



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 471/04
A 61 K 31/55

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

(11)

637 958

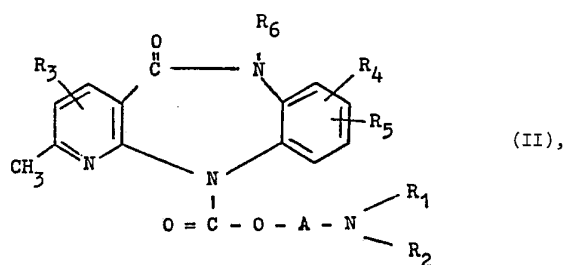
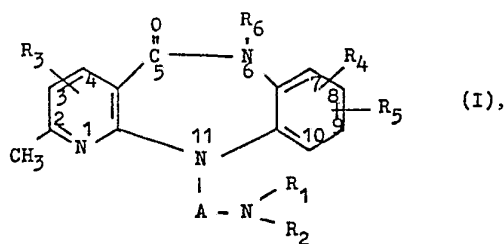
<p>(21) Gesuchsnummer: 2987/82</p> <p>(62) Teilgesuch von: 11800/77</p> <p>(22) Anmeldungsdatum: 27.09.1977</p> <p>(30) Priorität(en): 30.09.1976 DE 2644121</p> <p>(24) Patent erteilt: 31.08.1983</p> <p>(45) Patentschrift veröffentlicht: 31.08.1983</p>	<p>(73) Inhaber: Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit beschränkter Haftung, Biberach/Riss (DE)</p> <p>(72) Erfinder: Dr. Günther Schmidt, Biberach 1/Riss (DE) Dr. Sigfrid Püschmann, Biberach 1/Riss (DE) Dr. Günther Engelhardt, Biberach 1/Riss (DE)</p> <p>(74) Vertreter: Brühwiler & Co., Zürich</p>
--	--

(54) Verfahren zur Herstellung neuer Pyridobenzodiazepinone und ihrer Salze.

(57) Die neuen Pyridobenzodiazepinone der Formel I und ihre Salze werden hergestellt, indem man ein Pyridobenzodiazepinon der Formel II thermisch decarboxyliert. Man decarboxyliert bei Temperaturen zwischen 150 und 250°C.

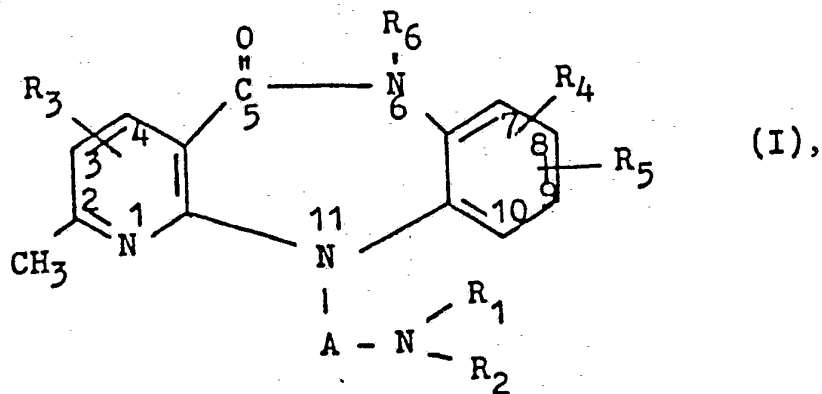
Die Substituenten in den Formeln I und II haben die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen.

Die Verbindungen der Formel I besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Sie sind stark wirksame Bronchosekretolytika und zeigen therapeutisch nutzbare antiasthmatische Eigenschaften.



PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung neuer Pyridobenzodiazepinone der Formel I



in der

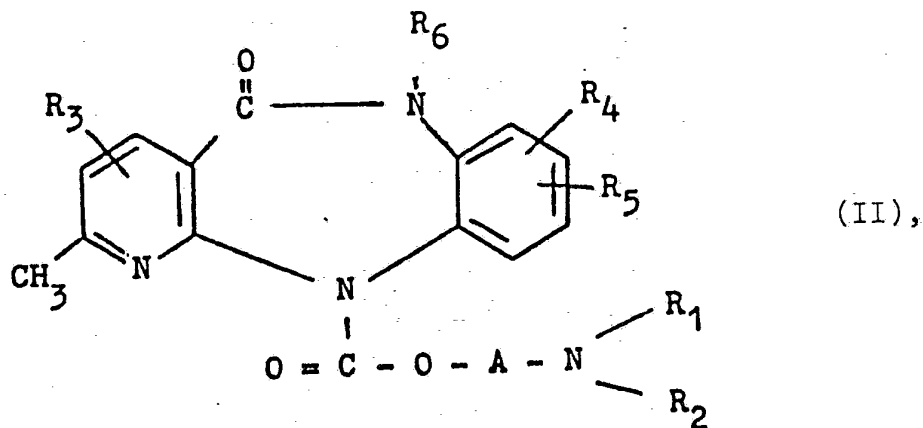
R₁ ein Wasserstoffatom, eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder die Benzylgruppe,

R₂ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Cycloheptylgruppe, wobei R₁ und R₂ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom auch die Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino- oder Methylpiperazinogruppe bilden können, die alle gegebenenfalls noch durch eine oder zwei Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlen-

stoffatomen oder eine oder zwei Methoxygruppen substituiert sein können,

R₃, R₄ und R₅, die gleich oder voneinander verschieden sein können, ein Wasserstoffatom oder die Methylgruppe, R₆ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und A eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen

bedeuten, sowie von deren Salzen mit anorganischen oder organischen Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Pyridobenzodiazepinon der Formel II



in der R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und A wie oben definiert sind, bei Temperaturen zwischen 150 und 250°C thermisch decarboxyliert und man gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Säuren überführt.

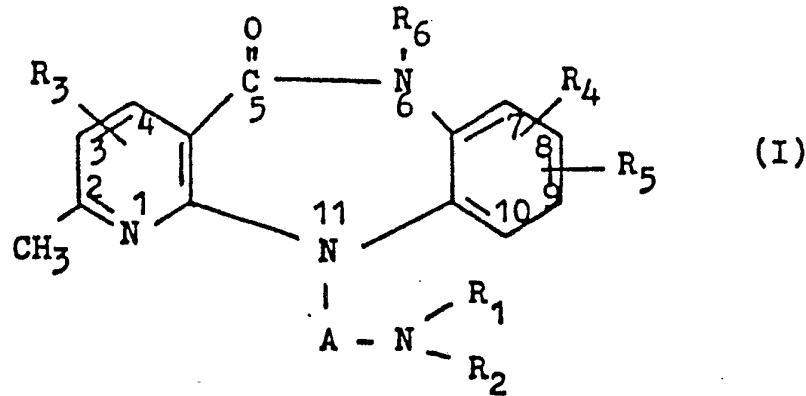
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in Gegenwart eines indifferenten Lösungsmittels thermisch decarboxyliert.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel I,

in der R₁ die Benzylgruppe bedeutet, durch hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppe in eine Verbindung der Formel I überführt, in der R₁ die Bedeutung eines Wasserstoffatoms aufweist.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die hydrogenolytische Abspaltung einer Benzylgruppe aus einer Verbindung der Formel I, in der R₁ die Benzylgruppe bedeutet, durch katalytisch aktivierten Wasserstoff bei Temperaturen zwischen 20 und 100°C und einem Wasserstoffdruck zwischen 1 und 100 atm erfolgt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Pyridobenzodiazepinone der Formel I



und von deren physiologisch verträglichen Salzen mit anorganischen oder organischen Säuren.

In der DE-OS 24 24 811 wurden bereits Pyridobenzodiazepinone der Formel I beschrieben, die jedoch nicht in 2-Stellung durch eine Methylgruppe substituiert sind. Diese Verbindungen weisen eine gute broncholytische Wirkung, einige auch eine bronchosekretolytische Wirkung auf. Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass entsprechende, in 2-Stellung methylsubstituierte Verbindungen neben einer broncholytischen Wirkung noch eine wesentlich verstärkte bronchosekretolytische Wirkung aufweisen, und damit sehr wertvolle Therapeutika für die Behandlung des Asthma bronchiale darstellen.

In der oben angeführten Formel I bedeuten:

R₁ ein Wasserstoffatom, eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder die Benzylgruppe,

R₂ eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Cycloheptylgruppe, wobei R₁ und R₂ zusammen mit dem dazwi-

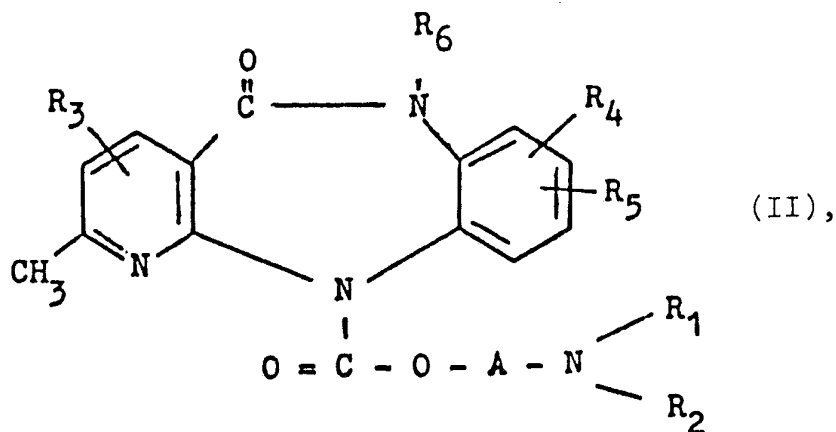
schliegenden Stickstoffatom auch die Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Methylpiperazinogruppe bilden können, die alle gegebenenfalls noch durch eine oder zwei Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine oder zwei Methoxygruppen substituiert sein können,

R₃, R₄ und R₅, die gleich oder voneinander verschieden sein können, ein Wasserstoffatom oder die Methylgruppe, R₆ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und A eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen.

Die für R₁ und R₂ genannten Alkylgruppen können beispielsweise folgende Bedeutungen haben: Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Amyl, Isoamyl, n-Hexyl.

Die Pyridobenzodiazepinone der Formel I lassen sich wie folgt herstellen:

Durch thermische Decarboxylierung eines Pyridobenzodiazepinons der Formel II



in der R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und A wie oben definiert sind.

Die Decarboxylierung erfolgt bei Temperaturen zwischen 150 und 250°C, gegebenenfalls in Gegenwart eines indifferenten Lösungsmittels wie Diäthylenglykol, Sulfolan, o-Dichlorbenzol oder Tetraäthylenglykol-dimethyläther.

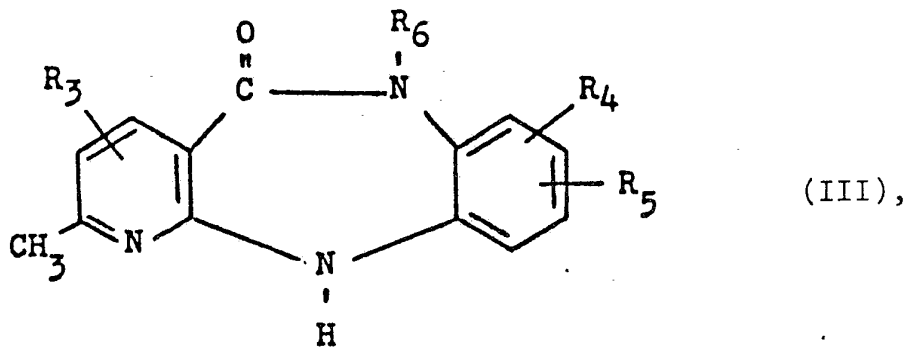
Die nach dem obigen Verfahren erhaltenen Verbindungen der Formel I, in der R₁ die Benzylgruppe bedeutet, lassen sich gegebenenfalls durch hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppe in solche Verbindungen der Formel I überführen, in der R₁ ein Wasserstoffatom darstellt. Die hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppe geschieht bevorzugt durch katalytisch aktivierten Wasserstoff bei Temperaturen

zwischen 20 und 100°C und einem Wasserstoffdruck zwischen 1 und 100 atm. Als Katalysatoren eignen sich besonders Edelmetallkatalysatoren, wie Palladium auf Aktivkohle.

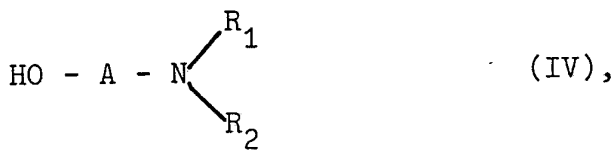
Die Verbindungen der Formel I lassen sich gewünschtenfalls in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren überführen. Als Säuren eignen sich besonders Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Äpfelsäure.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II lassen sich wie folgt herstellen:

Ein Pyridobenzodiazepinon der Formel III

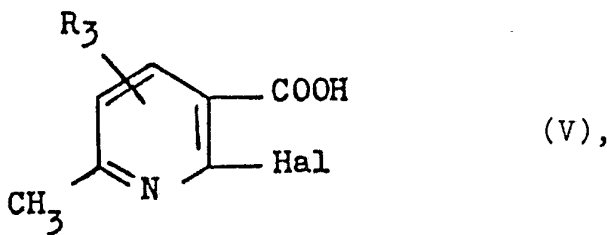


in der R_3 , R_4 , R_5 und R_6 wie oben definiert sind, wird mit Phosgen in Roluol oder Diäthylketon in Gegenwart von Pyridin bei Temperaturen zwischen 50 und 110°C umgesetzt; das entstehende Carbonsäurechlorid wird anschliessend mit einem Aminoalkohol der Formel IV

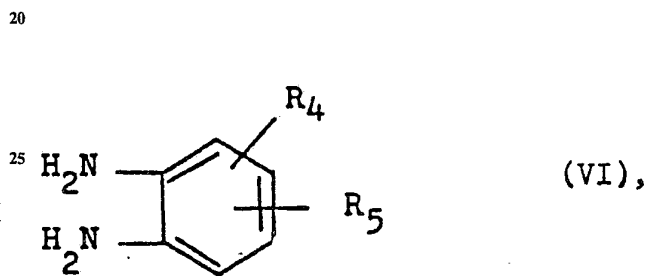


in der R_1 , R_2 und A die oben angegebenen Bedeutungen haben, in einem indifferenten organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 100 und 150°C zur Reaktion gebracht.

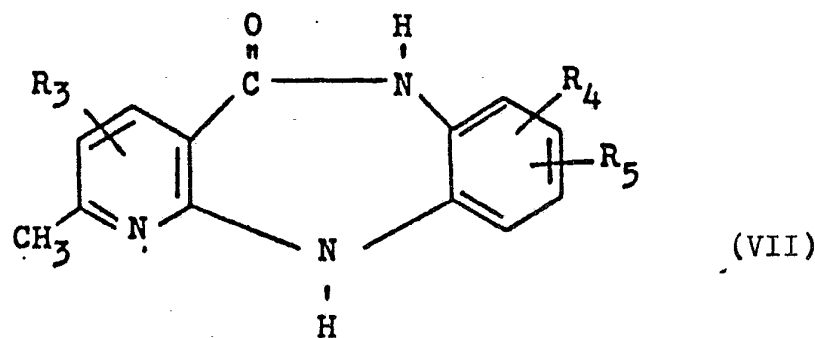
Die als Ausgangsverbindungen dienenden Pyridobenzodiazepinone der Formel III lassen sich durch Umsetzung einer 2-Halogen-nicotinsäure der Formel V



15 in der R_3 wie oben definiert ist und Hal ein Halogenatom bedeutet, mit einem o-Phenylendiamin der Formel VI



35 in der R_4 und R_5 wie oben definiert sind, bei Temperaturen oberhalb von 150°C, gegebenenfalls in Gegenwart eines inerten, hochsiedenden Lösungsmittels, wie Tetrahydro-naphthalin, Dichlor- oder Trichlorbenzol oder Glykol, Butylglykol oder Sulfolan und eines inerten Gases erhalten, wobei zunächst das 6,11-Dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on der Formel VII



entsteht, welches anschliessend mittels eines Alkyljodids in Äthanol in Gegenwart von Natronlauge oder mit einem Alkyljodid in Dimethylformamid und Natriumhydrid in Mineralöl durch Erhitzen bis zum Rückfluss zu dem entsprechenden Pyridobenzodiazepinon der Formel III umgesetzt wird (vgl. auch DE-PSen 1 238 479 und 1 251 767).

Die Ausgangsverbindungen der Formel V erhält man durch Verseifung von 2-Halogen-3-cyano-pyridinen (hergestellt beispielsweise nach der Methode von Jahine, J. prakt. Chemie 316 [1974] 337) mittels konzentrierter Mineralsäuren, wie Schwefelsäure und Salpetersäure.

Die Pyridobenzodiazepinone der Formel I besitzen wert-

volle pharmakologische Eigenschaften, sie sind insbesondere in sehr geringen Dosen stark wirksame Bronchosekretolytika. Daneben besitzen diese Verbindungen therapeutisch nutzbare antiasthmatische Eigenschaften aufgrund einer guten bronchospasmolytischen Wirkung.

Es wurden zum Beispiel die Substanzen

A = 11-(3-Diäthylaminopropyl)-6,11-dihydro-2,6-dimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on-hydrochlorid,
 B = 11-(3-Diäthylaminopropyl)-6,11-dihydro-2,6,8,9-tetramethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on-hydrogen-fumarat

auf ihre sekretolytische Wirkung und intravenöse akute Toxizität untersucht und mit den folgenden, durch die DE-OS 24 24 811 vorbeschriebenen Substanzen verglichen:

X = 11-(3-Diäthylaminopropyl)-6,11-dihydro-6-methyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on-hydrochlorid,

Y = 11-[3-(N-Äthyl-N-isopropylamino)-Propyl]-6,11-dihydro-6-methyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on-hydrochlorid

Z = 6,11-Dihydro-11-(3-diisopropylaminopropyl)-6-methyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on-hydrochlorid.

Die Prüfung der akuten Toxizität erfolgte an 20 g schweren NMRI-Mäusen beiderlei Geschlechtes nach i.v.-Applikation. Als Vehikel dienten 0,1 ml einer 0,9%igen Kochsalz-Lösung/10 g Tier. Aus dem Prozentsatz der innerhalb von 14 Tagen nach den verschiedenen Dosen verstorbenen Tiere wurde die LD₅₀ nach Litchfield u. Wilcoxon berechnet.

Die Untersuchungen auf die expektorierende Wirkung wurden nach der Methode von Perry, W. and Boyd, E.M.: J. Pharmacol. exp. Therap. 73 (1941) 65, modifiziert von Engelhorn, R. und Püschmann, S.: Arzneim. Forsch. 21 (1971)

1045, an männlichen Meerschweinchen mit einem Körpergewicht von 450 bis 550 g durchgeführt, die durch i.p.-Applikation einer 25%igen Urthan-Lösung (1,0 g/kg) narkotisiert waren. Die Substanzen wurden in den angegebenen Dosierungen, jeweils in 2 ml Aqua dest. p.o. mit der Schlundsonde verabfolgt. Es wurden 5 Versuche pro Dosis durchgeführt. Die Berechnung der Sekretionssteigerung erfolgte aus der abgeschiedenen Menge einer 2-Stunden-Periode nach Substanzgabe gegenüber einem 2-Stunden-Leerwert.

Die dabei gefundenen Versuchsergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle enthalten. Diese Tabelle enthält neben den Werten für die akute Toxizität die Werte der dosisabhängigen prozentualen Veränderung der Sekretmenge beim Meerschweinchen.

Tabelle

Substanz	Dosis µg/kg per os	durchschnittliche prozentuale Veränderung der Sekretmenge	LD ₅₀ an der Maus nach i.v.-Applikation	
			mg/kg	Vertrauensgrenzen bei 95%iger Wahrscheinlichkeit
A	0,05	+100	15,4	14,8-16,1
	0,005	+ 44		
B	0,05	+ 83	9,9	9,3-10,4
	0,005	+ 44		
X	0,5	+ 80	62,3	58,1-66,8
	0,05	+ 13		
	0,005	± 0		
Y	0,05	+ 10	30,0	27,3-33,0
	0,005	± 0		
Z	0,05	+ 27	22,6	20,8-24,6
	0,005	± 0		

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Die folgenden Beispiele beschreiben die Herstellung der Ausgangsprodukte:

Beispiel A

6,11-Dihydro-2,6-dimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

11,3 g (0,05 Mol) 6,11-Dihydro-2-methyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on (hergestellt nach C.A. 74 [1971] 53868y), 150 ml Dimethylformamid und 2,8 g 50%iges Natriumhydrid in Mineralöl wurden eine Stunde bei 30°C unter Stickstoff gerührt. Dann wurde mit einer Lösung von 10,7 g (0,075 Mol) Methyljodid in 30 ml Dimethylformamid unter Rühren tropfenweise versetzt. Man erhitzte 3 Stunden unter Rühren im 100°C heißen Ölbad, dampfte im Vakuum ein und verrührte den Rückstand mit Natriumcarbonatlösung. Man saugte ab, wusch mit Wasser und kristallisierte aus Xylol um.

Schmelzpunkt: 192-194°C, Ausbeute: 80% der Theorie.
C₁₄H₁₃N₃O (239,3)

Ber.: C 70,28 H 5,47 N 17,56
Gef.: C 70,10 H 5,50 N 17,62

Beispiel B

6,11-Dihydro-2,6,8,9-tetramethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

38 g (0,15 Mol) (6,11-Dihydro-2,8,9-trimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on, 300 ml Dimethylformamid und 8,4 g (0,18 Mol) 50%iges Natriumhydrid in Mineralöl wurden 30 Minuten bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Dann tropfte man eine Lösung von 31,4 g (0,22 Mol) Methyljodid in 50 ml Dimethylformamid zu und erhitze unter Rühren 2 Stunden im 100°C heißen Ölbad. Man dampfte im Vakuum ein, fügte Eis zu und rührte, bis der anfangs ölige Rückstand kristallisierte. Man saugte die Kristalle ab und kristallisierte aus n-Propanol um.

Schmelzpunkt: 217-219°C, Ausbeute: 65% der Theorie.
C₁₆H₁₇N₃O (267,3)

Ber.: C 71,89 H 6,41 N 15,72
Gef.: C 72,05 H 6,57 N 15,94

Beispiel C

2-Chlor-4,6-dimethyl-nicotinsäure

15 g 2-Chlor-3-cyano-4,6-dimethyl-pyridin (Jahine, J. prakt. Chem. 316 [1974] 337) in 40 ml konz. Schwefelsäure und 13 ml rauchender Salpetersäure wurden unter Rühren erwärmt. Bei 95°C setzte eine exotherme Reaktion ein. Durch

Kühlen mit Eiswasser wurde die Temperatur bei 95 bis 100°C gehalten. Nach dem Abklingen der exothermen Reaktion wurde weitere 30 Minuten bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen goss man auf Eis, stellte mit Ammoniak auf pH 3 bis 4 ein. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und durch Kochen mit Toluol am Wasserabscheider entwässert. Die Substanz schmolz nach dem Umkristallisieren aus Toluol bei 159 bis 160°C.

Ausbeute: 80% der Theorie.
 $C_8H_8ClNO_2$ (185,6)

Ber.: C 51,77 H 4,34 Cl 19,10 N 7,55
 Gef.: C 51,85 H 4,36 Cl 19,25 N 7,56

Beispiel D

6,11-Dihydro-2,4-dimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

9,3 g 2-Chlor-4,6-dimethyl-nicotinsäure und 5,41 g o-Phenylendiamin wurden in 25 ml Butylglykol unter Rühren 90 Minuten auf 170°C erhitzt. Man kühlte anschliessend auf 60°C ab und goss auf Eis. Mit Ammoniak wurde auf pH 8 eingestellt, es wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus 70%iger wässriger Essigsäure erhielt man obige Verbindung mit einem Schmelzpunkt von 297 bis 299°C.

Ausbeute: 53% der Theorie.
 $C_{14}H_{13}N_3O$ (239,3)

Ber.: C 70,28 H 5,47 N 17,56
 Gef.: C 70,50 H 5,55 N 17,75

Beispiel E

6,11-Dihydro-2,4,6-trimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

24 g 6,11-Dihydro-2,4-dimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on, 300 ml Dimethylformamid und 5,7 g 50%iges Natriumhydrid in Mineralöl wurden eine Stunde unter Stickstoff gerührt. Dann wurde eine Lösung von 21,3 g Methyljodid in 50 ml Dimethylformamid zugetropft. Man rührte 3 Stunden im 100°C heissen Ölbad, dampfte im Vakuum ein und verrührte den Rückstand mit Wasser. Man saugte ab, trennte an einer Kieselgelsäule vom gleichzeitig entstandenen 2,4,6,11-Tetramethyl-Derivat ab und kristallisierte aus Xylol um.

Schmelzpunkt: 272–273°C, Ausbeute: 36% der Theorie.
 $C_{15}H_{15}N_3O$ (253,3)

Ber.: C 71,13 H 5,97 N 16,59
 Gef.: C 71,40 H 6,06 N 16,73

Beispiel F

6,11-Dihydro-2,4,6-trimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on-11-carbonsäure-(3-diäthylaminopropyl)-ester

a) 10,0 g 6,11-Dihydro-2,4,6-trimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on wurden in einem Gemisch von 100 ml Diäthylketon, 50 ml Toluol und 5 ml Pyridin innerhalb von 10 Minuten tropfenweise mit 50 ml einer 20%igen Lösung von Phosgen in Toluol versetzt. Man erhitzte dann unter Rühren 2 Stunden lang bei 60°C, eine Stunde bei 80°C und eine Stunde bei 110°C. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur setzte man 100 ml Wasser zu. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde zweimal aus Äthanol umkristallisiert. Man erhielt 7,3 g 11-Chlorformyl-6,11-

dihydro-2,4,6-trimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on vom Schmelzpunkt 205 bis 207°C.

$C_{16}H_{14}ClN_3O_2$ (315,76)

Ber.: C 60,86 H 4,46 N 13,30 Cl 11,22
 Gef.: C 61,00 H 4,53 N 13,35 Cl 11,13

b) 5,0 g dieser Chloroformylverbindung wurden 4 Stunden lang mit 4,2 g 3-Diäthylaminopropanol-1 in 50 ml Chlorbenzol gekocht. Die abgekühlte Lösung wurde mit 100 ml 20%iger Essigsäure versetzt, die saure Phase wurde abgetrennt und mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht. Die ausgeschiedene Base wurde in Äther aufgenommen, die Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Cyclohexan umkristallisiert. Man erhielt 4,1 g 6,11-Dihydro-2,4,6-trimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on-11-carbonsäure-(3-diäthylaminopropyl)-ester vom Schmelzpunkt 93 bis 94°C.

$C_{23}H_{30}N_4O_3$ (410,5)

Ber.: C 67,29 H 7,37 N 13,65
 Gef.: C 67,50 H 7,51 N 13,45

Beispiel G

6,11-Dihydro-2,4,8(oder 9)-trimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

93 g 2-Chlor-4,6-dimethyl-nicotinsäure und 61 g 3,4-Diaminotoluol wurden in 60 ml Sulfolan unter Rühren im Ölbad erhitzt. Nach 20minütigem Erhitzen auf 200 bis 210°C wurde auf 100°C abgekühlt und der Kolbeninhalt unter Rühren auf Eis gegossen. Das Rohprodukt wurde mit 500 ml 20%iger Essigsäure verrührt, der unlösliche Anteil wurde abgesaugt und aus 90%iger Essigsäure unter Verwendung von Aktivkohlen umkristallisiert. Nach einem weiteren Umkristallisieren aus 90%igem Dimethylformamid, Schmelzpunkt 272 bis 276°C.

Ausbeute: 32% der Theorie.
 $C_{15}H_{15}N_3O$ (253,3)

Ber.: C 71,13 H 5,97 N 16,59
 Gef.: C 71,00 H 5,89 N 16,75

Beispiel H

6,11-Dihydro-2,4,6,8(oder 9)-tetramethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

12,7 g 6,11-Dihydro-2,4,8(oder 9)-trimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on, 130 ml Dimethylformamid und 2,4 g 50%iges Natriumhydrid in Mineralöl wurden 30 Minuten unter Stickstoff im 60°C warmen Ölbad gerührt. Dann wurde eine Lösung von 8,5 g Methyljodid in 30 ml Dimethylformamid zugetropft.

Man rührte eine Stunde im 120°C heissen Ölbad, und dampfte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt, ammoniakalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformextrakte wurden mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Chloroforms wurde der Rückstand aus einem Benzin (Kp 100 bis 140°C)-Xylol-Gemisch (1:1) umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 200–204°C, Ausbeute: 65% der Theorie.
 $C_{16}H_{17}N_3O$ (267,3)

Ber.: C 71,89 H 6,41 N 15,72
 Gef.: C 71,90 H 6,42 N 15,85

Beispiel I

6,11-Dihydro-2,4,8,9-tetramethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]-benzodiazepin-5-on

52,0 g 2-Chlor-4,6-dimethyl-nicotinsäure und 38,0 g 4,5-Dimethyl-o-phenylendiamin wurden in 150 ml Sulfolan im 220°C heissen Ölbad erhitzt. Nach 45 Minuten liess man auf 100°C abkühlen und goss auf Eis. Mit Ammoniak wurde neutralisiert und nach mehreren Stunden der Niederschlag abgesaugt. Man verrührte diesen Niederschlag mit verdünnter Essigsäure, saugte nach einstündigem Rühren ab und kristallisierte aus 80%iger Essigsäure um.

Schmelzpunkt: 264–268°C, Ausbeute: 34% der Theorie.
C₁₆H₁₇N₃O (267,3)

Ber.: C 71,89 H 6,41 N 15,72
Gef.: C 72,00 H 6,52 N 15,80

Beispiel J

6,11-Dihydro-2,4,6,8,9-pentamethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]-benzodiazepin-5-on

6,7 g 6,11-Dihydro-2,4,8,9-tetramethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on, 150 ml Dimethylformamid und 1,4 g 50%iges Natriumhydrid in Mineralöl wurden 30 Minuten bei 50°C unter Stickstoff gerührt. Bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von 7,1 g Methyljodid in 30 ml Dimethylformamid zugetropft. Nach einstündigem Erhitzen im 120°C heissen Ölbad wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt, ammoniakalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Abtrennung der gleichzeitig entstandenen 2,4,6,8,9,11-Hexamethylverbindung an einer Kieselgelsäule wurde aus Benzin (Kp 100 bis 140°C) umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 225–227°C, Ausbeute: 63% der Theorie.
C₁₇H₁₉N₃O (281,4)

Ber.: C 72,57 H 6,81 N 14,93
Gef.: C 72,50 H 6,80 N 15,00

Die folgenden Beispiele beschreiben die Herstellung der Endprodukte (bei Verwendung einer Kieselgelsäule, zur Reinigung diente gewöhnlich ein Gemisch von Chloroform + Methanol + Cyclohexan + konz. Ammoniak im Verhältnis 68:15:15:2 Volumenteile):

Beispiel I

11-(3-Diäthylaminopropyl)-6,11-dihydro-2,6-dimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

2,5 g 6,11-Dihydro-2,6-dimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-11-carbonsäure-(3-diäthylaminopropyl)-ester wurden eine Stunde lang in einem Ölbad von 225°C erhitzt. Bei einer Temperatur von etwa 190°C begann die CO₂-Entwicklung. Nach dem Abkühlen auf 60°C setzte man 30 ml Essigsäureäthylester zu, erhitze bis zum Rückfluss und liess langsam erkalten. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden aus Benzin (Kp 100 bis 140°C) umkristallisiert und schmolzen dann bei 76 bis 78°C.

Ausbeute: 68% der Theorie.

Das Hydrochlorid, hergestellt aus der Base mit Salzsäure in Acetonitril, schmilzt bei 274 bis 275°C unter Zersetzung (umkristallisiert aus Äthanol).

Die gleiche Verbindung liess sich in etwa gleicher Ausbeute erhalten, wenn die Decarboxylierung in Diäthylenglykol, Sulfolan, o-Dichlorbenzol oder Tetraäthylenglykol-dimethyläther durchgeführt wurde.

Beispiel 2

11-(3-Diäthylaminopropyl)-6,11-dihydro-2,4,6-trimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

2,0 g 6,11-Dihydro-2,4,6-trimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on-11-carbonsäure-(3-diäthylaminopropyl)-ester wurden eine Stunde lang in einem Ölbad von 225°C erhitzt. Die CO₂-Entwicklung begann bei einer Temperatur von etwa 190°C. Nach dem Abkühlen auf 60°C setzte man 30 ml Essigsäureäthylester zu, erhitze bis zum Rückfluss und liess langsam erkalten. Es schieden sich Kristalle des 11-(3-Diäthylaminopropyl)-6,11-dihydro-2,4,6-trimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ons ab, die aus Acetonitril umkristallisiert wurden.

Schmelzpunkt: 149–151°C, Ausbeute: 76% der Theorie.
C₂₂H₃₀N₄O (366,5)

Ber.: C 72,10 H 8,25 N 15,29
Gef.: C 72,12 H 8,10 N 15,08

Die gleiche Verbindung liess sich in gleicher Ausbeute erhalten, wenn die Decarboxylierung in Diäthylenglykol, Sulfolan, o-Dichlorbenzol oder Tetraäthylenglykol-dimethyläther durchgeführt wurde.

Beispiel 3

11-(3-Diäthylaminopropyl)-6,11-dihydro-2,6,8,9-tetramethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

2,0 g 6,11-Dihydro-2,6,8,9-tetramethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on-11-carbonsäure-(3-diäthylaminopropyl)-ester wurden in 20 ml Tetraäthylenglykol-dimethyläther in einem Ölbad von 230°C erhitzt. Nach etwa einer Stunde war die CO₂-Entwicklung beendet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand wurde in Isopropanol gelöst und bis zur schwach sauren Reaktion mit Fumarsäure versetzt. Das ausgefallene Hydrogenfumarat wurde aus Isopropanol umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 167–169°C, Ausbeute: 74% der Theorie.
C₂₇H₃₆N₄O₅ (496,6)

Ber.: C 65,30 H 7,31 N 11,28
Gef.: C 65,37 H 7,24 N 11,14

In analoger Weise wurden noch die folgenden Verbindungen hergestellt:

11-(3-Diäthylaminopropyl)-6,11-dihydro-2,4,6,8,9-pentamethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on,

Schmelzpunkt: 104 bis 106°C, Ausbeute: 48% der Theorie;

6,11-Dihydro-2,6-dimethyl-11-(3-dimethylaminopropyl)-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on,
Schmelzpunkt: 130°C, Ausbeute: 16% der Theorie;

6,11-Dihydro-11-(3-diisopropylaminopropyl)-2,6-dimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on,
Schmelzpunkt: 134 bis 136°C, Ausbeute: 22% der Theorie.

Beispiel 4

11-(3-Äthylaminopropyl)-6,11-dihydro-2,4,6-trimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

14 g 11-[3-(N-Äthylbenzylamino)propyl]-6,11-dihydro-2,4,6-trimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on vom Kp 0,3 236 bis 238°C wurden in 400 ml Methanol mit 5 g 10%iger Palladiumkohle bei 50°C und 50 at hydriert. Nach dem Abtrennen des Katalysators wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft und der Rückstand über eine

Kieselgelsäule gereinigt. Dann kristallisierte man aus Benzin (Kp 100 bis 140°C) um. Man erhielt das 11-(3-Äthylamino-propyl)-6,11-dihydro-2,4,6-trimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]-

benzodiazepin-5-on vom Schmelzpunkt 101 bis 103°C in einer Ausbeute von 42% der Theorie.

$C_{20}H_{26}N_4O$ (338,5)

Ber.: C 70,98 H 7,74 N 16,55

Gef.: C 70,60 H 7,65 N 16,80

Die neuen Verbindungen der Formel I können zur pharmazeutischen Anwendung in die üblichen pharmazeutischen Zubereitungsformen, z.B. in Tabletten, Dragées, Gelatine-kapseln, Saft oder Aerosolsprays, allein oder zusammen mit

anderen Verbindungen der Formel I eingearbeitet werden. Die Einzeldosis beträgt für Erwachsene 0,05 bis 500 µg, vorzugsweise 0,5 bis 50 µg, die Tagesdosis 0,15 µg bis 1,5 mg, vorzugsweise 1,5 µg bis 0,15 mg.