



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr _____

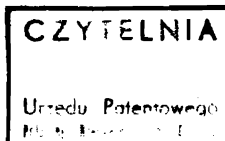
Int. Cl.³ C07D 471/04

Zgłoszono: 82 12 24 (P. 239772)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 83 10 24

Opis patentowy opublikowano: 1986 05 31



Twórcy wynalazku: Leonard Kuczyński, Jadwiga Sołoducho

Uprawniony z patentu tymczasowego: Akademia Medyczna,
Wrocław (Polska)

Sposób wytwarzania nowego 1 H,2,3,4,9-tetrahydropirydo- [2,3-e] [1,4]-diazepino-2,3,9-trionu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego 1 H,2,3,4,9-tetrahydropirydo-[2,3-e] [1,4]-diazepino-2,3,9-trionu o wzorze 1. Związek wytworzony sposobem według wynalazku stanowi produkt wyjściowy do wytwarzania jego nowych pochodnych, które w badaniach farmakologicznych wykazują własności hipotensyjne.

Według wynalazku sposób wytwarzania nowego 1 H,2,3,4,9-tetrahydropirydo-[2,3-e] [1,4]-diazepino-2,3,9-trionu o wzorze 1 polega na tym, że na 2-aminonikotynoamid działa się nadmiarem chlorku oksalilu w temperaturze 403–413 K.

Na podstawie stanu techniki nie można było z góry przewidzieć, że uzyska się reakcję pomiędzy reagentami użytymi w sposobie według wynalazku, prowadzącą do wytworzenia w dalszej reakcji nowych: 1-morfolinometylo-2,3,4,9-tetrahydropirydo-[2,3-e] [1,4]-diazepino-2,3,9-trionu o wzorze 2 i 1-piperydynometylo-2,3,4,9-tetrahydropirydo-[2,3-e] [1,4]-diazepino-2,3,9-trionu o wzorze 3, charakteryzujących się działaniem hipotensyjnym przy znikomej toksyczności. Poddając wytworzony związek o wzorze 1 działaniu nadamiru morfoliny i formaliny otrzymuje się związek o wzorze 2, który w badaniach na zwierzętach doświadczalnych przy dawce 50 mg/kg wykazuje działanie hipotensyjne, powodujące długotrwałe obniżenie się ciśnienia tętniczego. Natomiast poddając związek o wzorze 1 działaniu nadmiaru piperydyny i formaliny otrzymuje się związek o wzorze 3, który w badaniach na zwierzętach doświadczalnych również przy dawce 50 mg/kg wykazuje działanie hipotensyjne. Toksyczność ostra związku 2 oznaczona w teście przy pomocy tak zwanej approximate lethal dose u szczurów wynosi 400 mg/kg, natomiast związku o wzorze 3 wynosi 300 mg/kg.

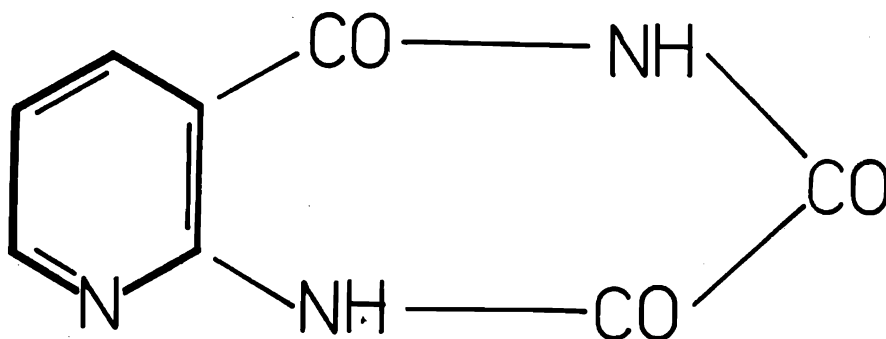
Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w przykładzie wykonania.

Przykład. Mieszaninę 10 g (0,072 mola) 2-aminonikotynoamidu ogrzewa się z 10, 15 g (0,08 mola) chlorku oksalilu w 100 ml ksyleny w temperaturze 413 K w czasie 4 godzin, następnie oddestylowuje się nadmiar ksyleny, ochładza, odfiltrowuje osad i przemywa acetonem, po czym przekrystalizowuje z metanolu. Otrzymuje się 11,09 g, co stanowi 79,8% wydajności teoretycznej, 1 H,2,3,4,9-tetrahydropirydo-[2,3-e] [1,4]-diazepino-2,3,9-trionu. Związek ten jest białą krystal-

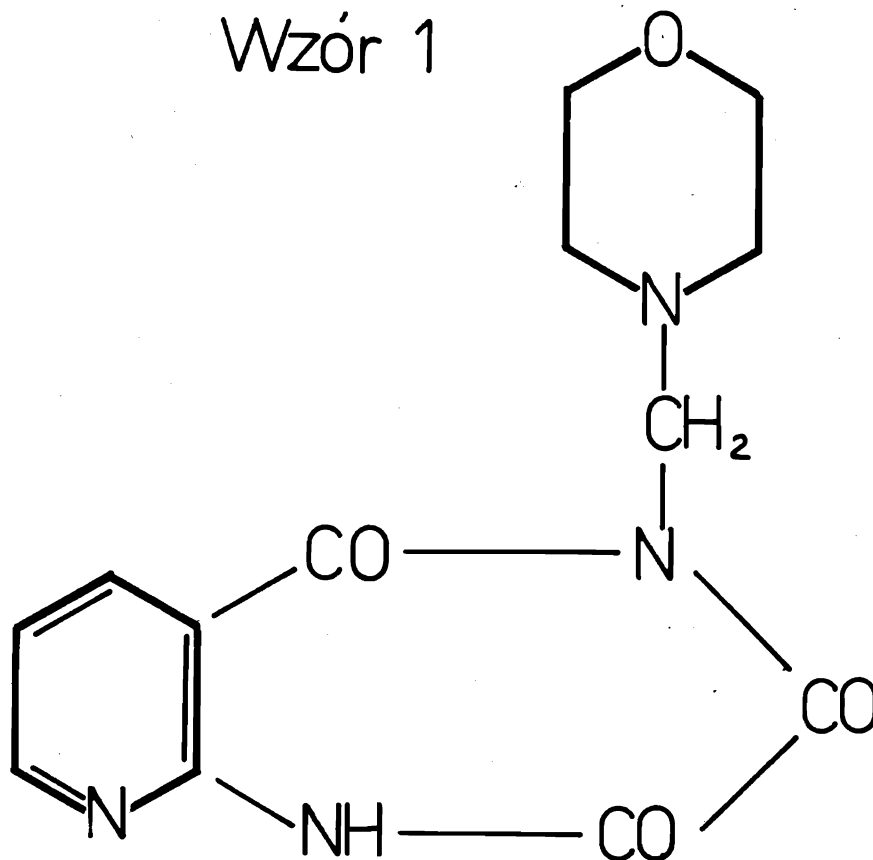
czną substancją o temperaturze topnienia 423–426 K rozpuszczalną w metanolu, etanolu, dimetylosulfotlenku, tetrahydrofuranie, zaś nierozpuszczalną w wodzie, acetonie, eterze etylowym i naftowym, która nie podlega zmianom pod wpływem powietrza i światła.

Zastrzeżenie patentowe

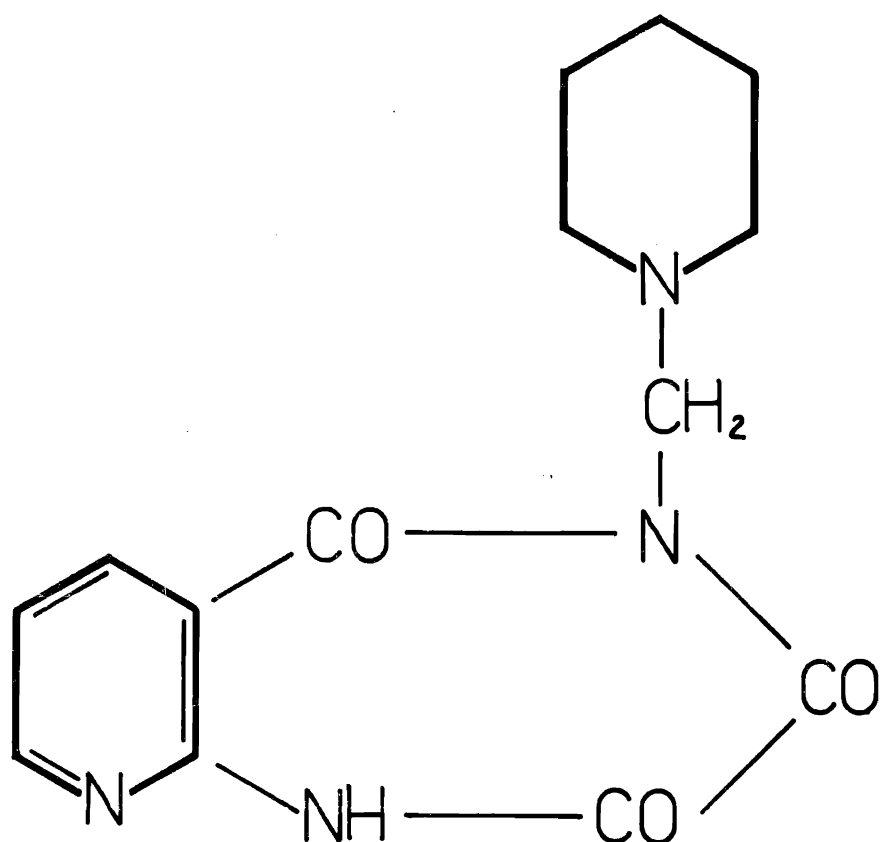
Sposób wytwarzania nowego 1H,2,3,4,9-tetrahydropirydo-[2,3-e] [1,4]-diazepino-2,3,9-trionu o wzorze 1, **znamienny tym**, że na 2-aminonikotynoamid działa się nadmiarem chlorku oksalilu w temperaturze 403–413 K.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3