igénypont tárgyi körében megadott jelentésű – tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására azzal jellemezve, hogy az 1–9. igénypontok bármelyike

5

szerinti eljárással előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítmények szokásos hordozó-, hígító-, töltő- és/vagy egyéb segédanyagaival összekeverve gyógyszerkészítménnyé kikészítjük.

---

2 rajz

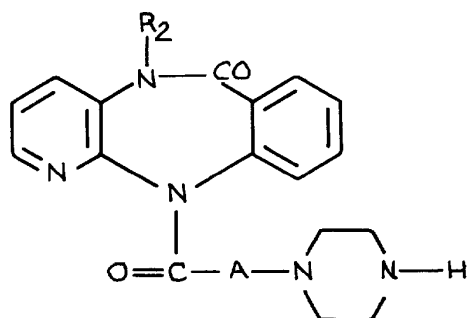
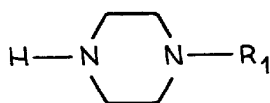
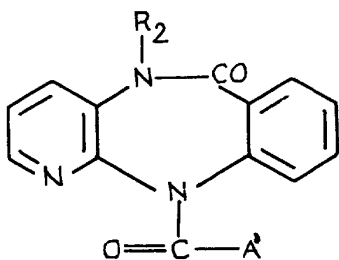
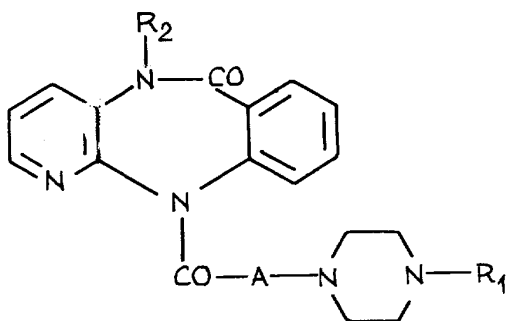
---

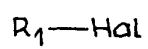
A kiadásért felel: a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

84.4264 – Zrínyi Nyomda, Budapest

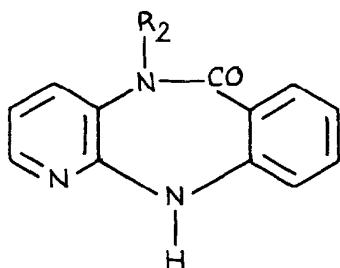


2/1

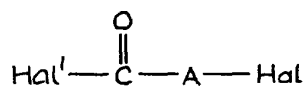




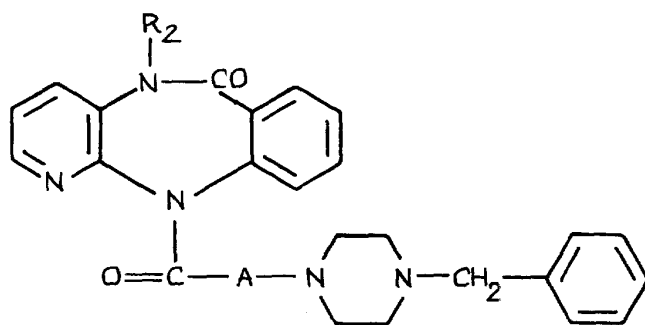
V



VI



VII



VIII