

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)

(13)

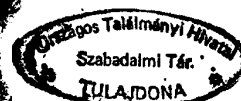
197745 B

(22) A bejelentés napja: 87.07.30. (21) 3522/87
(33) DE;
(32) 86.07.31.
(31) P 36 26 095.9

(51) Int.Cl.
C 07 D 471/04
A 61 K 31/395

(41) (42) A közzététel napja: 1988.03.28.

(45) Megjelent: 1990.01.29.



(72) Feltalálók:

dr.ENGEL Wolfhard, dr.EBERLEIN Wolf-
gang, Biberach, dr. TRUMMLITZ Günter,
Warthausen, dr.MIHM Gerhard, dr.MAYER
Norbert, Biberach, (DE), dr.JONGE de
Adriaan, Driebergen (NL)

(71) Bejelentő:

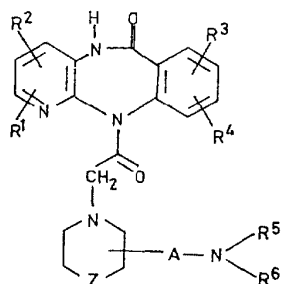
dr.Karl Thomae GmbH, Biberach/Riss, DE

(54) ELJÁRÁS PIRIDO[2,3-b][1,4] BENZODIAZEPIN-6-ON
SZÁRMÁZÉKOK ÉS EZEKET HATÓANYAGKÉNT TARTALMAZÓ
GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

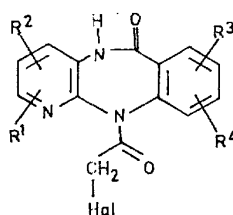
(57) KIVONAT

A találmányunk szerint előállítható, musz-
karingátló, pulzusszámot növelő, gyomorsav-
és nyálkiválasztást szabályozó hatású piri-
do[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on-származé-
kok (I) általános képletében:

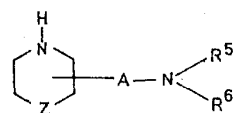
— R¹ 1—4 szénatomos alkilcsoport, klóratom
vagy hidrogénatom;
— R² hidrogénatom vagy metilcsoport;
— R³ és R⁴ hidrogénatomot, fluoratomot, klór-
atomot, brómatomot vagy 1—4 szénato-



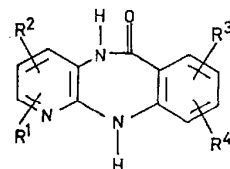
(I)



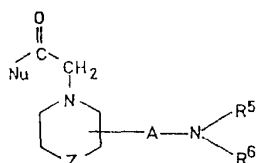
(II)



(III)



(IV)



(V)

- mot tartalmazó alkilcsoportot jelent azzal a kikötéssel, hogy R^1 , R^2 , R^3 és R^4 csoportok közül legalább az egyik hidrogéntől eltérő jelentésű;
- R^5 és R^6 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelentenek;
 - Z egy kovalens kötés vagy metilén-csoport; és
 - A a heteroalifás gyűrűhöz 2-es vagy 3-as helyzetben kapcsolódó metilcsoport, illet-

ve — abban az esetben, ha a 3-as helyzetben kapcsolódik — egy kovalens kötés.

Az (I) általános képletű vegyületeket

- a) (II) általános képletű halogén-acil-származékok és (III) általános képletű szekunder aminok; vagy
- b) (IV) általános képletű pirido [2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on-származékok és (V) általános képletű karbonsavszármazékok reagáltatásával állítják elő.

Találmányunk új pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-származékok, valamint az ezeket a származékokat hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására szolgáló eljárásokra vonatkozik.

A 0 039 519. sz. és a 0 057 428. sz. európai szabadalmi leírásokból, valamint a 3 660 380., 3 691 159., 4 213 984., 4 213 985., 4 210 648., 4 410 527., 4 424 225., 4 424 222. és 4 424 222. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokból ismeretesek olyan, kondenzált diazepinonszármazékok, amelyek gátolják a gyomorfekély kifejlődését, valamint a gyomorsavkiválasztást.

A 0 156 191. sz. európai szabadalmi leírásban — amely megfelel a 4 550 107. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásnak — ismertették, hogy abban az esetben, ha az előbb felsorolt szabadalmi leírásokban felsorolt vegyületekbe új amino-acil-csoportokat visznek be, a keletkezett vegyületek farmakológiai szempontból értékesebbek lesznek. A találmányunk szerinti pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-származékok ezekkel a vegyületekkel összehasonlítva lényegesen nagyobb hatásúak, emellett a szelektivitásuk hasonló vagy nagyobb és szájon keresztül adagolás esetén jobban felszívódnak.

Az új pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-származékok (I) általános képletében:
 — R¹ 1—4 szénatomos alkilcsoport, klóratom vagy hidrogénatom;
 — R² hidrogénatom vagy metilcsoport;
 — R³ és R⁴ hidrogénatomot, fluoratomot, klóratomot, brómatomot vagy 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent, azaz a megkötéssel, hogy R¹, R², R³ és R⁴ csoportok közül legalább az egyik hidrogéntől különbözõ jelentésû;
 — R⁵ és R⁶ azonos vagy egymástól különbözõ, 1—4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent;
 — Z egy kovalens kötés vagy metilén-csoport, és
 — A a 2-es vagy a 3-as helyzetbe kapcsolódó metilén-csoport a heteroalifás gyűrűn, illetve — abban az esetben ha a 3-as helyzetben kapcsolódik — egy kovalens kötés is lehet.

Előnyösen lehet alkalmazni azokat a vegyületeket, amelyeknek (I) általános képletében az amino-acil-csoport {2-[(diethyl-amino)-metil]-1-piperidinil}-acetil-csoport, a 2-es, 8-as vagy a 9-es helyzetben egy klóratom vagy egy metilcsoport van vagy a 8-as helyzetben, illetve a 9-es helyzetben egy brómatom vagy egy etilcsoport van.

Az (I) általános képletű vegyületeket szerves vagy szervetlen savakkal reagáltatva elő lehet állítani fiziológiai szempontból elviselhető sókat: például sósavval, hidrogén-bromiddal, kénsavval, metil-kénsavval, foszforsavval, borkősavval, fumsavval, citromsavval, maleinsavval, borostyánkősavval, glukonsavval, almasavval, p-toluol-szulfonsav-

val, metánszulfonsavval vagy amidoszulfonsavval.

A találmány tárgyának pontosabb megismertetése érdekében példaként megnevezük az alábbi vegyületeket:

- 5 — 2-klór-11-[(2-[(diethyl-amino)-metil]-1-piperidinil)-acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;
 — 9-klór-11-[(2-[(diethyl-amino)metil]-1-piperidinil)acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;
 10 — 11-[(2-[(diethyl-amino)metil]-1-piperidinil)acetil]-5,11-dihidro-2-metil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;
 — 11-[(2-[(diethyl-amino)metil]-1-piperidinil)acetil]-5,11-dihidro-8-metil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;
 15 — 11-[(2-[(diethyl-amino)metil]-1-piperidinil)acetil]-5,11-dihidro-9-metil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;
 — 8-klór-11-[(2-[(diethyl-amino)metil]-1-piperidinil)acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;
 20 — 11-[(2-[(diethyl-amino)metil]-1-piperidinil)acetil]-5,11-dihidro-2,4,10-trimetil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;
 25 — 11-[(2-[(diethyl-amino)metil]-1-piperidinil)acetil]-5,11-dihidro-2,4,8-trimetil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;
 — 11-[(2-[(diethyl-amino)metil]-1-piperidinil)acetil]-5,11-dihidro-2,8-dimetil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;
 30 — 8,10-diklór-11-[(2-[(diethyl-amino)metil]-1-piperidinil)-acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;
 35 — 11-[(2-[(diethyl-amino)metil]-1-piperidinil)acetil]-5,11-dihidro-2,10-dimetil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;
 — 11-[(2-[(diethyl-amino)metil]-1-piperidinil)acetil]-5,11-dihidro-2,4-dimetil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;
 40 — 2,9-diklór-11-[(2-[(diethyl-amino)metil]-1-piperidinil)-acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;
 45 — 2,10-diklór-11-[(2-[(diethyl-amino)metil]-1-piperidinil)-acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;
 — 11-[(2-[(diethyl-amino)metil]-1-piperidinil)-acetil]-5,11-dihidro-10-metil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;
 50 — 10-bróm-11-[(2-[(diethyl-amino)metil]-1-piperidinil)acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;
 55 — 11-[(2-[(diethyl-amino)metil]-1-piperidinil)acetil]-5,11-dihidro-8-fluor-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;
 — 11-[(2-[(diethyl-amino)metil]-1-piperidinil)acetil]-5,11-dihidro-9-fluor-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;
 60 — 11-[(2-[(diethyl-amino)metil]-1-piperidinil)acetil]-5,11-dihidro-7-metil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;
 — 11-[(2-[(diethyl-amino)metil]-1-piperidinil)acetil]-5,11-dihidro-7-fluor-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;

— 8-bróm-11-[[2-[(dietyl-amino)metil]-1-piperidinil]acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on;

— 11-[[2-[(dietyl-amino)metil]-1-piperidinil]acetil]-5,11-dihidro-8-etyl-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on;

— 11-[[2-[(dietyl-amino)metil]-1-piperidinil]acetil]-5,11-dihidro-8,9-dimetil-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on;

— (+)-9-klór-11-[[2-[(dietyl-amino)metil]-1-piperidinil]acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on;

— (-)-9-klór-11-[[2-[(dietyl-amino)metil]-1-piperidinil]acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on;

— 9-klór-5,11-dihidro-11-[[2-[(dimetyl-amino)metil]-1-piperidinil]acetil]-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on;

— 9-klór-11-[[3-[(dietyl-amino)metil]-1-piperidinil]acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on;

— (S)-9-klór-11-[[2-[(dietyl-amino)metil]-1-pirrolidinil]acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on;

— 9-klór-5,11-dihidro-11-[[3-[(dimetyl-amino)-1-piperidinil]acetil]-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on;

— D,L-9-klór-11-[[3-[(dietyl-amino)metil]-4-morfolinil]acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on;

— 5,11-dihidro-9-metil-11-[[2-[(metil-(1-metil-etyl)amino)-metil]-1-piperidinil]acetil]-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on.

Találmányunk szerint a következő eljárásokkal lehet előállítani az új, bázikusan helyettesített, (I) általános képletű, kondenzált diazepinon származékokat:

a) (II) általános képletű halogén-acil-származékok és (III) általános képletű szekunder aminok reagáltatásával. (Ezekben a képletekben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 , valamint R^5 , R^6 , A és Z jelentése a már megadott, Hal klór-, bróm- vagy jódatom lehet.)

Az aminálást inert oldószerben, -10°C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük. Oldószerként célszerűen vagy legalább 2 mól (III) általános képletű szekunder amin vagy 1–2 mól (III) általános képletű szekunder amin és valamilyen segéd-bázist alkalmazunk. Oldószerként a következők jönnek számításba: klórozott szénhidrogének — így metilén-klorid, kloroform vagy diklóretán-, nyílt szénláncú vagy ciklusos éter — így dietyl-éter, tetrahidrofurán vagy dioxán —, aromás szénhidrogének — így benzol, toluol, xilol, klór-benzol vagy piridin —, alkoholok — így etanol, izopropanol —, ketonok — így acetón —, acetónitril, dimetyl-formamid, 1,3-dimetil-2-imidazolidinon stb. Segédbázisként lehet alkalmazni például szerves tercier bázisokat — így trietyl-amint, N-metil-piperidint, dietyl-anilint, piridint és 4-(dimetyl-amino)-piridint — vagy szervetlen bázisokat — így alkálifém- vagy földalkálifém-karbonátokat, -hidroxidokat vagy oxidokat. A reakciót adott esetben gyorsítani le-

het alkálifém-jodidok hozzáadásával. A reakcióidő 15 perc és 80 óra közötti, az alkalmazott, (III) általános képletű amin minőségétől és mennyiségétől függően.

b) (IV) általános képletű pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on-származékok (V) általános képletű karbonsavszármazékokkal végrehajtott acilezésével. (Ezekben a képletekben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 , valamint R^5 , R^6 , A és Z jelentése a már megadott, Nu jelentése nukleofug csoport, illetve kilépőcsoport.

A (IV) általános képletű vegyületeket ismert módon alakítjuk át (V) általános képletű savszármazékokkal. A Nu kilépő csoport olyan csoport, amely azzal a karboxilcsoporttal, amelyhez kapcsolódik, reakcióképes karbonsavszármazékot képez. Reakcióképes karbonsavszármazékként számításba jönnek például a savhalogénidek, -észterek, -anhidridek vagy vegyes anhidridek, amelyeket a megfelelő savak (Nu=OH) sóiból és savkloridokból — így foszfor-oxi-kloridból, difoszforsav-tetrakloridból vagy klór-hangyasav-észterekből — lehet előállítani, valamint az (V) általános képletű (Nu=OH) vegyületekből N alkil-2-halogén-piridínium-sókkal előállítható N-alkil-2-acil-oxi-piridínium-sók.

A reakciót előnyösen erős ásványi savak — így diklór-foszforsav — vegyes anhidridjeinek alkalmazásával lehet lejátszani. A reagáltatást adott esetben savmegkötő anyagok (protonakceptorok) jelenlétében hajtjuk végre. Megfelelő protonakceptorok például az alkálifém-karbonátok vagy -hidrogén-karbonátok — így a nátrium-karbonát vagy a kálium-hidrogén-karbonát —, a tercier szerves aminok — például a piridin, a trietyl-amin, az etil-diizopropil-amin, a 4-(dimetyl-amino)-piridin — vagy a nátrium-hidrid. A reakciót -25°C és 130°C közötti hőmérsékleten játszhatjuk le, inert oldószerben. Inert oldószerként a következők jönnek számításba: klórozott alifás szénhidrogének — így metilén-klorid, 1,2-diklór-etán —, nyílt szénláncú vagy ciklusos éterek — így dietyl-éter, tetrahidrofurán vagy 1,4-dioxán —, aromás szénhidrogének — így benzol, toluol, xilol, o-diklór-benzol —, poláros, aprotikus oldószer — például acetónitril, dimetyl-formamid vagy hexametil-foszforsav-triamid —, illetve ezeknek az oldószernek az elegyei. A reakcióidő 15 perc — 80 óra, az alkalmazott (V) általános képletű acilezőszer minőségétől és mennyiségétől függően. Nem szükséges az (V) általános képletű vegyületeket tisztított formában alkalmazni; kiindulásként lehet inkább olyan elegyeket alkalmazni, amelyekben in situ állítottuk elő — ismert módon — az (V) általános képletű vegyületet.

Az így előállított (I) általános képletű bázisokat végül könnyen át lehet alakítani savaddíciós sókká, illetve a kapott savaddíciós sókból könnyen fel lehet szabadítani a bázisokat vagy elő lehet állítani egyéb, farmakológiailag elfogadható savaddíciós sókat.

A találmányunk szerint előállított, bázikus kondenzált 6H-pirido[2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on-származékok — amelyek az (I) általános képlettel adhatók meg — legfeljebb kettő, egymástól független királis egységet tartalmazhatnak, és ennek eredményeként az oldalláncban egy asszimmetrikus szénatom található. Másik királis egységnek maga az acilezett triciklus tekinthető, amelynek két tükörképi alakja létezik. A hármasszögletű jellegétől függ, hogy az ezen a centrumon végbemenő inverzió energiakorlátja elég magas-e ahhoz, hogy az egyes izomerek szobahőmérsékleten stabilak és elkülöníthetők legyenek. A tapasztalatok azt mutatják, hogy azoknál a származékoknál, amelyek a 4-es, 7-es és 10-es helyzetben nincsenek helyettesítve, a szükséges aktiválási energia olyan csekély, hogy a sztereoizomereket (diasztereoizomereket) szobahőmérsékleten már ki sem lehet mutatni, nemhogy elkülöníteni.

A találmányunk szerint előállított, (I) általános képletű, aminoacilezett, kondenzált diazepinonszármazékok rendszerint két királis centrumot is tartalmaznak, amelyek közül az egyik az adott körülmények között szobahőmérsékleten nem stabil. Ezek a vegyületek ezért könnyen szétesnek két diasztereoizomerre, a (+) és a (–) formájú enantiomerekre. A találmányunk szerinti eljárás ugyanúgy vonatkozik az egyes izomerekre, mint azoknak az elegyeire. A mindenkori diasztereoizomereknek a szétválasztása a különböző fizikai-kémiai tulajdonságaik alapján végezhető; például megfelelő oldószerből végrehajtott frakcionált átkristályosítással, nagy nyomáson végzett folyadékromatográfiás eljárással oszlopkromatográfiás vagy gázkromatográfiás eljárásokkal.

Az (I) általános képletű vegyületek esetleges racemátjainak a szétválasztását ismert eljárásokkal lehet végrehajtani, például valamilyen, optikailag aktív sav alkalmazásával — így (+) vagy (–) borkősav, illetve ennek származékai, így (+) vagy (–)-diacetil-borkősav, (+) vagy (–)-monometil-tartarát vagy (+)-kámfor-szulfonsav alkalmazásával.

Az egyik, izomerelválasztásra szokásosan alkalmazott módszer szerint úgy járunk el, hogy valamilyen, (I) általános képletű vegyület racemátját oldószerben reagáltatjuk valamilyen, előbb felsorolt, optikailag aktív sav ekvimoláris mennyiségével, majd a kapott, kristályos, diasztereoomer sókat elválasztjuk, kihasználván eltérő oldhatóságukat. Ezt az átalakítást minden olyan oldószerben meg lehet valósítani, amelyben a sók oldhatósága között eltérés mutatkozik. Célszerű metanolt, etanolt, illetve ezeknek az elegyét alkalmazni, például 50:50 térfogatarányban. Ezt követően a diasztereoomer sók mindegyikét feloldjuk vízben, semlegesítjük valamilyen bázissal — így nátrium-karbonáttal vagy kálium-karbonáttal —, hogy megkapjuk a meg-

felelő szabad bázist (+) vagy (–) formában.

(I) általános képletű enantiomereket, illetve két, optikailag aktív diasztereoomer vegyület elegyét úgy is elő lehet állítani, hogy az előbbieken ismertetett szintézist csak egyetlen (III) általános képletű, illetve (V) általános képletű enantiomerral hajtjuk végre.

(II) általános képletű halogén-acil-vegyületek előállításához (IV) általános képletű vegyületeket reagáltatunk Hal-CH₂CO-Hal' (VII) vagy (Hal-CH₂-CO)₂O (VIII) általános képletű vegyületekkel. Ezekben a képletekben Hal' Hal valamelyik jelentése helyett áll, és Hal a már megadott jelentésű. Ezt az acilezést oldószer nélkül vagy — célszerűen — valamilyen inert oldószerben hajtjuk végre szobahőmérsékleten vagy emelt hőmérsékleten, de legfeljebb az oldószer forráspontján, adott esetben valamilyen segédanyagként alkalmazott bázis és/vagy acilezőkatalizátor jelenlétében. A (VII) általános képletű savhalogenideket előnyösebben lehet alkalmazni mint a (VIII) általános képletű savanhidrideket. A (VII) általános képletű savhalogenidek közül célszerűen a klór-acetil-kloridot, a (VIII) általános képletű savanhidridek közül pedig célszerűen a klór-acet-savanhidridet alkalmazzuk. Oldószerként például a következőket lehet felhasználni: aromás szénhidrogéneket: így toluolt, xilolt, klór-benzolt —, nyíltláncú vagy ciklusos éteket — így diizopropil-étert vagy dioxánt —, klórozott szénhidrogéneket — így diklór-etánt —, egyéb oldószereket — így piridint, acetonitrilt vagy dimetil-formamidot.

Segédanyagként alkalmazott bázisok lehetnek például szerves terciér bázisok — így trietil-amin és etil-diizopropil-amin vagy piridin — vagy szervetlen bázisok — így vízmentes alkálifém-karbonát, földalkálifém-karbonát, alkálifém-hidrogén-karbonát, földalkálifém-karbonát vagy alkáliföldfém-oxid — alkalmazhatók. Acilezőkatalizátorként számitásba jön az imidazol, piridin vagy a 4-dimetil-amino-piridin.

Amennyiben a (II) általános képletben Hal klóratomot jelent, úgy a vegyületet a reakcióképes jódot tartalmazó nátrium-jodiddal könnyen jodiddá lehet alakítani acetonban vagy alkoholban.

Azok a kiindulási vegyületek, amelyek (III) általános képletében Z metilencsoportot jelent, R⁵, R⁶ és A jelentése pedig a már megadott, ismertek, illetve ismert eljárásokkal előállíthatók, így például azokat a vegyületeket, amelyeknek (III) általános képletében A metilencsoportot jelent, 2- vagy 3-(klór-metil)-piridin-hidroklorid és (VI) általános képletű (R⁵-NH-R⁶) szekunder amin reagáltatásával lehet előállítani, annak az eljárásnak az analógiájára, amelyet A. Fischer és munkatársai ismertettek (Can. J. Chem. 56: 3059—3067 (1967)); majd végül az így kapott terciér pikolil-amin-származékokat kataliti-

kusan hidrogénezik, például etanolos sósavoldatban, platina(IV)-oxid katalizátor alkalmazása mellett (lásd egyebek között: F. F. Blicke és munkatársai: J. Org. Chemistry, 26. 3258 (1961) vagy jégecetben platina(IV)-oxid jelenlétében (lásd egyebek között: W. F. Minor és munkatársai: J. Med. Pharm. Chem. 5. 96. 105ff (1962) és A. H. Sommers és munkatársai: J. Amer. Chem. Soc., 75. 57. 58ff (1953)). (A (VI) általános képletben R^5 és R^6 jelentése a már megadott.)

Azoknál a (III) általános képletű diaminok közé tartozó 2-((dialkil-amino)-metil)-pirrolidin-származékoknál, amelyeknek képletében Z egyszeres kovalenskötezt jelent, az előállítást meg lehet valósítani T. Stone és munkatársai eljárásának analógiájára (Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 21. 2331 (1973)), a megfelelő prolin-amid lítium-alumínium-hidriddel végrehajtott redukálásával. Abban az esetben, ha ebben a szintézisben a prolint hexahidro-1H-azepin-2-karbonsavval helyettesítjük (lásd: H. T. Nagasawa és munkatársai cikkét is, J. Med. Chem. 14. 501 (1971)), akkor olyan, 2-es helyzetben helyettesített hexahidro-1H-azepin-származékokat lehet előállítani, amelyeknek (III) általános képletében Z etilén-csoportot, A pedig metilén-csoportot jelent, R^5 és R^6 jelentése pedig a már megadott.

(III) általános képletű 3-((dialkil-amino)-metil)-piperidin-származékokat a megfelelő nikotinsav-amidokból kiindulva lehet előállítani, V. M. Micsovics és munkatársainak módszere szerint (J. Org. Chem. 18. 1196 (1953)), illetve F. Haglid és munkatársainak módszere szerint (Acta Chem. Scand. 17. 1741 (1963)).

3-(dialkil-amino)-pirrolidin-származékokat, 3-(dialkil-amino)-piperidin-származékokat és 3-(dialkil-amino)-hexahidro-1H-azepin-származékokat (amelyeknek (III) általános képletében R^5 és R^6 jelentése a már megadott, Z pedig metilén-csoportot, etilén-csoportot vagy egyeskötezt, A egyeskötezt jelent) a következő közleményekben ismertetett eljárásokkal lehet előállítani:

— H. R. Bürki és munkatársai: Eur. J. Med. Chem. 13. 479—485 (1978);

— Smithkline Corp., 3 980 788 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás; Chemical Abstracts, 85. P 182 415 z (1976); mégpedig N-benzil-3-pirrolidonból, N-benzil-3-piperidinonból, illetve N-benzil-hexahidro-1H-azepin-3-onból vagy hasonló vegyületekből kiindulva.

Azokat a 3-((dialkil-amino)-metil)-pirrolidin-származékokat, amelyeknek (III) általános képletében R^5 és R^6 jelentése a már megadott, Z egyeskötezt, A pedig a 3-as helyzetben egy metilén-csoportot jelent, a könnyen hozzáférhető 1-benzil-2,3-dihidro-5(4H)-oxo-1H-pirrol-3-karbonsavból állítjuk elő (Yao-Hua Wu és R. F. Feldkamp, J. Org. Chem. 26. 1519 (1961)), amelyet először tionil-kloriddal, azután valamilyen (VI) általános kép-

letű aminnal reagáltatunk, majd lítium-alumínium-hidriddel redukálunk, végül hidrogennolízissal eltávolítjuk a benzilgyököt. Hasonló módon tudjuk előállítani azokat a 3-((dialkil-amino)-metil)-hexahidro-1H-azepin-származékokat is, amelyeknek (III) általános képletében Z 1,2-etilén-csoportot jelent.

A (IV) általános képletű kiindulási vegyületek ismertek vagy a 3 127 849.3. sz. és az 1 179 943. sz. NSZK-beli szabadalmi leírásokban ismertetett eljárások szerint előállítotók.

Azokat a vegyületeket, amelyeknek (V) általános képletében Nu alkoxicsoprotot jelent, (III) általános képletű diaminok halogén-ecetsav-észterekkel végzett reagáltatásával állíthatjuk elő, adott esetben segédanyagként alkalmazott bázisok — például trietil-amin — vagy katalizátorok — például Triton B — felhasználásával. A keletkezett észtert elszappanosítjuk például baritluggal. Ilyen módon megkapjuk az (V) általános képletű karbonsavakat, amelyeket fel lehet használni egyéb nukleofugális csoportokat tartalmazó származékok előállítására.

Találmányunk tárgyát képezi az (I) általános képletű vegyületeket hatóanyagként tartalmazó készítmények előállítására szolgáló eljárás is. (Az előállított készítmények az (I) általános képletű 6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-származékokat adott esetben fiziológiai szempontból elfogadható sóik formájában tartalmazzák.

Az (I) általános képletű vegyületekből önmagukban ismert módszerekkel lehet — szokásos módon — előállítani gyógyszerkészítményeket — például oldatokat, kúpokat, tablettákat, dragsékat, kapszulákat vagy teadalekanyagokat. A napi dózis általában 0,02—5 mg/kg — előnyösen 0,02—2,5 mg/kg, célszerűen 0,05—1,0 mg/kg a testsúlyra vonatkoztatva. Az adagolást adott esetben többször végzik napjában — előnyösen 1—3-szor —, az elérni kívánt céltől függően.

Az (I) általános képletű, bázikusan helyettesített, kondenzált diazepin-származékok, valamint savaddíciós sóik értékes hatásúak gyógyászati szempontból, például előnyösen befolyásolják a szívverést és mind az embergyógyászatban, mind az állatgyógyászatban alkalmasak a kezelésre mind viszonylag lassú, mind szabálytalan szív működés esetén, a bolygóidegre hatva tartósan kitágítják a pupillákat, gátló hatást fejtenek ki a gyomorsav és a nyál kiválasztására. A vegyületek egy részének görcsoldó hatása is van a periférikus szervekre, így a vastagbélre és húgyhólyagra.

Előnyös összefüggés van egyrészt a tachikardiális hatások, másrészt a tudattól független idegrendszerre ható vegyületekkel folytatott kezeléskor fellépő, pupillatágulással, könny-, nyál- és gyomorsavkiválasztással kapcsolatos kedvezőtlen hatások között a különösen fontos vegyületek gyógyászati felhasználásakor.

A következő kísérletek eredményei bizonyítják, hogy mutatkoznak ezek a meglepően előnyös hatások a találmányunk szerint előállított vegyületek alkalmazásakor.

A) A muszkaringátló hatás funkcionális szelektivitásának vizsgálata

A muszkaringátló hatású vegyületek gátolják a külső eredetű agonistáknak a befolyását, illetve annak az acetil-kolinnek a hatását, amely az akarattól függetlenül működő idegek végződésein szabadul fel. A következőkben olyan módszereket ismertetünk, amelyek alkalmasak a kardioszelektív, muszkaringátló hatású vegyületek érzékelésére.

„In vitro” szervpreparációk

„In vitro” állapítottuk meg tengerimalacok esetében a disszociációs állandókat ileumon, valamint spontán verő pitvaron. Az ileumot eltávolítottuk és Krebs-Henseleit-féle oldatban inkubáltuk egy szervfürdőben. Összehúzóásokat váltottunk ki a metakolin (M) koncentrációjának a növelésével olyan módon, hogy fel tudtuk venni a teljes koncentráció-hatásgörbét. Ezután metakolint mostunk ki, amelyet a vizsgálandó anyaghoz vettünk és azzal 30 percen keresztül érintkeztettünk. Ezután ismét felvettük a koncentráció-hatásgörbét.

A dózisviszonyból (DR) — amely a koncentrációs hatásgörbe eltolódásának a mértéke — kiszámítottuk a disszociációs állandókat Arunlakshana és Schild módszere szerint (Brit. J. Pharmacol. 14. 48. (1959)).

Az elkülönített, spontán verő jobb pitvaron csökkent a szívfrekvencia metakolin koncentrációtól való függősége. Abban az esetben, ha beadagolunk valamilyen muszkaringátló anyagot, ezt az effektust ismét meg lehet növelni. A pitvar muszkarinreceptoraira vonatkozóan a disszociációs konstansokat is az előbb leírt módon lehet meghatározni. A mindkét szövetre meghatározott disszociációs állandóknak az összehasonlításával lehetővé vált a kardioszelektív anyagok azonosítása. Az eredményeket a IV. táblázatban foglaltuk össze.

„In vivo” módszerek

Az alkalmazott módszerekkel az a célunk, hogy megállapítsuk a muszkaringátló hatás szelektivitását. Mindazokat az anyagokat, amelyeket az „in vitro” vizsgálatok alapján kiválasztottunk, alávetettük a következő vizsgálatoknak is:

1. A tachikardiális hatás vizsgálata ébren levő kutyán.
2. Az M_1 -/ M_2 -szelektivitás vizsgálata patkányokon, és
3. A nyálkiválasztás gátlásának vizsgálata patkányokon.

1. A szívverés szaporaságát fokozó hatás vizsgálata ébren levő kutya esetében

A vizsgált vegyületeket vagy intravénásan injektáltuk be vagy szájon keresztül jut-

tattuk be a kutya szervezetébe. A szívverés szaporaságát egy tachikardiográffal mértük.

Egy bizonyos kontroll-időtartam eltelte után a vegyületeket megnövelt dózisokban alkalmaztuk, hogy megnövekedjék a szívfrekvencia. Mindig olyankor alkalmaztuk a következő dózist, amikor az előző dózisnak a hatását már nem lehetett észlelni. Grafikusan állapítottuk meg minden egyes anyagra azt a dózist, amely percenként 50-nel növelte a szívverést (ED_{50}). Minden egyes vegyületet 3—5 kutyán vizsgáltunk. Az eredményeket a II. táblázatban adtuk meg.

2. Az M_1 -/ M_2 -szelektivitás patkányokon

Az alkalmazott módszert Hammer és Giachetti ismertette (Life Sciences, 31. 2991—2998 (1982)). A vegyületek növekvő dózisokban való intravénás beadagolása után 5 perccel elektromosan stimuláltuk a jobb oldali bolygóideget (a frekvencia: 25 Hz; impulzus-terjedelem: 2 ms; ingertartam: 30 s; feszültségérték: szupramaximális), illetve McN-A-343-ból 0,3 mg-ot adtunk be kg-onként hím THOM-patkányoknak intravénásan. Meghatároztuk a bolygóideg stimulálásának hatására fellépett szívverés-lassúbbodást, valamint az McN-A-343 által okozott vérnyomásemelkedést. Grafikusan határoztuk meg az anyagoknak azokat a dózisait, amelyek a bolygóidegre gyakorolt hatás következtében fellépő bradikardiát (M_2) vagy a vérnyomásnövekedést (M_1) 50%-kal csökkentették. Az eredményeket a III. táblázatban foglaltuk össze.

3. A nyálkiválasztást gátló hatás vizsgálata patkányokon

Lavy és Mulder szerint (Arch. int. Pharmacodyn. 178. 437—445 (1969)) tartottuk fenn intravénás adagolással növekvő dózissokat 1,2 g/kg uretánnal narkotizált, hím THOM-patkányoknál. A nyálkiválasztást 2 mg/kg pilokarpin s.c. adagolásával váltottuk ki. A nyálát itatóspapírral felitattuk és a nyál által elfoglalt felületeket 5 percenként planimetriásan meghatároztuk. Grafikus módszerrel állapítottuk meg azokat az anyagdózisokat, amelyek a nyálkiválasztás 50%-os csökkenését eredményezték. Az eredményeket a III. táblázatban szerepeltetjük.

B) A muszkarinreceptorokon való kötődés vizsgálata

1. „In Vitro”: az IC_{50} -értékek meghatározása

Szervdonorként hím Sprague-Dawley patkányok szolgáltak, amelyeknek a súlya 180 és 220 g között volt. A szív, a submandibularis és a nagyagykéreg kivétele után az összes további lépést jég hideg Hepes-HCl-pufferben (pH=7,4; 100 mmól NaCl, 10 mmól $MgCl_2$) valósítottuk meg. A teljes szívet szét daradtuk egy ollóval, végül minden szervet egy-egy edényben homogenizáltuk.

A kötődés meghatározásához a szervekből készített homogenizátumot a következő arányokban hígítottuk:

Teljes szív: 1:400
 Nagyagykéreg: 1:3000
 Submandibularis: 1:400

A szervhomogenizátumnak az inkubálása egy meghatározott radioaktív ligandumkoncentrációval, valamint a nemradioaktív vizsgálati anyagokból összeállított, különböző koncentrációjú sorozattal történt, 30°C-on, egy Eppendorf-centrifugacsőben. Az inkubálási idő 45 perc volt. Radioaktív ligandumként 0,3 nmolos ³H-N-metil-szkopol-amint (³H-NMS) alkalmaztunk. Az inkubálást jég-hideg puffer hozzáadásával, majd ezt követően vákuumszűréssel fejeztük be. A szűrőt a hideg pufferrel átöblítettük, majd meghatároztuk a szűrő radioaktivitását, amely a fajlagos és a nemfajlagos ³H-NMS-megkötés összegét képviseli. A nemfajlagos kötődésre eső részt azzal a radioaktivitással definiáltuk, amely 1 μmol kinuklidinil-benzilát jelenlétében volt kimutatható. Minden esetben négyszer végeztük el a mérést. A nem jelzett vizsgálati anyagok IC₅₀-értékeit grafikusan határoztuk meg. Ezek az értékek a vizsgált anyagra vonatkozóan azt a koncentrációt adják meg, amelynél a ³H-NMS fajlagos kötődése a különböző szervek muszkarinreceptorain 50%-kal gátolt volt. Az eredmények az 1. táblázatban láthatók.

2. „In vivo”: az ID₅₀-érték meghatározása

Ezeknek a kísérleteknek a kísérleti állatai mintegy 200 g súlyú nősténypatkányok voltak. A kísérletek megkezdése előtt az állatokat 1,25 g/kg uretánnal narkotizáltuk. Az állatok mindegyike intravénás injekcióval kapta meg az előírányzott dózist a vizsgált vegyületből, majd 15 perc eltelté után

I. táblázat: A megkötődés in vitro vizsgálata recepto-

rokon

A vegyület jelölése	IC ₅₀ , nmol/l		
	Kéregállomány	Szív	Submandibularis
A	500	50	1500
B	1200	140	
	3000	150	5000
C	100	1500	200
D	2	4	4

5 az állatok ugyanilyen módon 113 ng/kg ³H-N-metil-szkopol-amint (³H-NMS) kaptak. További 15 perc elteltével az állatokat megöltük és eltávolítottuk belőlük a szívet, a légcsövet és a könnymirigyeket. Ezeket a szerveket Soluene R-ben feloldottuk és meghatároztuk a radioaktivitást. Feltételeztük, hogy ezek a mért értékek adják meg a megkötés teljes nagyságát. A nemfajlagos megkötésre eső rész az a radioaktivitás volt, amelyet 10 2 mg/kg atropin hozzáadásával nem tudtunk elnyomni. Ezekből az értékekből meghatároztuk az egyes szervekre az ID₅₀-értékeket. Az ID₅₀-értékek a vizsgált anyagnak azok a dózisértékei, amelyek az adott szerv muszkarinreceptorain 50%-kal gátolják a fajlagos megkötést. Az eredményeket az V. táblázat tartalmazza.

20 Az előbbieken felsorolt adatokat például a következő vegyületekre vonatkozóan határoztuk meg:

25 A = 9-klór-11-[[2-[(diethyl-amino)-metil]-1-piperidinil]-acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on; és mint összehasonlítás célját szolgáló anyagokra:

30 B = 11-[[2-[(diethyl-amino)-metil]-1-piperidinil]-acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-onra (lásd a 4 550 107. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást);

35 C = 5,11-dihidro-11-[(4-metil-1-piperazinil)-acetil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onra (pirenzepinre) (lásd a 3 660 380. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást); és

D = atropinre.

II. táblázat: Ébren levő kutya pulzusszámát növelő hatás

A vegyület jelölése	Tachicardia, ED ₅₀ , /g/kg		Az ED ₅₀ p.o./ED ₅₀ i.v. hányados
	intravénás	szájon át	
A	170	380	2
B	120	1750	15

III. táblázat: Az M₁/M₂-szelektivitás és a nyálkiválasztást gátló hatás patkányok esetében

A vegyület jele	M ₂ -aktivitás ED ₅₀ , /ug/kg /i.v./	M ₁ -aktivitás ED ₅₀ , /ug/kg /i.v./	Nyálkiválasztást gátló hatás, ED ₅₀ /ug/kg /i.v./
	A	77	1476
B	160	988	4215
C	883	40	84
D	4	16	9

IV. táblázat: Disszociációs állandók /K_B-értékek/ ten-
geri malacok ileumán és spontán verő pit-
varán

A vegyület jele	K _B , mol/l	
	Sziv	Ileum
A	1,48 x 10 ⁻⁸	5,13 x 10 ⁻⁷
B	1,05 x 10 ⁻⁷	6,17 x 10 ⁻⁷

IV. táblázat: Disszociációs állandók / K_B -értékek/ ten-
geri malacok ileumán és spontán verő pit-
varán /folytatás/

A vegyület jele	K_B , mol/l	
	Szív	Ileum
C	$2,4 \times 10^{-7}$	$1,55 \times 10^{-7}$
D	$1,41 \times 10^{-9}$	$8,13 \times 10^{-10}$

V. táblázat: A megkötődés in vivo vizsgálata recepto-
rokon

A vegyület jele	ID_{50} , mg/kg			
	Szív		Légcső	Könnymirigyek
	Pitvar	Kamra		
A	0,6	0,3	8,0	30,0
B	1,0	0,6	15,0	30,0
C	5,0	1,0	10,0	10,0
D	0,08	0,03	0,1	0,2

Az I. táblázatban közölt adatok bizonyítják, hogy a különböző szövetek muszkarinreceptorain különböző hatást fejtenek ki az új, (I) általános képletű vegyületek. Ez abból következik, hogy a vizsgálat során jelentősen kisebb IC_{50} -értékeket mértünk a szívből készített preparátumokon mint a nagyagykéreg- és submandibularis-preparátumokon.

Az előbbieken közölt (III) táblázat farmakológiai adataiból kitűnik — a receptorokon való megkötődés tanulmányozására végzett kísérletekkel teljes összhangban —, hogy a megjelölt vegyületek hatására a pulzusszám már a beadáskor megnövekedett, amelynél

ugyanakkor semmiféle nyálkiválasztás-csökkenést nem figyeltünk meg.

Ezenkívül az előzőekben közölt IV. táblázat farmakológiai adatai meglepően nagy eltérést mutatnak a szív és a sima izomzat között. A megjelölt vegyületek kiválóan reszorbeálódnak, és — amint ezt a II. táblázat adatai mutatják — szájon keresztül adagolva éppen olyan hatásosak mint intravénás injekció formájában.

Az V. táblázat adatai mutatják, hogy milyen jó a megkötődés a szívpitvar és a szívkamra receptorain.

Ezenkívül a tanulmányunk szerint előállítható vegyületeket a szervezet jól elviseli, ezért ezeket a hatóanyagokat a farmakológiai kísérletek során még nagyobb dózisokban is tudtuk alkalmazni anélkül, hogy valamilyen mérgező hatás mutatkozott volna.

A következő példák azt a célt szolgálják, hogy a találmányunkat jobban megismertessék.

A példákban alkalmazott jelölések jelentése a következő: „o.p.” = „olvadáspont”, „b” = „bomlik”. Az összes vegyületre vonatkozóan elegendő elemátlízis-, infravörös spektroszkópiái, ultraibolya spektroszkópiái és ¹H-NMR-adatot közlünk, gyakran tömegspektrometriai adatokat is megadunk.

A kiindulási anyagok előállítása

A) példa: 2-klór-11-(klór-acetil)-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on előállítása

150 ml száraz acetonitrilben szuszpendáltunk 9,08 g (0,04 mól) 5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on-1-oxidot (CRC Compagnia di Ricerca Chimica S.p.A., S. Giovanni al Natisone: 3 208 656. sz. NSZK-beli leírás), a szuszpenzióhoz hozzáadtunk 42,6 g (0,37 mól) klór-acetil-kloridot és a kapott elegyet 76°C belső hőmérsékleten tartottuk. Ezt követően az elegyet lehűtöttük 0°C-ra és két óra hosszat ezen a hőmérsékleten tartottuk. Ezután leszívattuk a keletkezett csapadékot és 15 ml hideg acetonitrillel mostuk. Az anyalúgot vákuumban bepároltuk, a kapott olajszerű maradékot 20 ml acetonitril és 50 ml víz elegyével alaposan eldörzsöltük. A kristályos csapadékot leszívattuk és 100 ml vízzel mostuk. Mindkét frakciót — előzetes egyesítés után — 40°C-on vákuumban szárítottuk. Hozam: 11,64 g (az elméletileg számítottak a 90%-a). Az anyagot etanolból átkristályosítva tisztítottuk. A színtelen kristályok olvadáspontja: 235—238°C (b).

B) példa: 9-klór-11-(klór-acetil)-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on előállítása

81,7 g (0,333 mól) 9-klór-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on, 1660 ml vízmentes dioxán és 75 ml (0,536 mól) trietil-amin forrásban levő elegyéhez 30 perc alatt hozzácepegettünk 40 ml (0,529 mól) klór-acetil-kloridot, majd ezt követően 4 óra hosszat kevertettük az elegyet visszafolytatás mellett. A még meleg elegyet szűrtük, a nuccson visszamaradt anyagot jéghideg vízzel alaposan kimostuk és egyesítettük azzal az anyaggal, amelyet a dioxánt tartalmazó szűrlet bepárlásával kaptunk a visszamaradt anyag vízzel végzett eldörzsölése után. Az anyagot vákuumban végzett szárítás után dimetil-formamidból kristályosítottuk át. Színtelen kristályokat kaptunk, amelyeknek az olvadáspontja 228—230°C. A hozam: 96 g (az elméleti mennyiség 89% -a).

Hasonlóképpen állítottuk elő a következő vegyületeket:

5 — 11-(klór-acetil)-5,11-dihidro-2-metil-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on, amely 202—204°C-on bomlás közben olvad (xilolból átkristályosítva);

10 — 8-klór-11-(klór-acetil)-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on, amely 211—212°C-on bomlás közben olvad (etanolból átkristályosítva);

15 — 11-(klór-acetil)-5,11-dihidro-8-metil-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on, amely 233—235°C-on olvad (etaoxi-etanolból átkristályosítva);

20 — 11-(klór-acetil)-5,11-dihidro-2,4,10-trimetil-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on, amely 151—153°C-on olvad (acetonitrilből átkristályosítva);

25 — 11-(klór-acetil)-5,11-dihidro-2,4-dimetil-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on, amely bomlás mellett olvad 194—195°C-on (acetonitrilből átkristályosítva);

30 — 11-(klór-acetil)-5,11-dihidro-2,10-dimetil-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on, amely bomlással kísérve olvad 230—232°C-on (izopropanolból átkristályosítva);

35 — 11-(klór-acetil)-5,11-dihidro-10-metil-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on, amelynek az olvadáspontja 219—220°C (acetonitrilből átkristályosítva);

40 — 11-(klór-acetil)-5,11-dihidro-2,8-dimetil-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on; — 11-(klór-acetil)-2,9-diklór-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on;

45 — 11-(klór-acetil)-5,11-dihidro-8,9-dimetil-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on; — 11-(klór-acetil)-5,11-dihidro-8-etil-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on, amelynek az olvadáspontja 200—201°C;

50 — 11-(klór-acetil)-5,11-dihidro-9-metil-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on, amely 205°C-on olvad, bomlás közben; — 8-bróm-11-(klór-acetil)-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on, amely 222°C-on olvad, bomlás közben;

55 — 9-bróm-11-(klór-acetil)-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on; — 11-(klór-acetil)-5,11-dihidro-7-fluor-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on;

60 — 11-(klór-acetil)-5,11-dihidro-8-fluor-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on; — 11-(klór-acetil)-5,11-dihidro-9-fluor-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on;

65 — 11-(klór-acetil)-5,11-dihidro-2,4,8-trimetil-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on, amely 230°C felett olvad (izopropanolból átkristályosítva).

C) példa: 3-[(diethyl-amino)-metil]-pirrolidin előállítása

200 ml vízmentes tetrahidrofuránban szuszpendált 26,0 g mennyiségű (0,119 mól) 1-benzil-2,3-dihidro-5(4H)-oxo-1H-pirrol-3-karbonsavhoz hozzáadtunk 9,43 ml (0,131 mól) tionil-kloridot és az elegyet 1 óra hosszat kevertettük 45°C-on. A kapott tiszta oldatot vákuumban bepároltuk, a visszamaradt anyagot fel-

vettük 200 ml friss tetrahydrofuránnal és csepenként hozzákevertünk egy olyan oldatot, amely 200 ml száraz tetrahydrofuránban feloldva 36,5 ml (0,355 mól) dietil-amint tartalmazott. Az elegyet három óra hosszat forraltuk visszafolytatás mellett, majd lehűtöttük és elkülönítettük a kicsapódó dietil-amin-hidrokloridot. A szűrletet bepároltuk, a visszamaradt olajszerű anyagot 200 ml 2:1 térfogatarányú dietil-éter/etil-acetát eleggyel felvettük, 3 g aktív szénnel kezeltük és ismételtelen bepároltuk. A visszamaradt, viszkózus, sárgás anyagot (30,0 g, 92%-os kitermelés) mindentovábbti tisztítás nélkül felvettük 500 ml vízmentes tetrahydrofuránnal és hozzácsepegtettünk egy olyan szuszpenzióhoz, amely 500 ml tetrahydrofuránt és 8,36 g (0,22 mól) lítium-alumínium-hidridet tartalmazott. Az elegyet visszafolytatás mellett forraltuk még két óra hosszat, majd hagytuk lehűlni és hozzákevertünk először 9 ml vizet, majd 9 ml 15 t%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot, végül 27 ml vizet. A szűrletet — amelyet az elegy leszűrése után kaptunk — vákuumban bepároltuk és a kapott olajszerű maradékot (25 g, az elméleti mennyiség 93%-a) 100 ml éterben feloldottuk és átalakítottuk hidrokloriddá, majd a kapott hidrokloridot feloldottuk 350 ml metanolban 12 g mennyiségű, állati eredetű csontszénre felvitt, 10 t%-os palládium katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten és légköri nyomáson a hidrogénfelvétel befejeződéséig hidrogénezettük. A kapott anyagot a szokásos módon feloldozva 12,5 g olajszerű terméket kaptunk (az elméleti mennyiség 79%-a; a teljes hozam: az elméleti érték 67%-a). A szintelen termék forráspontja 1600 Pa-on 88—93°C.

D) példa: **3-[(dietil-amino)-metil]-morfolin előállítása**

100 ml vízmentes diklór-metánban feloldottunk 16,6 g (0,08 mól) 4-benzil-3-(hidroximetil)-morfolint, majd a kapott oldathoz hozzácsepegtettünk 20,2 g (0,17 mól) tionilkloridot, miközben az elegy felmelegedett. Az elegyet két óra hosszat forraltuk visszafolytatás mellett, majd a kapott sötétbarna elegyet összekevertük lehűlése után 100 ml toluóllal és vákuumban bepároltuk. A visszamaradt anyagot toluól és acetonitril 1:1 térfogatarányú elegyével eldörzsöltük. Így szintelen, nagyon higroszkópos kristályok formájában 18,0 g (az elméletileg számított mennyiség 86%-a) 4-benzil-3-(klór-metil)-morfolin-hidrokloridot kaptunk, amelyet feloldottunk 30 ml etanolban, az így kapott oldathoz hozzáadtunk 73,14 g (1,0 mól) dietil-amint és 1,5 g nátrium-jodidot és a kapott elegyet 6 óra hosszat tartottuk 100°C-on autoklávban. Hagytuk, hogy az elegy lehűljön, majd az elegyet vákuumban bepároltuk és a visszamaradó anyagot 100 ml forró t-butil-metil-éterrel dígeráltuk. Az elegyet leszűrtük, a szűrletet 1 g állati eredetű csontszénrel kezeltük, felforraltuk és ismét szűrtük. A bepárlás után visszamaradt olajszerű anyagot oszlopkromatográfiás eljárásal tisztítottuk. A kromatografáláshoz 600 g

12

kovasavgélt (Macherey-Nagel, 35—70 mesh) használtunk fel és az eluálást diklór-metán/etil-acetát/ciklohexán/metanol/koncentrált ammónia 52,8:41,7:2,6:0,3 térfogatarányú elegyével végeztük. Az $R_f = 0,6$ -os frakciót (Macherey-Nagel, Polygram^M Sil G/UV₂₅₄ a TLC-hez előzetesen bevont műanyaglapok, az eluálószer a már említett) elkülönítettük és spektroszkópiai módszerrel, majd elemanalízissel megállapítottuk, hogy a keresett 4-benzil-3-((dietil-amino)-metil)-morfolinról van szó. A hozam 15,3 g, az elméletileg számított mennyiség 85%-a. A szintelen terméket feloldottuk 230 ml etanolban, az oldathoz hozzáadtunk 3 g palládium-hidroxidot, majd az anyagot 30 percen keresztül hidrogénezettük 5 baros hidrogénnyomás fenntartásával. A katalizátort eltávolítottuk, majd az elegy szokásos feloldozásával 7,0 g mennyiségben szintelen, olajszerű terméket kaptunk (70%-a az elméletileg számított mennyiségnek), amelynek a forráspontja 1600 Pa-os nyomáson 98—110°C (tokos cső). A teljes hozam az összes lépés figyelembevételével: az elméletileg számított mennyiség 51%-a.

E) példa: **2-[(dipropil-amino)-metil]-piperidin előállítása**

170,1 g (1,0 mól) 2-(klór-metil)-piperidin-hidroklorid (M. Rink és H.G. Liem: Arch. Pharm, 292. 165—169 (1959)), 506 g (5,0 mól) dipropil-amin és 1,7 l diklór-metán elegyet 3 óra hosszat forraltuk visszafolytatás mellett, majd bepároltuk vákuumban, majd jeges külső hűtés mellett kálium-hidroxiddal meglugosítottuk. Tercier-butil-metil-éterrel kimerítő extrahálást alkalmaztunk, majd az egyesített extraktumokat kétszer 100 ml vízzel mostuk, nátrium-szulfát felett szárítottuk és eltávolítottuk az oldószert vákuumban végzett desztillálással. A visszamaradt anyagot víz-sugár-lézerszivattyúval biztosított vákuumban frakcionáltuk desztillálással. Szintelen, olajszerű terméket kaptunk, amely 1600 Pa-os nyomáson 108—114°C-on forr. A kitermelés 108,6 g, amely az elméletileg számított mennyiség 55%-a.

F) példa: **9-klór-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] [1,4]-benzodiazepin-6-on előállítása**

432 ml száraz dimetil-szulfoxidban feloldottunk 144,0 g (1,12 mól) 2-klór-3-piridin-amint, majd a kapott oldathoz hozzáadtunk 139,0 g (1,24 mól) kálium-tercier-butanolátot és a kapott elegyet 10 percig kevertettük 40°C-os reakcióhőmérsékleten. A keletkezett sötét színű oldathoz 10 percen belül hozzácsepegtettünk 250 ml dimetil-szulfoxidban feloldott, 207,0 g (1,12 mól) mennyiségű 2-amino-4-klór-benzoesav-metil-észtert, majd a kapott elegyet még 30 percen keresztül tartottuk 50°C-on. Hagytuk, hogy az elegy lehűljön, majd belekevertük 1 liter jeges vízbe. A kapott elegynek a Ph-ját 4-re állítottuk be 20 t%-os vizes sósav beadagolásával. A keletkezett kristálypépet leszivattuk, majd a kristályokat 1 liter 1 t%-os ammónium-hidroxid-oldatban szusz-

pendáltuk és ismét leszívattuk a kristályokat. Légkeringtetős szárítószekrényben végzett szárítás után 189—192°C-on olvadó, színtelen kristályokat kaptunk, amelyet minden további tisztítás nélkül közvetlenül felhasznál-tuk a következő szintézislépésben. R_f 0,8 (Macherey-Nagel, PolygramTM SIL G/UV₂₅₄, előzetesen bevont műanyaglemezek a TLC-hez, az aluálószer: etil-acetát/diklór-metán 1:1 térfogatarányú elegye). A hozam: 253 g (az elméletileg számított mennyiség 80%-a).

A kapott 2-amino-4-klór-N-(2-klór-3-piridinil)-benzamidból 278,3 g-ot (0,986 mól) 436 ml vízmentes 1,2,4-triklór-benzolban szuszpendáltunk. A szuszpenziót 8 óra hosszat kevertettük 220°C-on, majd ugyancsak 8 óra hosszat 250°C-on. A lehűlés után kicsapódó kristálypépet leszívattuk és kétszer mostuk 50—50 ml triklór-benzollal, majd 100 ml diklór-metánnal, ezt követően 50 ml etanol és 50 ml koncentrált ammónium-hidroxid elegyével kimostuk. A terméket 250 ml mennyiségű, forrásban levő dimetil-formamidból kristályosítottuk át, majd a kapott kristályokat még kétszer mostuk 50—50 ml dimetil-formamiddal és metanollal és légkeringtetős szárítószekrényben megszáritottuk őket. A kitermelés: 8,4 g. Fakósárga kristályokat kaptunk, amelyeknek az olvadáspontja meghaladja a 360°C-ot. R_f (Macherey-Nagel, PolygramTM SIL G/UV₂₅₄, előzetesen bevont műanyaglapok a TLC-hez, az eluálószer: etil-acetát/diklór-metán/petroléter 42:42:16 térfogatarányú elegye. Az anyalúgból bepárlással és az előbb leírtakhoz hasonló feldolgozással még 17,5 g mennyiségű, hasonló minőségű terméket tudunk kinyerni. A teljes hozam: 101,5 g, amely megfelel az elméletileg számított mennyiség 41,3%-ának.

A leírtakhoz hasonló módon állítottuk elő a következő vegyületeket is:

- 5,11-dihidro-2-metil-6H-pirido [2,3-b] [1,4]-benzodiazepin-6-on, amelynek az olvadáspontja 257—259°C (dimetil-formamidból átkristályosítva);
- 8-klór-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] [1,4]-benzodiazepin-6-on, amelynek az olvadáspontja 307—309°C (dimetil-formamidból átkristályosítva);
- 5,11-dihidro-8-metil-6H-pirido [2,3-b] [1,4]-benzodiazepin-6-on, amelynek olvadáspontja 257—258°C (dietilén-glikol-dietil-éterből átkristályosítva);
- 5,11-dihidro-2,4,10-trimetil-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on, amelynek az olvadáspontja 310—313°C (etilénglikolból átkristályosítva);
- 5,11-dihidro-2,4-dimetil-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on, amelynek az olvadáspontja 281—283°C (N,N-dimetil-acetamidból átkristályosítva);
- 5,11-dihidro-2,10-dimetil-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on, amelynek az olvadáspontja 251—253°C (xilolból átkristályosítva);

- 5,11-dihidro-10-meitl-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on, amelynek az olvadáspontja 226—228°C (xilolból átkristályosítva);
- 5,11-dihidro-2,8-dimetil-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on, amelynek az olvadáspontja 244—246°C (xilolból átkristályosítva);
- 2,9-diklór-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on, amelynek az olvadáspontja meghaladja a 310°C-ot;
- 5,11-dihidro-8,9-dimetil-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on;
- 5,11-dihidro-8-etil-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on, amelynek az olvadáspontja 232—234°C (70 %-os vizes ecetsavoldatból átkristályosítva);
- 5,11-dihidro-9-metil-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on, amelynek az olvadáspontja 286—288°C;
- 8-bróm-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on, amelynek az olvadáspontja 338—340°C (acetonitrilből átkristályosítva);
- 9-bróm-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on;
- 5,11-dihidro-7-fluor-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on;
- 5,11-dihidro-8-fluor-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on;
- 5,11-dihidro-9-fluor-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on, amelynek olvadáspontja meghaladja a 330°C-ot (b);
- 10-klór-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on, amelynek az olvadáspontja 303—305°C (N,N-dimetil-acetamidból átkristályosítva);
- 2-klór-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on, amelynek az olvadáspontja 276—278°C (n-propanolból átkristályosítva); és
- 5,11-dihidro-2,4,8-trimetil-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on, amelynek az olvadáspontja 228—230°C (xilolból átkristályosítva).

A végtermékek előállításá

1. példa: 2-klór-11-[[2-[(dietil-amino)-metil]-1-piperidinil]-acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on előállításá

- 7,1 g (0,22 mól) 2-klór-11-(klór-acetil)-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-on, 30 ml vízmentes dimetil-formamid, 4,4 g (0,0258 mól) D,L-2-((dietil-amino)-metil)-piperidin és 2,4 g (0,0226 mól) nátrium-karbonát elegyét 1 óra hosszat 60°C-on, két óra hosszat pedig 70°C-on kevertettük. A kapott reakcióelegyet belekevertük 300 ml jeges vízbe és a kiváló csapadékot leszívattuk és 0,5 g csontszén alkalmazása mellett 50 ml etanolból átkristályosítottuk. Ilyen módon 6,2 g anyagot kaptunk színtelen kristályok formájában, amelyeknek az olvadáspontja 191—192,5°C. A kitermelés megfelel az elméletileg számított mennyiség 62%-ának.

2. példa: **9-klór-11-[2-[(dietyl-amino)-metil]-1-piperidinil]-acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on előállítás**

125 g (0,388 mól) 9-klór-11-(klór-acetil)-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, 2480 ml száraz dimetil-formamid, 73,0 g (0,429 mól) D,L-2-((dietyl-amino)-metil)-piperidin, 60 ml (0,429 mól) vízmentes trietil-amin és 3,0 g nátrium-jodid elegyét 32 óra hosszat 50°C-os belső hőmérsékleten tartottuk, majd 15 óra hosszat szobahőmérsékleten kevertettük. Leszűrtük a fel nem oldódott anyagot és olajszivattyú alkalmazásával biztosított vákuumban bepároltuk a szűrletet 45°C-os fürdőhőmérsékleten. A visszamaradt anyagot feloldottuk 5 t%-os sósavoldatban és kétszer kiráztuk 50—50 ml diklór-metánnal. A vizes réteget koncentrált kálium-karbonát-oldat hozzáadásával meglúgosítottuk és a felszabadult bázist felvettük diklór-metánnal, 2 g aktív szénnel kezeltük és nátrium-szulfát felett szárítottuk. Az oldószer lepárlása után visszamaradt sötét színű, olajszerű anyagot oszlopkromatográfiás eljárással tisztítottuk. 800 g 35—70 mesh-es kovasavgeélt és eluálószerként diklór-metán/metanol/etil-acetát/ciklohexán/koncentrált ammónium-hidroxid 59:7,5:25:7,5:1 térfogatarányú elegyét használtuk fel. Az előállítani kívánt anyagot tartalmazó, 132 g mennyiségű frakcióelegyet feloldottuk hígított, vizes maleinsavoldatban. A leszűrt oldatot négyszer 50—50 ml etil-acetáttal mostuk, majd telítettük szilárd kálium-karbonáttal és diklór-metánnal kimerítően extraháltuk. Az egyesített diklór-metános fázisokat nátrium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk. Ilyen módon 109 g olajszerű, részben kristályos anyag maradt vissza, amelyet kétszer átkristályosítottunk 450—450 ml acetónitrilből 2 g aktív szén felhasználása mellett. Ilyen módon 63 g mennyiségben kaptuk meg szintelen kristályok formájában a terméket, amelynek az olvadáspontja 167,5—169°C. A hozam 36%-os. Dihidrokloridjának olvadáspontja (dihidrát alakjában) bomlás közben 191—195°C.

3. példa: **11-[2-[(dietyl-amino)-metil]-1-piperidinil]-acetil]-5,11-dihidro-8-metil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on előállítás**

Ezt a vegyületet a 2. példa szerint eljárva állítottuk elő, 11-(klór-acetil)-5,11-dihidro-8-metil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onból kiindulva, 2-((dietyl-amino)-metil)-piperidinnel, acetónitrilt alkalmazva oldószerként. A kitermelés 54%-os volt, az olvadáspont — diizopropil-éterből átkristályosítva — 173—174°C.

4. példa: **11-[2-[(dietyl-amino)-metil]-1-piperidinil]-acetil]-5,11-dihidro-2-metil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on előállítás**

Ezt a vegyületet a 2. példa szerint eljárva állítottuk elő, 11-(klór-acetil)-5,11-dihidro-2-metil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onból és 2-((dietyl-amino)-metil)-piperidin-

ből kiindulva, de oldószerként acetónitrilt alkalmaztunk. A hozam az elméletileg számított mennyiség 65%-a. Az olvadáspont 184—186°C (azután, hogy diizopropil-éterből, majd acetónitrilből átkristályosítottuk, mindkét esetben aktív szén alkalmazása mellett).

Hasonló módon állítottuk elő a következő vegyületeket is:

- 5 — 11-[2-[(dietyl-amino)-metil]-1-piperidinil]-acetil]-5,11-dihidro-9-metil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, amelynek az olvadáspontja — acetónitrilből átkristályosítva — 172—174°C;
- 10 — 8-klór-11-[2-[(dietyl-amino)-metil]-1-piperidinil]-acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, amelynek az olvadáspontja — acetónitrilből aktív szén alkalmazása mellett végzett átkristályosítás után — 186—188°C;
- 15 — 11-[2-[(dietyl-amino)-metil]-1-piperidinil]-acetil]-5,11-dihidro-2,4,10-trimetil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;
- 20 — 11-[2-[(dietyl-amino)-metil]-1-piperidinil]-acetil]-5,11-dihidro-2,4,8-trimetil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, amelynek az olvadáspontja — acetónitrilből végzett átkristályosítás után — 213—215°C;
- 25 — 11-[2-[(dietyl-amino)-metil]-1-piperidinil]-acetil]-5,11-dihidro-2,8-dimetil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;
- 30 — 2,9-diklór-11-[2-[(dietyl-amino)-metil]-1-piperidinil]-acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;
- 35 — 11-[2-[(dietyl-amino)-metil]-1-piperidinil]-acetil]-5,11-dihidro-8-fluor-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;
- 40 — 11-[2-[(dietyl-amino)-metil]-1-piperidinil]-acetil]-5,11-dihidro-9-fluor-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;
- 45 — 11-[2-[(dietyl-amino)-metil]-1-piperidinil]-acetil]-5,11-dihidro-7-fluor-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;
- 50 — 8-bróm-11-[2-[(dietyl-amino)-metil]-1-piperidinil]-acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, amelynek az olvadáspontja — aktív szén alkalmazása mellett acetónitrilből végzett átkristályosítást követően — 165—167°C;
- 55 — 11-[2-[(dietyl-amino)-metil]-1-piperidinil]-acetil]-5,11-dihidro-8-etil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, amelynek az olvadáspontja — diizopropil-éterből végzett átkristályosítást követően — 141—143°C;
- 60 — (+)-9-klór-11-[2-[(dietyl-amino)-metil]-1-piperidinil]-acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;
- 65 — (—)-9-klór-11-[2-[(dietyl-amino)-metil]-1-piperidinil]-acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;
- 9-klór-11-[3-[(dietyl-amino)-metil]-1-piperidinil]-acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;
- 9-klór-5,11-dihidro-11-[3-(dimetil-amino)-metil]-1-piperidinil]-acetil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;
- 9-klór-11-[3-[(dietyl-amino)-metil]-1-piperidinil]-acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on;
- 9-klór-5,11-dihidro-11-[3-(dimetil-amino)

-1-piperidinil]-acetil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on.

5. példa: **9-klór-11-[[2-[(dietyl-amino)-metil]-1-piperidinil]-acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on előállítás**

100 ml vízmentes dioxánban szuszpendáltunk 5,6 g (0,0174 mól) 9-klór-11-(klór-acetil)-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ont, majd a kapott szuszpenzióhoz hozzáadtunk 6,0 g (0,035 mól) 2-((dietyl-amino)-metil)-piperidint és az elegyet 12 óra hosszat forraltuk visszafolyatás mellett.

A reakcióelegyet bepároltuk és a kapott maradékot ugyanúgy dolgoztuk fel, ahogy a 2. példában ismertettük. Ilyen módon 2,1 g terméket kaptunk színtelen kristályok formájában, amelyeknek az olvadáspontja — aktív szén jelenlétében acetonitrilből végzett átkristályosítás után 167,5—169°C. A kitermelés az elméletileg számított mennyiség 26%-a.

6. példa: **9-klór-11-[[2-[(dietyl-amino)-metil]-1-piperidinil]-acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on előállítás**

14,43 g (0,0632 mól) 2-((dietyl-amino)-metil)-1-piperidin-ecetsav, 2,0 g 75 t%-os parafinolajos nátrium-hidrid-diszperzió és 160 ml dimetil-formamid elegyet 50°C és 80°C közötti hőmérsékleten tartottuk mindaddig, amíg a hidrogénfejlődés be nem fejeződött. A nevezett sav keletkezett nátrium-sóához hozzátettünk 15,35 g (0,0625 mól) 9-klór-5,11-dihidro-6H-pirido-[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ont és az elegyhez hozzásepegtettünk 10 perc alatt —10°C-on 9,9 g (0,0646 mól) foszfor-oxi-kloridot. Az elegyet —10°C-on kevertettünk 4 óra hosszat 0°C-on és 20 óra hosszat szobahőmérsékleten. A reakcióelegybe belekevertünk 300 g jeget, majd a pH-értéket nátrium-hidroxiddal 9-esre állítottuk és az elegyet diklór-metánnal kimerítően kiráztuk. Az egyesített szerves fázisokat kevés jeges vízzel egyszer mostuk, nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot aktív szén alkalmazása mellett acetonitrilből átkristályosítottuk. Színtelen kristályokat kaptunk, amelyeknek az olvadáspontja 167,5—169°C. A keletkezett anyag a vékonyréteg-kromatogram, a keverékben mért olvadáspont, az infravörös spektroszkópiai vizsgálat és az ¹H-NMR-spektrum szerint teljes mértékben azonos a 2. példa szerint kapott termékkel. A kitermelés 5,1 g, amely az elméletileg számított mennyiségnek a 18%-a.

A következőkben néhány példát ismertünk arra, hogy miként lehet a találmányunk szerint előállított hatóanyagokból gyógyszerkészítményeket készíteni.

I. példa: **5 mg 9-klór-11-[[2-[(dietyl-amino)-metil]-1-piperidinil]-acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido-[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-ont tartalmazó tabletták előállítás**

Egy tablettá összetétele a következő:

— Hatóanyag: 5,0 mg
— Tejcukor: 148,0 mg

—Burgonyakeményítő: 65,0 mg
— Magnézium-sztearát: 2,0 mg
220,0 mg

Az előállítási eljárás:

Melegítés segítségével 10 t%-os nyákot készítettünk burgonyakeményítóből. Ezután összekevertük a hatóanyagot, a tejcukrot és a maradék burgonyakeményítőt és az előzőleg elkészített nyákkal együtt egy 1,5 mm-es lyukbőségű szitán keresztül granuláltuk. A granulátumot 45°C hőmérsékleten megszáritottuk, majd mégegyszer átdörzsöltük az előbbi szitán és magnézium-sztearáttal való összekeverés után tablettákat sajtoltunk belőle.

A tabletták súlya: 220 mg
A tabletták átmérője: 9 mm

II. példa: **5 mg 9-klór-11-[[2-[(dietyl-amino)-metil]-1-piperidinil]-acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-ont tartalmazó drazsék készítése**

Az I. példa szerint előállított tablettákat ismert megoldással bevonattal láttuk el, amely lényegében cukorból és talkumból állt. A kész drazsékát méhviasz segítségével poliroztuk.

Egy drazsének a tömege: 300 mg.

III. példa: **10 mg 9-klór-11-[[2-[(dietyl-amino)-metil]-1-piperidinil]-acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido-[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-ont tartalmazó ampullák készítése**

I ampulla a következő összetételű folyadékot tartalmazza:

— Hatóanyag: 10,0 mg
— Nátrium-klorid: 8,0 mg

— Desztillált víz: az egy ml-hez szükséges mennyiségben

Az előállítási eljárás:

A hatóanyagot és a nátrium-kloridot feloldottuk desztillált vízben, majd ezt követően desztillált vízzel kiegészítettük az oldatot a kívánt térfogatra.

Szterilizálás: 20 percen keresztül 120°C-on.

IV. példa: **20 mg 9-klór-11-[[2-[(dietyl-amino)-metil]-1-piperidinil]-acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-ont tartalmazó kúpok készítése**

I kúp a következő anyagokat tartalmazza:

— Hatóanyag: 20,0 mg
— Végbélkúpmassza 1 680,0 mg

(például: Witepsol W 45^{FR}) 1 700,0 mg

Előállítási eljárás:

A finoman elporított hatóanyagot szuszpendáltuk megolvasztott, majd 40°C-ra lehűtött végbélkúpmasszában. A masszát 37°C-on előhűtött végbélképfarmákba öntöttük.

A végbélkúp tömege: 1,7 g.

V. példa: **4,9-dihidro-9-klór-11-[[2-[(dietyl-amino)-metil]-1-piperidinil]-acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido-[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ont tartalmazó cseppek előállítás**

A csepegtetéses kezelésre alkalmazható oldat összetétele a következő:

— p-hidroxi-benzoészter	0,035 g
— p-hidroxi-benzoészter-propil-észter:	0,015 g
— Anizsolaj:	0,05 g
— Mentol:	0,06 g
— Tiszta etanol:	10,0 g
— Hatóanyag:	0,5 g
— Nátrium-ciklamát:	1,0 g
— Glicerin:	15,0 g
— Desztillált víz: a 100,0 ml-hez szükséges mennyiségben	

Előállítási eljárás:

A hatóanyagot és a nátrium-ciklamát feloldottuk mintegy 70 ml vízben és az oldathoz hozzáadtuk a glicerint. Feloldottuk etanolban a p-hidroxi-benzoésztert, az anizsolajat és a metanolt, majd ezt az oldatot keverés közben hozzáadtuk a vizes oldathoz. Ezt követően a kapott elegynek a térfogatát 100 ml-re egészítettük ki vízzel és kiszűrtük az oldatból a lebegő szennyezéseket.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on származékok — a képletben

R¹ 1—4 szénatomos alkilcsoport, klóratom vagy hidrogénatom;

R² hidrogénatom vagy metilcsoport;

R³ és R⁴ hidrogénatomot, fluoratomot, klóratomot, brómatomot vagy 1—4 szénatomos alkilcsoportot jelent, azzal a kikötéssel, hogy R¹, R², R³ és R⁴ csoportok közül legalább az egyik hidrogéntől eltérő jelentésű;

R⁵ és R⁶ 1—4 szénatomos alkilcsoport, Z egy kovalens kötés vagy metilén-csoport, és

A a heteroalifás gyűrűhöz 2-es vagy 3-as helyzetben kapcsolódó metilén-csoport, illetve abban az esetben, ha a 3-as helyzetben kapcsolódik egy kovalens kötés is lehet —

és savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) egy (II) általános képletű halogén-acil-származékot — R¹, R², R³ és R⁴ jelentése a tárgyi körben megadott, Hal klóratomot, brómatomot vagy jódatomot jelent — egy (III) általános képletű szekunder aminnal reagáltunk — R⁵, R⁶, A és Z jelentése a tárgyi körben megadott — közömbös oldószerben, —10°C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten, további legalább egy mól (III) általános képletű szekunder amin vagy más, savmegkötőként szolgáló bázis jelenlétében; vagy

b) egy (IV) általános képletű pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-származékot — R¹, R², R³ és R⁴ jelentése a tárgyi körben megadott — egy (V) általános képletű karbonsav-származékkal acilezünk — R⁵, R⁶, A és Z jelentése a tárgyi körben megadott, Nu nukleofug csoport vagy kilépőcsoport — közömbös oldószerben —25°C és 130°C közötti hőmérsékleten; és

az így előállított (I) általános képletű bázist kívánt esetben ezt követően sóvá alakítjuk szeretlen vagy szerves savval, illetve a kapott sóból felszabadítjuk a bázist és abból kívánt esetben szeretlen vagy szerves savval más sőt állítunk elő.

2. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás olyan (I) általános képletű szubsztituált pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onok és savaddíciós sóik előállítására, amelyek képletben

R¹ klóratom vagy metilcsoport;

R² hidrogénatom vagy metilcsoport;

R³ hidrogén- vagy klóratom vagy etilcsoport;

R⁴ hidrogénatom;

R⁵ és R⁶ metil- vagy etilcsoport;

A és Z metilén-csoport,

azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

3. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás olyan (I) általános képletű szubsztituált pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onok és savaddíciós sóik előállítására, amelyek képletben

R¹, R² és R³ hidrogénatom,

R⁴ brómatom vagy etilcsoport,

R⁵ és R⁶ metil- vagy etilcsoport,

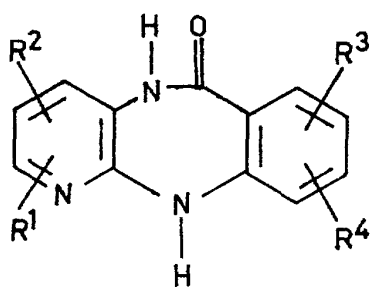
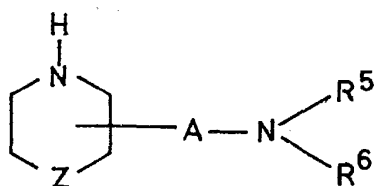
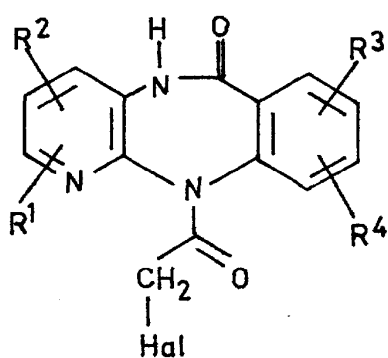
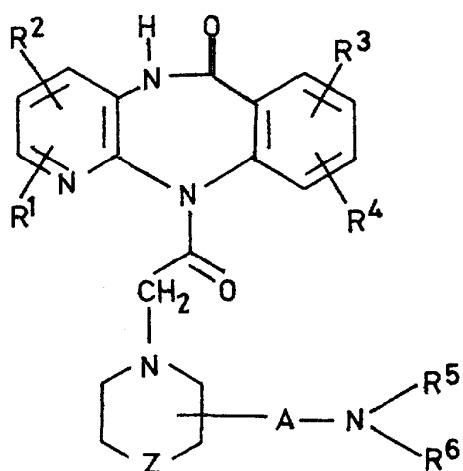
A és Z metilén-csoport,

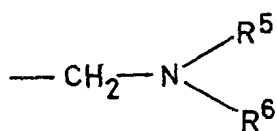
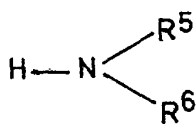
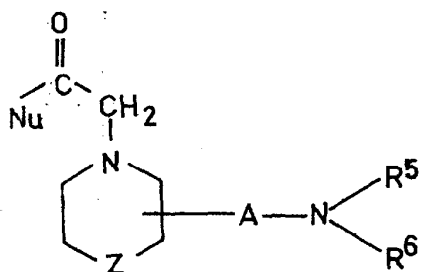
azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

4. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás 9-klór-11-[[2-[(diethyl-amino)-metil]-1-piperidinil]-acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on és savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

5. Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet — R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, A és Z az 1. igénypontban megadott — vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerinti eljárással előállított hatóanyagot a szokásos segédanyagokkal gyógyszerkészítménnyé dolgozzuk fel.

Int.Cl., C 07 D 471/04, A 61 K 31/395



Int.Cl₄ C 07 D 471/04, A 61 K 31/395

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 8116. Nyomdaipari vállalat, Ungvár