



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) № 158623

(51) Int. cl. C 07 D 401/06, 451/02

(21) Patentsøknad nr. 830386
(22) Inngivelsesdag 04.02.83
(24) Löpedag 04.02.83
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver
DR. KARL THOMAE G.M.B.H.,
Birkendorfer Strasse 65,
Postfach 720,
D-7950 Biberach/Riss,
BRD.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreferingsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 08.08.83
(44) Utlegningsdag 04.07.88

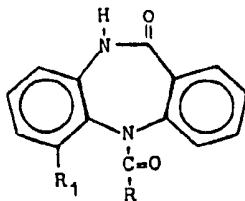
(72) Oppfinner GÜNTER TRUMMLITZ, Warthausen,
WOLFHARD ENGEL, Biberach,
WOLFGANG EBERLEIN, Biberach,
GÜNTHER SCHMIDT, Biberach, BRD.
RUDOLF HAMMER, Milano,
PIERO DEL SOLDATO, Monza, Italia.

(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 06.02.82, DE, nr. P 32 04 157.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV
TERAPEUTISK AKTIVE DIBENZODIAZEPINON-
DERIVATER.

(57) Sammendrag Nye terapeutisk aktive substituerte dibenzodiazepinon-
derivater med den generelle formel



(I)

hvor

R₁ betyr et hydrogen- eller kloratom, og

R betyr en (1-metyl-4-piperidinyl)metyl-, (1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridinyl)metyl-, 1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridinyl-, (1-metyl-4-piperidinyliden)metyl-, (2,3-dehydro-8-metyl-8-aza-bicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-metyl-, (8-metyl-8-aza-bicyklo[3,2,1]okt-3-yliden)-metyl- eller en endo- eller ekso-(8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-metyl-gruppe, som hver eventuelt er substituert med en eller to ytterligere metylgrupper i den heterocykliske ring,

og syreaddisjonssalter derav med uorganiske eller organiske syrer.

Forbindelsene med formel I er i besittelse av antiulcerogene og mavesyresekresjonshemmende virkninger uten de bivirkninger som ellers opptrer ved anticholinergt virkende stoffer, så som tørrhet i munnen og mydriasis.

Frestilling av forbindelsene er beskrevet.

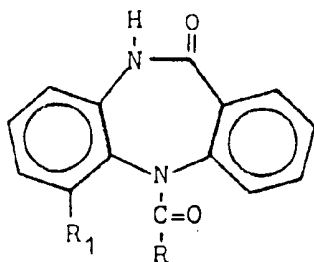
(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) alment tilgjengelig patentsøknad nr. 812529.

Denne oppfinnelse angår fremstilling av nye substituerte dibenzodiazepinoner som anvendes som aktive bestanddeler i legemidler.

I tysk off.skrift DE-OS 1 795 176 beskrives bestemte dibenzodiazepinoner med en ulcus-hemmende og sekresjonshemmende virkning. Fra US-patent US-PS 3.953.430 er det kjent substituerte dibenzodiazepiner med antidepressiv og analgetisk virkning.

Det er nu funnet dibenzodiazepinoner med spesielle aminoacyl-rester som oppviser interessante og overlegne farmakologiske virkninger sammenlignet med de ovennevnte forbindelser.

Ifølge oppfinnelsen fremstilles substituerte dibenzodiazepinon-derivater med den generelle formel I



(I)

hvor R_1 betyr et hydrogen- eller kloratom, og R betyr en - i den heterocykliske seksring eventuelt med en eller to ytterligere metylgrupper substituert - (1-metyl-4-piperidiny1)metyl-, (1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridiny1)metyl-, 1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridiny1-, (1-metyl-4-piperidiny1iden)metyl-, (2,3-dehydro-8-metyl-8-aza-bicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-metyl-, (8-metyl-8-aza-bicyklo[3,2,1]okt-3-yliden)-metyl- eller endo- eller ekso-(8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-metyl-rest, og syreaddisjonssalter derav.

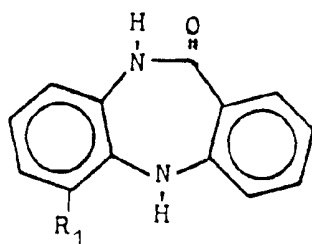
Forbindelsene med den generelle formel I kan efter omsetning med uorganiske eller organiske syrer også foreligge i form av sine fysiologisk forlikelige salter. Egnede syrer for dette formål er for eksempel saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, fosforsyre, vinsyre, fumarsyre, citronsyre, maleinsyre, ravsyre, glukonsyre, eplesyre, p-toluensulfonsyre, metansulfonsyre eller amidosulfonsyre.

De substituerte dibenzodiazepinon-derivater med den generelle formel I og deres syreaddisjonssalter er i besittelse av verdifulle egenskaper som gjør dem økonomisk verdifulle, særlig kjennetegnes de ved en utmerket mave- og tarm-beskyttende virkning hos varmblodige dyr, de hemmer f.eks. dannelsen av byller i maven. Videre oppviser de, på grunn av en lav toksisitet og mangel på vesentlige bivirkninger, en gunstig terapeutisk bredde.

Den utmerkede virkning av de substituerte dibenzodiazepinoner med den generelle formel I og deres farmakologisk, dvs. biologisk forlikelige syreaddisjonssalter muliggjør deres anvendelse i human- og også i veterinærmedisinen, hvor de anvendes for behandling og forebyggelse av sykdommer som skyldes lidelser i maven eller tarmen. For eksempel kan akutt og kronisk mavesår og tolvfingertarmsår, gastritt og hyperacide maver hos mennesker og dyr behandles med forbindelsene.

Ifølge oppfinnelsen fremstilles de substituerte dibenzodiazepinoner med den generelle formel I og deres syreaddisjonssalter som følger:

- a) Alle forbindelser med den generelle formel I kan fremstilles ved at dibenzodiazepinoner med den generelle formel II



(II)

hvor

R_1 har den ovenfor angitte betydning, acyleres med syrederivater med den generelle formel III



hvor R har den ovenfor angitte betydning, og Z betyr en nukleofug gruppe resp. avgangsgruppe.

Omsetningen av forbindelsene med den generelle formel II med syrederivatene med den generelle formel III skjer på i og for seg kjent måte. Avgangsgruppen Z er en gruppe som sammen med karbonylgruppen som den er bundet til, danner et reaktivt karboksylsyre-derivat. Som reaktive karboksylsyre-derivater kan for eksempel nevnes syrehalogenider, -estere, -anhydrider eller blandede -anhydrider, som dannes av salter av den tilsvarende syre ($Z=OH$) og syreklorider så som fosforoksydklorid, difosforsyretetraklorid eller klormaurisyreester, eller de ved omsetningen av III ($Z=OH$) med N-alkyl-2-halogenpyridiniumsalter dannede N-alkyl-2-acyloksypyridiniumsalter.

Fortrinnsvis anvendes omsetning med de blandede anhydrider av sterke mineralsyrer, særlig diklorfosforsyre. Omsetningen utføres eventuelt i nærvær av et syrebindende middel (protonakseptor). Som egnede protonakseptorer kan for eksempel nevnes alkalimetallkarbonater eller -hydrogenkarbonater så som natriumkarbonat eller kaliumhydrogenkarbonat; tertiære, organiske aminer så som pyridin, trietylamin, etyldiisopropylamin, 4-dimetylaminopyridin; eller natriumhydrid. Omsetningen utføres ved temperaturer mellom -25 og $130^{\circ}C$ i et inert oppløsningsmiddel.

Som inerte oppløsningsmidler kan for eksempel nevnes klorerte, alifatiske hydrokarboner så som metylenklorid, 1,2-diklorethan; åpenkjedete eller cycliske etere så som dietyleter, tetrahydrofuran eller 1,4-dioksan; aromatiske hydrokarboner så som benzen, toluen, xylen eller o-diklorbenzen; polare aprotiske oppløsningsmidler så som acetonitril, dimetylformamid eller heksametyl-fosforsyretriamid; eller blandinger derav. Reaksjonstiden utgjør alt etter mengden og arten av det anvendte acyleringsmiddel med den generelle formel III, mellom 15 minutter og 80 timer. Det er ikke nødvendig å fremstille forbindelsene med den generelle formel III i ren form, og de kan fremstilles i reaksjonsblandingen in situ på kjent måte.

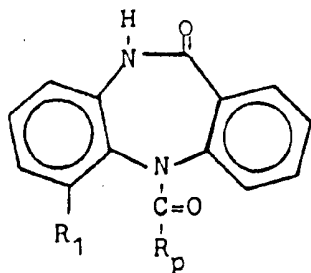
b) Slike forbindelser med den generelle formel I hvor R betyr en i den heterocycliske seksring eventuelt med en eller to ytterligere metylgrupper substituert (1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridinyl)metyl- eller 1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridinyl-rest, kan også fremstilles ved at et dibenzodiazepinon med den generelle formel II omsettes med acyleringsmidler med den generelle formel IV



hvor Z har de ovenfor for formel III angitte betydninger, og R_p betyr en eventuelt metyl- eller dimetylsubstituert 4-pyridinyl- eller (4-pyridinyl)metyl-rest.

Acyleringen kan utføres under de ved a) angitte betydninger, men det foretrekkes å foreta omsetningen i kokende dioksan i nærvær av pyridin, 4-dimetylamino-pyridin eller trietylamin.

De således oppnådde mellomprodukter med den generelle formel V



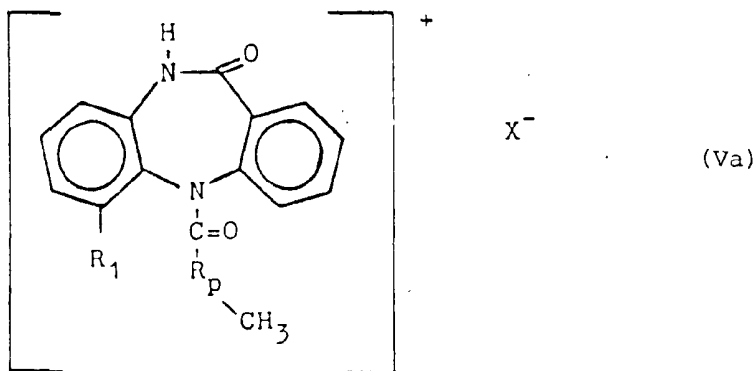
(V)

hvor

R_1 og R_p har de ovenfor angitte betydninger, metyleres derefter med metyleringsmidler med den generelle formel VI



hvor X betyr syreresten av sterke oksygensyrer, for eksempel av svovelsyre, metylsvovelsyre, fluorsulfonsyre, trifluormetansulfonsyre, metansulfonsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, p-brombensensulfonsyre, fosforsyre eller også halogenid, fortrinnsvis klorid, bromid, jodid, til pyridiniumsalter med den generelle formel Va



hvor R_1 , R_p og X har de ovenfor angitte betydninger. Metyleringen foretas i inerte oppløsningsmidler, f.eks. klorerte, alifatiske hydrokarboner så som metylenklorid, 1,2-dikloretan, åpenkjedete eller cycliske etere så som dietyleter eller tetrahydrofuran, aromatiske hydrokarboner så som benzen, toluen, xylen eller diklorbenzen, fortrinnsvis i dioksan, acetonitril eller dimetylformamid, og ved temperaturer mellom -20 og $+130^{\circ}C$, fortrinnsvis fra $+30$ til $100^{\circ}C$.

Påfølgende reduksjon av pyridiniumsaltene Va med natrium- eller kaliumtetrahydridoborat eller natrium- eller kaliumalkoksy-, dialkoksy- eller trialkoksyborhydrid i protiske oppløsningsmidler, for eksempel i vann, metanol, etanol, 2-propanol eller i blandinger derav ved temperaturer mellom -40 og $+50^{\circ}C$, fortrinnsvis ved -5 til $+10^{\circ}C$, fører til de ønskede dibenzodiazepinoner med den generelle formel I hvor R_1 har de innledningsvis angitte betydninger, og R betyr en (1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridinyl)metyl- eller 1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-

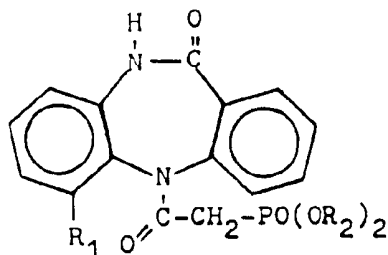
158623

6

4-pyridinyl-rest.

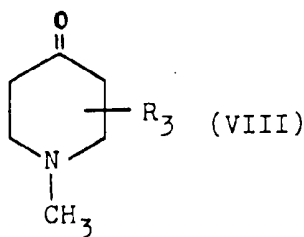
Fremgangsmåten for fremstilling av de farmakologisk aktive dibenzodiazepinoner med den generelle formel I kjennetegnes også ved at dibenzodiazepinoner med den generelle formel II acyleres med forbindelser med den generelle formel III eller omsettes med pyridinalkansyre-derivater med den generelle formel IV, hvorefter reaksjonsproduktet metyleres og reduseres med borhydrid eller alkoksylborhydrid, og den erholdte base overføres deretter eventuelt til et farmakologisk forlikelig syreaddisjonssalt eller et erholdt syreaddisjonssalt overføres til den frie base eller et farmakologisk forlikelig syreaddisjonssalt.

c) Forbindelser med den generelle formel I hvor R betyr en i den heterocykliske seksring eventuelt med en eller to ytterligere metylgrupper substituert (1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridinyl)-metyl-, (1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-piperidinyliden)-metyl-, (2,3-dehydro-8-metyl-8-aza-bicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-metyl- eller (8-metyl-8-aza-bicyklo[3,2,1]okt-3-yliden)-metyl-rest, kan også fremstilles ved at et 5-dialkylfosfonoacetyl-dibenzodiazepinon med den generelle formel VII

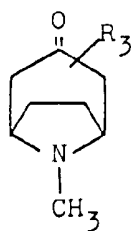


(VII)

hvor R_1 er som ovenfor angitt og R_2 betyr en alkylgruppe med 1 til 10 karbonatomer, fortrinnsvis en etylgruppe, omsettes med et piperidinon resp. et tropinon med den generelle formel VIII resp. IX,



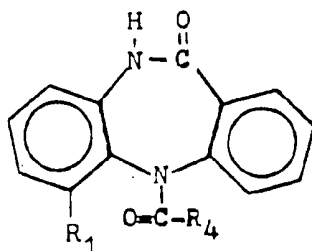
(VIII)



(IX)

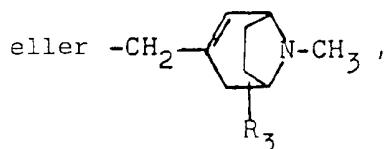
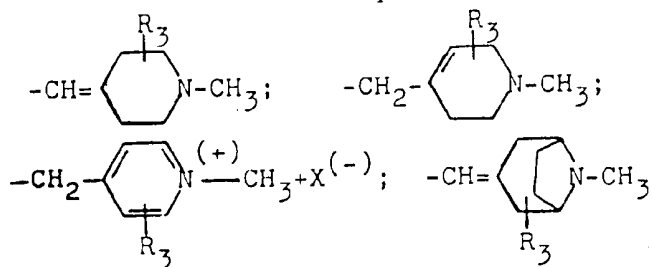
hvor R_3 betyr et hydrogenatom eller en metylgruppe, i nærvær av et alkalihydrid eller et alkalialkoholat (f.eks. kalium-tert.-butylat) i et oppløsningsmiddel ved temperaturer fra 20°C til reaksjonsblandingens kokepunkt. Som oppløsningsmidler anvendes etere, så som dietyleter, diisopropyleter, men fortrinnsvis tetrahydrofuran. Det dannes vanligvis blandinger, f.eks. ved anvendelse av tropinon ved siden av en forbindelse med formel I hvor R betyr en (8-metyl-8-aza-bicyklo[3,2,1]okt-3-yliden)-metyl-rest, også en forbindelse med formel I hvor R betyr en (2,3-dehydro-8-metyl-8-aza-bicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-metyl-rest. Slike blandinger kan i de fleste tilfeller lett separeres i sine enkelte komponenter, f.eks. ved kolonnekromatografi.

d) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel I hvor R betyr en i den heterocykliske seksring eventuelt med 1 eller 2 ytterligere metylgrupper substituert (1-metyl-4-piperidiny)metyl- eller en endo- eller ekso-(8-metyl-8-aza-bicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-metyl-rest, kan man også hydrogenere katalytisk et dibenzodiazepinon med den generelle formel X



(X)

hvor R_1 er som ovenfor angitt, og R_4 betyr de følgende grupper

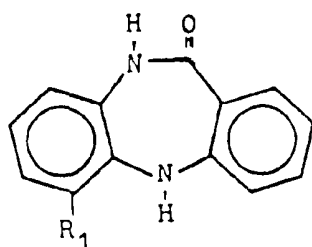


158623

8

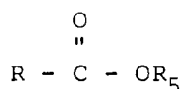
hvor R_3 i disse grupper betyr et hydrogenatom eller en metylgruppe, og 'X' betyr et halogenatom, fortrinnsvis et klor- eller bromatom. Hydrogeneringen kan for eksempel foretas med platinadioksyd som katalysator ved et trykk mellom 1 og 50 bar, fordelaktig ved 2-10 bar og ved temperaturer mellom -20 og $+100^{\circ}\text{C}$, fordelaktig ved romtemperatur. Istedenfor platinadioksyd kan også findelt palladium på kull eller også Raney-nikkel eller Raney-kobolt anvendes. Produktet som skal hydrogeneres, oppløses vanligvis på forhånd, f.eks. i en alkohol så som etanol.

e) Samtlige forbindelser med den generelle formel I kan fremstilles fra et dibenzodiazepinon med den generelle formel II



(II)

hvor R_1 er som ovenfor angitt, ved at denne forbindelse først med et litiumalkyl eller litiumaryl overføres til sitt dilitiumsalt, og sistnevnte omsettes med en ester med den generelle formel XII



(XII)

hvor R har de innledningsvis angitte betydninger, og R_5 betyr en alkylrest med 1 til 10 karbonatomer, fortrinnsvis 1 til 6 karbonatomer, eller en aralkylrest med 7 til 13 karbonatomer, for eksempel en fenylmetyl-, fenyletyl- eller fenylpropylrest.

Overføringen av dibenzodiazepinon-derivatet til dilitiumsaltet foretas særlig med n-butyllitium, n-butyllitium i nærvær av tetrametyletylendiamin, tertiært butyllitium, litiumdiisopropylamid eller litiumdicykloheksylamid eller med litiumarylforbindelser så som litiumfenyl. Overføringen til litiumsaltet og den videre omsetning med en forbindelse med den generelle formel XII foretas i et organisk oppløsningsmiddel ved temperaturer mellom -60 og 0°C , fortrinnsvis ved -10°C . Som organiske

oppløsningsmidler anvendes slike som er anvendelige for omsetninger med litiumalkyl- eller -aryl-forbindelser; særlig fordelaktig er anvendelse av tetrahydrofuran eller etere så som dietyleter, alifatiske hydrokarboner så som heksan, eller blandinger derav, eventuelt også i nærvær av heksametylfosforamid som medoppløsningsmiddel. Kort tid efter tilsetning av litiumalkyl eller -aryl tilsettes den støkiometriske mengde eller et lite overskudd av esteren med formel XII, og reaksjonsblandingen får langsomt, f.eks. i løpet av 2 timer, komme til romtemperatur. Isoleringen av reaksjonsproduktet skjer ved i og for seg vanlige metoder.

En del av de nye dibenzodiazepinon-derivater med den generelle formel I inneholder ett eller to asymmetriske karbonatomer i resten R. Disse forbindelser kan således opptre i to diastereomere cis- og trans-former og likeledes som enantiomere (+)- og (-)-former. Oppfinnelsen omfatter fremstilling av de enkelte isomerer og også deres blandinger.

Separeringen av de enkelte diastereomerer foretas på grunn av de forskjellige fysikalsk-kjemiske egenskaper, f.eks. ved fraksjonert omkrystallisering fra egnede oppløsningsmidler eller ved kromatografiske metoder. Likeledes oppnås bare én diastereomer når den ovenfor beskrevne syntese a) foretas med bare én diastereomer med den generelle formel III.

Spaltningen av eventuelle racemater av forbindelsene med den generelle formel I kan foretas ved kjente metoder, f.eks. under anvendelse av en optisk aktiv syre så som (+)- eller (-)-vinsyre, eller et derivat derav, så som (+)- eller (-)-diacetylvinsyre, (+)- eller (-)-monometyltartrat eller (+)-kamfersulfonsyre.

Ved en vanlig fremgangsmåte for isomer-separering omsettes racematet av en forbindelse med den generelle formel I med en av de ovenfor angitte optisk aktive syrer i ekvimolar mengde i et oppløsningsmiddel, og de oppnådde krystallinske, optisk aktive salter separeres under utnyttelse av deres forskjellige oppløselighet. Denne omsetning kan utføres i en hvilken som helst type oppløsningsmiddel, så lenge dette oppviser en tilstrekkelig forskjell med hensyn til saltenes oppløselighet. Fortrinnsvis anvendes metanol, etanol eller blandinger derav, for eksempel i volumforhold 50:50. Således oppløses ethvert av

de optisk aktive salter i vann, nøytraliseres, og den tilsvarende frie forbindelse oppnås i (+)- eller (-)-form.

Likeledes oppnås bare én enantiomer også når man foretar den ovenfor beskrevne syntese a) med bare én enantiomer med den generelle formel III.

De som utgangsmaterialer anvendte 5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-oner med den generelle formel II er kjent fra litteraturen (f.eks. F. Hunziker o.a., *Arzneim. Forsch.* 13, 324 [1963]).

Forbindelser med den generelle formel III og IV er kjent eller kan fremstilles ved fremgangsmåter analoge med kjente metoder. Ved omsetning av 4-hydroksy-1-metyl-4-piperidineddiksyre-natriumsalt med tionylklorid får man for eksempel en blanding av 1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridineddiksyreklorid og (1-metyl-4-piperidinylden)acetylklorid, som uten separering kan omsettes ved fremgangsmåte a) med et dibenzodiazepinon med den generelle formel II til en blanding av de ønskede forbindelser med formel I hvor R betyr en (1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridinyl)metyl- og (1-metyl-4-piperidinylden)metyl-rest. Denne blanding av dobbeltbindingsisomerer kan derefter eventuelt ved vanlige metoder, for eksempel ved fraksjonert krystallisasjon, kolonnekromatografi eller høytrykksvæskeskromatografi, separeres i sine bestanddeler.

Videre får man tropan-3 α -eddiksyre og tropan-3 β -eddiksyre fri for andre isomerer i henhold til W. Schneider o.a., *Arch. Pharm.* 308, 365-375 (1975) resp. Ch.L. Zirkle o.a., *J. Org. Chem.* 27, 1279-1285 (1962). Som reaktive syrederivater av disse forbindelser kan nevnes syrekloridene, som man på vanlig måte kan fremstille fra de nevnte karboksylsyrer ved overføring til kaliumsaltet og påfølgende behandling med renset tionylklorid.

Eventuelt metyl- eller dimetylsubstituerte 4-pyridineddiksyre eller isonikotinsyrer kan kjøpes eller kan syntetiseres analogt med en resp. ved en Arndt-Eistert-reaksjon over de av D. Jerchel o.a., *Liebigs Ann. Chem.* 613, 153-170 (1958) resp. av R. Lukes o.a., *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* 23, 1083-1089 (1958); 27, 2220-2222 (1962) beskrevne substituerte isonikotinsyrer. Som reaktive syrederivater kommer for eksempel i betraktning syreklorid-hydrokloridene, som kan fremstilles analogt med H. Leditschke, *Arch. Pharm.* 295, 328 (1962).

Som nevnt ovenfor, oppviser de nye forbindelser med den generelle formel I verdifulle farmakologiske egenskaper; særlig har de antiulcerogene og mavesyre-sekresjonshemmende virkninger, så vel som gunstige virkninger på forskjellige andre lidelser i mave-tarmkanalen, Colon irritabile.

Et gunstig forhold mellom antiulcerogene og antisekretoriske virkninger på den ene side og de uønskede virkninger som særlig opptrer for terapeutika med anticholinerge virkningskomponenter, på pupillstørrelsen og tåre- og spyttsekresjonen på den annen side, er av særlig betydning for den terapeutiske anvendelse av forbindelsene. De følgende forsøk viser at de nye forbindelser oppviser overraskende gunstige forhold i denne henseende.

Undersøkelse av selektiviteten av den antimuskariniske virkning

Mål:

Oksotremorin, en spesifikk agonist for muskariniske reseptorer, fremkaller hos rotter lesjoner på maveslimhinnen og øker spyttsekresjonen. Denne forsøksmodell ble valgt for å kunne påvise en selektiv virkning av en antimuskarinisk forbindelse på maven.

Metodikk

Det ble anvendt 10 albino-hunnrotter (stamme Crl:COBS-CD (SD) BR) pr. behandlingsgruppe med en kroppsvekt på 120 til 150 g, som ved fri tilgang på drikkevann var uten næring i 24 timer før forsøkets begynnelse.

For å finne den muskariniske virkning av oksotremorin på hvert av de undersøkte symptomer ved forhåndsforsøk, ble det med minst tre doser i hvert tilfelle for hvert symptom oppnådd en dose-virkningskurve.

Ved undersøkelse av antimuskariniske forbindelser valgte man den oksotremorin-dose som ved forhåndsforsøkene hadde utløst det aktuelle symptom hos 90 til 100% av dyrene.

Maveslimhinne-lesjoner:	0,62 mg/kg i.v.
Spyttsekresjon:	0,083 mg/kg i.v.

Hver antimuskariniske forbindelse ble administrert intravenøst i trinnvis jevnt synkende doseringer i 15 minutter før oksotremorin-administreringen. Kontrollgruppene fikk istedenfor prøveforbindelsen oppløsnings- og suspensjonsmidlet i tilsvarende mengde.

Umiddelbart etter oksotremorin-administreringen ble dyrene observert i et glassbur i 15 minutter.

Undersøkelse av innvirkningen på den oksotremorin-fremkalte spyttsekresjon ble gjennomført blindt, dvs. undersøkerne visste ikke hvordan dyrene var forhånds-behandlet. Resultatene ble uttrykt som prosentvis hemning av oksotremorin-virkningen (prosentandel av dyrene uten det aktuelle symptom). ED_{50} -verdier ble bestemt ved metoden ifølge LITCHFIELD og WILCOXON (J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99, 1949).

Virkningen på slimhinne-skadene i maven ble bedømt som følger:

Maveslimhinne-lesjoner ble oppnådd ved intravenøs injeksjon av 0,62 mg/kg oksotremorin i 30 minutter etter oral administrering av 1 mg/kg neostigmin (cholinesterase-hemmer). 60 minutter etter neostigmin-administreringen ble dyrene avlivet, mavene ble tatt ut, åpnet, og tilstedeværelse av slimhinne-lesjoner ble undersøkt. Den beskyttende virkning av prøveforbindelsene ble uttrykt som prosentvis hemning (prosentandel av dyrene uten lesjoner). ED_{50} - resp. ED_{70} -verdier ble bestemt ved metoden ifølge LITCHFIELD og WILCOXON (s.o.).

Mydriasis

Virkningen av prøveforbindelsene på pupillstørrelsen hos rotter ble undersøkt som følger:

Forbindelsene ble administrert intravenøst til grupper på hver 10 dyr i minst 3 jevnt trinnvis reduserte doseringer. Pupillstørrelsen ble derefter iaktatt i 10 minutter med hensyn til eventuelle forandringer (opptreden av mydriasis eller miosis), og da igjen blindt, dvs. undersøkerne kjente ikke til forhånds-behandlingen av dyrene. Man bestemte den prosentandel av forsøksdyrene som mydriasis opptrådte hos. ED_{50} -verdien ble igjen bestemt ifølge LITCHFIELD og WILCOXON (s.o.).

2. Bindingsstudier på muskariniske reseptorer:

Bestemmelse av IC_{50} -verdien

Som forråd for organer ble anvendt Sprague-Dawley-hannrotter med kroppsvekt 180-220 g. Etter at hjerte, mave og storchjernebark var tatt ut, ble alle videre skritt foretatt i iskald Hepes-HCl-buffer (pH 7,4; 100 mmolar NaCl, 10 mmolar $MgCl_2$). Den glatte muskulatur i mave-fundus ble frigjort fra mave-

slimhinnen og forhånds-homogenisert. Hele hjertet ble kuttet opp med en kniv. Alle organer ble derefter homogenisert i et kar.

For bindingsundersøkelsen ble organ-homogenatene fortynnet på følgende måte:

Glatt muskulatur fra mavefundus	1:100
Samlet hjerte	1:250
Storhjernebark	1:3000

Inkubasjonen av organhomogenatene ble foretatt ved en bestemt konsentrasjon av radioligandene og en konsentrasjonsrekke av ikke-radioaktive prøveforbindelser i Eppendorf-sentrifugerør ved 30°C. Inkubasjonens varighet var 45 minutter. Som radioligand ble anvendt 0,3 n molar ^3H -N-metylskopolamin (^3H -NMS). Etter avsluttet inkubasjon ved sentrifugering ved 14 000 g ble radioaktiviteten i den oppnådde pellet bestemt. Den representerer summen av spesifikk og ikke-spesifikk binding av ^3H -NMS. Andelen av uspesifikk binding ble definert som enhver radioaktivitet som ble bundet i nærvær av 1 μ molar chinuklidinylbenzilat. Prøvene ble i hvert tilfelle foretatt fire ganger. IC_{50} -verdiene av de ikke-merkede prøveforbindelser ble bestemt grafisk. De representerer den konsentrasjon av prøveforbindelsen, ved hvilken den spesifikke binding av ^3H -NMS til de muskariniske reseptorer i de forskjellige organer ble hemmet med 50%.

I henhold til det ovenstående ble som eksempler følgende forbindelser undersøkt:

A = 5,10-dihydro-5-[(1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridinyl)-karbonyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

B = 6-klor-5,10-dihydro-5-[(1-metyl-4-piperidinyl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

C = endo-5,10-dihydro-5-[(8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

og sammenlignet med forbindelsen i eks. 1 i norsk patentansøkning 81.2529:

D = 5,10-dihydro-5-[3-(pyrrolidino)propionyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on-hydroklorid.

158623

Resultater:

Forbindelse	Reseptor-bindings-prøve IC ₅₀ [nmol l ⁻¹]			Oksotremorin-undersøkelse [µg/kg] i.v.				Mydriasis ED ₅₀ [µg/kg] i.v.
	Cortex	Glatt muskel fra mavefundus	Hjerte	Antiulcerogen ED ₅₀	Anticancerogen virkning ED ₇₀	Sekresjons- hemning ED ₅₀		
A	30	100	250	3,1	6,5	80		36,6
B	28	170	200	4,4	8,4	230		138
C	15	200	55	1,1	3,8	105		54
D	7	25	20	9,5		7,1		9,5

14

Som en sammenligning mellom forbindelsen D fremstilt ifølge ansøknings 81.2529 og forbindelsene A til C fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse viser, er forbindelsene A til C 2 til 9 ganger mer aktive med hensyn til antiulcerogen virkning. Dessuten er de uønskede bivirkninger hos forbindelsen D mindre sterkt utpreget, således viser denne en sekresjons-hemming som er 8 til 23 ganger sterkere, og også dens mydriasis-verdi er forstørret med en faktor fra 4 til ca. 15 ganger (f.eks. ED_{50} 9,5 $\mu\text{g/kg}$ for D sammenlignet med 138 $\mu\text{g/kg}$ for B).

Forbindelsene A til C skiller seg bedre mellom muscarine reseptorer i forskjellige vev enn forbindelsen D. Dette viser kvotientene for mavefundus til cortex resp. hjerte til cortex. For D ligger disse kvotienter på 3, mens de for A til C ligger mellom 3,5 og 14.

Det fremgår av det ovenstående at forbindelsene A til C er klart overlegne i forhold til forbindelsen D med hensyn til sin uønskede antiulcerogene virkning, sine uønskede bivirkninger og sin selektivitet overfor muscarine reseptorer.

Resultatene i den ovenstående tabell beviser at de nye forbindelser generelt har en høy affinitet til muskariniske reseptorer. Dessuten kan man av de angitte data slutte seg til at de nye forbindelser med den generelle formel I skjelner mellom muskariniske reseptorer i forskjellige vev. Dette følger av de betraktelig lavere IC_{50} -verdier ved undersøkelse av preparater fra storhjernebarken sammenlignet med slike fra den glatte muskulatur fra mave og hjerte.

Av de farmakologiske data i den ovenstående tabell fremgår det - helt i overensstemmelse med reseptor-bindingsstudiene - at dannelsen av oksotremorin-fremkalte maveslimhinne-lesjoner hemmes av de nye forbindelser allerede ved doseringer hvor det ikke iakttas noen reduksjon av spyttsekresjonen og ingen mydriasis.

De følgende eksempler tjener til å illustrere oppfinnelsen ytterligere. "S." betyr smeltepunkt, "D." betyr dekomponering.

Eksempel 1

5,10-dihydro-5-[(1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridinyl)-acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

Under utvendig avkjøling og under opprettholdelse av en reaksjonstemperatur på $+15^{\circ}C$ ble til en suspensjon av 14,0 g (0,072 mol) 1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridineddiksyre-kaliumsalt i 150 ml vannfri kloroform dråpevis satt 5,8 ml (0,081 mol) tionylklorid, oppløst i 20 ml kloroform. Man efterrørte i 20 minutter, inndampet blandingen i vakuum til tørrhet og innførte den gjenværende rest i en oppslemning av 8,4 g (0,04 mol) 5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on i en oppløsningsmiddelblanding av 300 ml absolutt dioksan og 20 ml vannfri pyridin. Under kraftig omrøring ble blandingen oppvarmet i 2 timer til $80^{\circ}C$. Efter avkjøling ble den filtrert, og filterresiduet ble opptatt i vann. Med fast natriumkarbonat ble blandingen gjort alkalisk, og den vandige fase ble ekstrahert uttømmende med kloroform. De samlede kloroformuttrekk ble tørret og befridd for oppløsningsmiddel i vakuum. Residuet ble ble renset kolonnekromatografisk på silikagel under anvendelse av eddiksyreetyler/etanol (volumforhold 9:1) for eluering. Forbindelsen ble isolert som amorf produkt. Utbytte: 3,5 g (25% av det teoretiske).

$C_{21}H_{21}N_3O_2$ (347,42)

Beregnet: C 72,6 H 6,09 N 12,09

Funnet: 71,9 6,31 12,14

IR (KBr): C = O 1660, skulder 1680 cm^{-1}

UV (etanol): skulder ved $\lambda = 270$ nm

(etanol/KOH): λ_{maks} 290 nm (E = 0,08), skulder ved

$\lambda = 260$ nm (E = 0,105)

1H -NMR (d_6 -DMSO, 80 MHz): δ =7,1-7,9 (8H-m, aromat.H), 5,02
bred, 1H, olefin.H), 2,95 bred (2H,
C = C-CH₂-N)
2,68 (2H, N-CH₂), 2,15 til 2,5
(2H-m; CO-CH₂), 2,18 (3H-s; NCH₃),
1,84 bred (2H; c=c-CH₂),
12,00 bred (1H-s; utskiftbar H).

Eksempel 2

5,10-dihydro-5-[(1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridinyl)-
acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

og

5,10-dihydro-5-[(1-metyl-4-piperidinylden)acetyl]-11H-
dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

I en suspensjon av 16,8 g (0,08 mol) av kaliumsaltet av 4-hydroksy-1-metyl-4-piperidineddiksyre i 300 ml kloroform ble under utvendig avkjøling og under opprettholdelse av en reaksjonstemperatur på 15°C tilsatt dråpevis en oppløsning av 14,2 g (0,12 mol) tionylklorid i 50 ml kloroform. Etter 20 minutters omrøring ble inndampning foretatt i vakuum, og residuet innføres derefter i en oppslemning av 8,4 g (0,04 mol) 5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on i en blanding av 400 ml vannfri dioksan og 20 ml tørr pyridin. Under kraftig omrøring ble oppvarmning foretatt til 80°C i 2 timer. Etter avkjølingen ble bunnfallet frafiltrert og opptatt i vann. Den vandige oppløsning ble gjort alkalisk med fast natriumkarbonat og derefter ekstrahert uttømmende med kloroform. De samlede ekstrakter ble tørret og inndampet i vakuum, og residuet ble kolonnekromatografert på aluminiumoksyd (aktivitetstrinn 1) under anvendelse av eddiksyreetyler/etanol (volumforhold 99:1) for eluering. Man fikk 2,5 g (18% av det teoretiske) av

5,10-dihydro-5-[(1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridinyl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on, ifølge tynnskiktkromatogram, IR- og NMR-spektrum fullstendig identisk med en ifølge eksempel 1 fremstilt forbindelse, samt 0,2 g (1,4% av det teoretiske) av 5,10-dihydro-5-[(1-metyl-4-piperidinylden)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on med S. 200-201°C.

På tilsvarende måte ble fremstilt:

6-klor-5,10-dihydro-5-[(1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridinyl)-acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on
og

6-klor-5,10-dihydro-5-[(1-metyl-4-piperidinylden)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

ved omsetning av 4-hydroksy-1-metyl-4-piperidineddiksye og 6-klor-5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on med et utbytte på 31% av det teoretiske. 6-klor-5,10-dihydro-5-[(1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridinyl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on ble dannet som et amorft pulver med dekomponeringspunkt 180°C;

$C_{21}H_{20}ClN_3O_2$ (381,87)

Beregnet: C 66,05 H 5,28 Cl 9,28 N 11,01

Funnet: 66,12 5,07 9,00 11,20

1H -NMR($CDCl_3$, 80 MHz) δ =7,9 (1H-m, aromat. H i 1-stilling), 6,9-7,6 (6H-m, aromat. H), 4,9 og 5,15 (1H, olefin. H), 2,8-3,05 (4H-m, 2CH₂), 2,4-2,65 (2H-m, CH₂), 2,3 og 2,35 (3H, N-CH₃), 2,05 (2H, CH₂).

Ved siden av dette ble 6-klor-5,10-dihydro-5-[(1-metyl-4-piperidinylden)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on dannet med et utbytte på 10% som amorft pulver med dekomponeringspunkt 155°C.

$C_{21}H_{20}ClN_3O_2$ (381,87)

Beregnet: C 66,05 H 5,28 Cl 9,28 N 11,01

Funnet: 66,15 5,32 9,09 11,03

1H -NMR($CDCl_3$): δ =7,9-8,1 (1H-m, aromat. H i 1-stilling), 6,9-7,65 (6H-m, aromat. H), 5,4 og 5,55 (1H, olef. H), 2,8-3,05 (2H-m, CH₂), 1,95-2,55 (6H-m, 3CH₂), 2,2 (3H, N-CH₃).

Eksempel 3

endo-5,10-dihydro-5-[(8-metyl-8-azabicyklo(3,2,1)okt-3-yl)-acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

Fremstilt analogt med eksempel 2 fra tropan-3 α -eddiksyre-kaliumsalt og 5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on i et utbytte på 33% av det teoretiske.

S. 226-227°C (eddiksyreetyler).

Tilsvarende ble oppnådd:

endo-6-klor-5,10-dihydro-5-[(8-metyl-8-azabicyklo(3,2,1)okt-3-yl)-acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

ved omsetning av tropan-3 α -eddiksyre-kaliumsalt og 6-klor-5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on i et utbytte på 27% av det teoretiske som amorft pulver;

$C_{23}H_{24}ClN_3O_2$ (409,93)

Beregnet: C 67,39 H 5,90 Cl 8,65 N 10,25

Funnet: 67,42 5,85 8,60 10,08

1H -NMR(CDCl₃): δ = 7,8-8,0 (1H-m, aromat.H i 1-stilling),
7,0-7,6 (6H-m, aromat. H), 1,3-3,2 (16H-m, CH,
CH₂ og N-CH₃ ved 2,2).

IR(KBr): C=O 1665, skulder 1675 cm⁻¹.

Eksempel 4

5,10-dihydro-5-[(1-metyl-4-piperidiny)l)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

Fremstilt analogt med eksempel 2 fra 1-metyl-4-piperidin-eddiksyre-kaliumsalt og 5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on i et utbytte på 26% av det teoretiske.

Voks-aktig stoff, S. $\geq$ 95°C.

$C_{21}H_{23}N_3O_2$ (349,43)

Beregnet: C 72,18 H 6,63 N 12,03

Funnet: 71,72 7,07 14,90

MS: $\frac{m}{e}$ = 349 (210, 140, 96)

IR (CH₂Cl₂): NH 3375, CO 1660 og 1676 cm⁻¹

UV (etanol): skulder ved λ 270 nm

UV (etanol/KOH): λ_{maks} 290 nm (E=0,095), skulder ved λ 256 nm
(E = 0,12)

158623

20

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$, 80MHz): $\delta = 7,7-8,0$ (1H-m, aromat. H),
 $7,0-7,6$ (7H-m, ar.H), $2,5-2,9$
 (2H-m), $0,8-2,4$ (12H-m), derav ved
 $\delta = 2,12$ (3H-s, N- CH_3).

Tilsvarende fikk man:

5,10-dihydro-5-[(1,3-dimetyl-4-piperidinyl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

fra 5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on og
 1,3-dimetyl-4-piperidineddiksyre-kaliumsalt i et utbytte på
 45% av det teoretiske, S. 175°C ;

MS: $\frac{m}{e} = 363$;

5,10-dihydro-5-[(1,2-dimetyl-4-piperidinyl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

fra 5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on og
 1,2-dimetyl-4-piperidineddiksyre-kaliumsalt i et utbytte på
 38% av det teoretiske;

MS: $\frac{m}{e} = 363$;

IR(KBr): C=O 1665 cm^{-1} .

ekso-5,10-dihydro-5-[(8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

fra 5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on og
 tropan-3 β -eddiksyre-kaliumsalt i et utbytte på 48% av det
 teoretiske, S. $148-150^\circ\text{C}$;

og

ekso-6-klor-5,10-dihydro-5-[(8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

fra 6-klor-5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on og
 tropan-3 β -eddiksyre-kaliumsalt i et utbytte på 51% av det
 teoretiske;

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (409,93)

Beregnet:	C	67,39	H	5,90	Cl	8,65	N	10,25
Funnet:		67,30		5,82		8,91		10,09

IR(KBr): C=O 1665 cm^{-1} .

Eksempel 5

6-klor-5,10-dihydro-5-[(1-metyl-4-piperidiny) acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

Til en suspensjon av 1,8 g (7 mmol) 6-klor-5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on og 7,0 g (28 mmol) 1-metyl-4-piperidineddiksyreklorid-hydroklorid i 200 ml dioksan satte man dråpevis ved romtemperatur i løpet av 20 minutter en blanding av 1,7 g (21 mmol) pyridin og 30 ml dioksan. Omrøring ble foretatt i 7 timer ved romtemperatur, og derefter ble reaksjonsblandingen filtrert. De faste bestanddeler ble fordelt mellom kloroform og en vandig kaliumkarbonat-oppløsning. Den organiske fase ble tørret over magnesiumsulfat, behandlet med benkull, filtrert og inndampet. Residuet ble renset kolonnekromatografisk på silikagel (Macherey & Nagel MN 60; elueringsmiddel: kloroform/eddiksyreetylster/metanol i volumforhold 1:1:1) og ga etter utgning med cykloheksan 0,85 g (32% av det teoretiske) 6-klor-5,10-dihydro-5-[(1-metyl-4-piperidiny) acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on.

$C_{21}H_{22}ClN_3O_2$ (383,88)

Beregnet: C 65,71 H 5,78 Cl 9,24 N 10,95

Funnet: 65,90 6,02 8,78 10,90

1H -NMR ($CDCl_3$, 80 MHz): δ = 7,8-8,0 (1H-m, lar.H i 1-stilling),
7,0-7,6 (6H-m, ar.H), 2,2 (3H-s, N-CH₃),
2,6-2,9 og 1,1-2,3 (11H-m, alif. H).

IR(CH_2Cl_2): NH 3400 og 3200 cm^{-1} , C=O 1670 og skulder
1690 cm^{-1} .

UV(etanol): λ = 270 nm

(etanol/KOH): λ = 259 nm og 289 nm.

6-klor-5,10-dihydro-5-[(1-metyl-4-piperidiny) acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on krystallisert fra etylacetat med 1/2 mol etylacetat: S. 147°C.

Eksempel 6

5,10-dihydro-5-[(1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridiny)-karbonyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on-hemihydrat

En blanding av 10,65 g (0,051 mol) 5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on, 19,6 g (0,10 mol) 1-metyl-1,2,5,6-

tetrahydroisonikotinsyreklorid-hydroklorid, 20,7 g (0,15 mol) kaliumkarbonat og 200 ml vannfri toluen ble under god omrøring kokt under tilbakeløpskjøling i 24 timer. Etter avkjøling ble blandingen rørt inn i 500 ml isvann, det organiske skikt ble fraskilt, og det vandige skikt ble ekstrahert uttømmende med eddiksyreetylester. De samlede organiske faser ble tørret over natriumsulfat og derefter inndampet i vakuum. Residuet ble renset kolonnekromatografisk en gang på silikagel, 0,1 til 0,4 mm kornstørrelse, under anvendelse av 1,2-diklorethan/metanol (volumforhold 9:1) og en gang på silikagel, 0,05 til 0,2 mm kornstørrelse, under anvendelse av 1,2-diklorethan/metanol (volumforhold 95:5) som elueringsmiddel. Opparbeidelse av de egnede fraksjoner på vanlig måte ga farveløse krystaller med S. 233-234°C (diisopropyleter/eddiksyreetylester). Utbytte: 2,4 g (14% av det teoretiske).

Eksempel 7

5,10-dihydro-5-[(1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridinyl)-karbonyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on-hemihydrat

a) 5,10-dihydro-5-[(4-pyridinyl)karbonyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]-diazepin-11-on

En blanding av 21,0 g (0,1 mol) 5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on, 23,0 g (0,129 mol) isonikotinsyreklorid-hydroklorid, 21 ml (0,26 mol) pyridin og 300 ml vannfri dioksan ble kokt i 3 timer under tilbakeløpskjøling. Det avkjølte reaksjonsprodukt ble hellet i 1 liter isvann, surgjort med konsentrert saltsyre og utristet to ganger med 200 ml diklormetan hver gang. Den vandige fase ble gjort alkalisk med natriumkarbonat og ekstrahert uttømmende med metylenklorid. De samlede metylenklorid-ekstrakter ble vasket med vann, tørret over natriumsulfat og befridd for oppløsningsmiddel i vakuum. Residuet ble omkrystallisert fra varm metanol. Etter vasking med eter smeltet de beige-farvede krystaller ved 277-279°C.

Utbytte 16,0 g (51% av det teoretiske).

b) 5,10-dihydro-5-[(4-pyridinyl)karbonyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]-diazepin-11-on-metajodid

6,3 g (0,02 mol) 5,10-dihydro-5-[(4-pyridinyl)karbonyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on ble oppløst i 100 ml vannfri dimetylformamid og ble etter tilsetning av 3,2 g (0,0227 mol) jodmetan omrørt natten over ved romtemperatur. Man inndampet i vakuum til en tredjedel av det opprinnelige volum, tilsatte derefter en blanding av like volumdeler metanol og eter inntil det dannede salt begynte å utkrystallisere. Etter 2 timers henstand ved romtemperatur avsuget man og vasket bunnfallet grundig med eter. Man fikk 7,2 g (79% av det teoretiske) av gule krystaller med S. 297°C (D.).

c) 5,10-dihydro-5-[(1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridinyl)-karbonyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on-hemihydrat

2,3 g (0,005 mol) 5,10-dihydro-5-[(4-pyridinyl)karbonyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on-metajodid ble suspendert i 200 ml metanol og tilsatt 0,25 g (0,006 mol) natriumborhydrid porsjonsvis ved 0°C. Efterrøring ble foretatt i ytterligere 1 time i isbad. Derefter ble blandingen rørt inn i 1 liter isvann og ekstrahert uttømmende med metylenklorid. De samlede ekstrakter ble vasket med vann, tørret over natriumsulfat og inndampet i vakuum. Etter omkrystallisering fra diisopropyleter/metanol smeltet de farveløse krystaller ved 233-234°C.

Utbytte: 0,9 g (53% av det teoretiske).

Produktet var etter tynnskiktkromatogram, IR- og NMR-spektrum identisk med en forbindelse fremstilt ifølge eksempel 6.

Eksempel 8

5,10-dihydro-5-[(1,2,6-trimetyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridinyl)-karbonyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

a) 5,10-dihydro-5-[(2,6-dimetyl-4-pyridinyl)karbonyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

Fremstilt analogt med eksempel 7a) fra 5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on og 2,6-dimetylnikotinsyre-klorid-hydroklorid (S. 135-138°C) i et utbytte på 54% av det teoretiske. Lys-beige krystaller med S. 273-275°C (metanol under anvendelse av aktivt kull).

- b) 5,10-dihydro-5-[(2,6-dimetyl-4-pyridinyl)karbonyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on-metajodid

Fremstilt analogt med eksempel 7b) fra 5,10-dihydro-5-[(2,6-dimetyl-4-pyridinyl)karbonyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]-diazepin-11-on og jodmetan i et utbytte på 62% av det teoretiske. De gule krystaller smeltet under dekomponering ved 298-300°C.

- c) 5,10-dihydro-5-[(1,2,6-trimetyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridinyl)karbonyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

Fremstilt analogt med eksempel 7c) fra 5,10-dihydro-5-[(2,6-dimetyl-4-pyridinyl)karbonyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]-diazepin-11-on-metajodid og natriumborhydrid i metanol i et utbytte på 25% av det teoretiske. Etter kolonnekromatografisk rensning på silikagel under anvendelse av diklormetan/metanol (volumforhold 9:1) for eluering, og omkrystallisering fra diisopropyleter/metanol smeltet de lys-beige krystaller ved 124-125°C.

Tilsvarende fikk man:

6-klor-5,10-dihydro-5-[(1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridinyl)karbonyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

fra 6-klor-5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on og isonikotinsyreklorid-hydroklorid over 6-klor-5,10-dihydro-5-[(4-pyridinyl)karbonyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on og 6-klor-5,10-dihydro-5-[(4-pyridinyl)karbonyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on-metajodid; S. 296°C (fra metanol) i et samlet utbytte på 53% av det teoretiske, som amorft stoff ved behandling med metanol og diisopropyleter;
IR-spektrum (CH₂Cl₂): NH 3380 cm⁻¹; C=O 1675 cm⁻¹,

Eksempel 9

5,10-dihydro-5-[(1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridinyl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

Man oppvarmet en blanding av 0,97 g (6,25 mol) 1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridineddiksyre og 0,20 g (6,25 mmol) 75% natriumhydrid (i paraffinolje) i 16 ml dimetylformamid ved 50-80°C så lenge at hydrogenutviklingen var opphørt (2 til 3

timer). Til det således fremstilte natriumsalt av syren satte man 1,312 g (6,24 mmol) 5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]-diazepin-11-on og tilsatte dråpevis ved -10°C 0,99 g 98 prosent fosforoksydtriklorid i løpet av 10 minutter. Man omrørte i 4 timer ved -10°C , 4 timer ved 0°C og 20 timer ved romtemperatur. Man rørte reaksjonsproduktet inn i 200 g knust is, innstilte pH-verdien på 3,5 med natronlut, utristet en gang med metylenklorid, innstilte derefter den vandige fase på pH 9 og ekstraherte uttømmende med metylenklorid. Man vasket den organiske fase med vann, tørret den over natriumsulfat og inndampet den i vakuum. Man fikk etter kolonnekromatografisk rensning på silikagel (eddiksyreetyler/etanol i volumforhold 9:1 for eluering) 0,63 g (29% av det teoretiske) av et farveløst, amorft produkt som ifølge tynnskiktkromatogram, elementæranalyse og IR-spektrum var identisk med en forbindelse fremstilt ifølge eksempel 1.

Eksempel 10

5,10-dihydro-5-[(1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridinyl)-acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

Til en suspensjon av 1,552 g (10 mmol) 1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridineddiksyre i 20 ml vannfri tetrahydrofuran ble ved 0°C satt dråpevis 1,1 g (10,14 mmol) klorkarbonsyreetyler. Man satte 2,10 g (10 mmol) 5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on til den dannede blanding, omrørte i ytterligere 1 time ved 0°C og derefter 4 timer ved romtemperatur. Under utvendig avkjøling rørte man derefter blandingen inn i 160 ml 2N natronlut, ekstraherte uttømmende med diklormetan og inndampet den organiske fase til tørrhet i vakuum. Etter kolonnekromatografisk rensning på silikagel under anvendelse av eddiksyreetyler/etanol i volumforhold 9:1 for eluering, fikk man 0,87 g (25% av det teoretiske) av et farveløst, amorft produkt, som etter tynnskiktkromatogram, IR- og NMR-spektrum var helt identisk med forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 1.

158623

26

Analogt fikk man

fra 5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on og
1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-isonikotinsyre:

5,10-dihydro-5-[(1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridinyl)-
karbonyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on-hemihydrat

med S. 233-234°C (diisopropyleter/eddiksyreetyler);

fra 5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on og
tropan-3 α -eddiksyre:

endo-5,10-dihydro-5-[(8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-
acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

med S. 226-227°C (eddiksyreetyler);

fra 5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on
og 1-metyl-4-piperidineddiksyre:

5,10-dihydro-5-[(1-metyl-4-piperidinyl)acetyl]-11H-
dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on,

etter tynnskiktkromatogram, IR- og ¹H-NMR-spektrum identisk
med en forbindelse fremstilt ifølge eksempel 4;

fra 6-klor-5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on
og 1-metyl-4-piperidineddiksyre:

6-klor-5,10-dihydro-5-[(1-metyl-4-piperidinyl)acetyl]-
11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on,

etter tynnskiktkromatogram og IR- og NMR-spektrum identisk
med en forbindelse fremstilt ifølge eksempel 5.

Eksempel 11

5,10-dihydro-5-[(8-metyl-2,3-dehydro-8-aza-bicyklo[3,2,1]okt-
3-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

og

5,10-dihydro-5-[(8-metyl-8-aza-bicyklo[3,2,1]okt-3-yliden)-
acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

a) 5-bromacetyl-5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

Til en suspensjon av 105 g (0,5 mol) 5,10-dihydro-11H-
dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on i 1 liter toluen ble under
omrøring ved 90°C satt dråpevis 93 g (0,55 mol) bromacetyl-
klorid. Derefter ble oppvarming under tilbakeløpskjøling

foretatt i ytterligere 30 minutter, hvorved det fant sted en kraftig hydrogenklorid-utvikling. Etter avkjøling ble den oppnådde mørkeblå krystallgrøt avsuget;

S.: 215-216°C,

Utbytte: 143 g (86% av det teoretiske).

b) 5-dietylfosfono-acetyl-5,10-dihydro-11H-dibenzo-
[b,e][1,4]diazepin-11-on

En blanding av 143 g (0,43 mol) 5-bromacetyl-5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on og 400 ml trietylfosfitt ble under omrøring oppvarmet i 2 timer ved 120°C under tilbakeløpskjøling. I løpet av reaksjonen gikk 5-bromacetyl-forbindelsen fullstendig i oppløsning, og det begynte å skille seg ut et grått bunnfall. Etter avkjøling ble avsugning foretatt og dessuten ettervasking med etylacetat, og man fikk 159 g (95% av det teoretiske) 5-dietylfosfono-acetyl-5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on.

S.: 195-197°C.

c) 5,10-dihydro-5-[(8-metyl-2,3-dehydro-8-aza-bicyklo(3,2,1)-
okt-3-yl)-acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

og

5,10-dihydro-5-[(8-metyl-8-aza-bicyklo-(3,2,1)okt-3-yliden)-
acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

I en suspensjon av 3,92 g (0,082 mol) natriumhydrid (50%ig i paraffinolje) i 160 ml tetrahydrofuran ble under omrøring ved romtemperatur tilført porsjonsvis 15,9 g (0,041 mol) 5-dietylfosfono-acetyl-5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. Derefter ble oppløsningen oppvarmet i 1 time under tilbakeløpskjøling. Derefter ble en oppløsning av 5,7 g (0,041 mol) tropinon i 10 ml tetrahydrofuran innført dråpevis i reaksjonsblandingen, og oppvarming ble foretatt i tre dager under lett tilbakeløpskjøling. Etter avsluttet reaksjon ble reaksjonsoppløsningen utristet med 100 ml mettet natriumklorid-oppløsning. Den resulterende organiske fase ble fortynnet med 100 ml eddiksyreetylester og utristet to ganger med 10%ig saltsyre. Den saltsure fase ble gjort alkalisk med fast kaliumkarbonat og ekstrahert med eddiksyreetylester. Man avsuget eddiksyreetylester-oppløsningen over aktivkull, og etter tørring foretok man inndampning på en

158623

28

rotasjonsinndamper. Som residuum fikk man en brun olje som inneholdt begge produkter som hovedkomponenter. Dette ble separert kolonnekromatografisk over silikagel (MN-Kieselgel 60; 0,063-0,2 mm kornstørrelse; elueringsmiddel: metylenklorid/metanol/ammoniakk = 90:9:1). Man fikk 5,1 g (33% av det teoretiske) 5,10-dihydro-5-[(8-metyl-2,3-dehydro-8-azabicyklo(3,2,1)okt-3-yl)-acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on som amorft pulver;

$C_{23}H_{23}N_3O_2$ (373,44)

Beregnet: C 73,98 H 6,21 N 11,25

Funnet: 74,12 6,18 11,20

Rf-verdi: 0,3 (tynnskikt-silikagel-kromatografi, Kieselgel 60 F₂₅₄, skikttykkelse 0,25 mm; utviklingsmiddel: metylenklorid/metanol/cykloheksan/ammoniakk = 68:15:15:2);

og 4,3 g (28% av det teoretiske) 5,10-dihydro-5-[(8-metyl-8-aza-bicyklo-(3,2,1)okt-3-yliden)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on,

$C_{23}H_{23}N_3O_2$ (373,44)

Beregnet: C 73,98 H 6,21 N 11,25

Funnet: 73,90 6,25 11,21

Rf-verdi: 0,25 (tynnskikt-silikagel-kromatografi, Kieselgel 60 F₂₅₄, skikttykkelse 0,25 mm; utviklingsmiddel: metylenklorid/metanol/cykloheksan/ammoniakk = 68:15:15:2).

Eksempel 12

5,10-dihydro-5-[(1-metyl-4-piperidiny)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

3,5 g (0,01 mol) 5,10-dihydro-5-[(1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridiny)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on ble oppløst i 100 ml etanol og hydrogenert i nærvær av 0,5 g platinaoksyd ved romtemperatur og under et trykk på 3 bar. Etter avsluttet hydrogenopptagelse ble katalysatoren frafiltrert, og inndampning ble foretatt i vakuum. Residuet ble rensert kolonnekromatografisk (NM-Kieselgel 60; 0,063-0,2 mm kornstørrelse; elueringsmiddel: etylacetat/metanol = 9:1), og man

fikk 3,2 g (91% av det teoretiske) 5,10-dihydro-5-[(1-metyl-4-piperidiny1)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on, som ifølge tynnskiktkromatogram, elementæranalyse og IR-spektrum var identisk med forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 4.

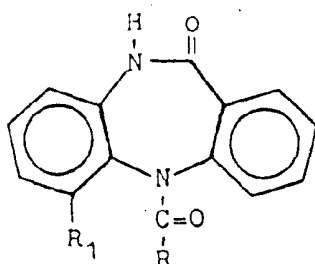
Eksempel 13

6-klor-5,10-dihydro-5-[(1-metyl-4-piperidiny1)-acetyl]-
11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

Til en suspensjon av 5 g (0,02 mol) 6-klor-5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on i 150 ml tetrahydrofuran ble tilsatt dråpevis 32 ml (0,05 mol) n-butyl-litium (15%ig i n-heksan) ved 0°C under omrøring. Derefter ble omrøring foretatt i 30 minutter ved romtemperatur. Derefter ble 5,6 g (0,03 mol) 1-metyl-4-piperidin-4-eddiksyre-etyler, som var oppløst i 25 ml tetrahydrofuran, likeledes ved 0°C, tilsatt dråpevis under omrøring, og til slutt ble omrøring foretatt i 2 timer ved romtemperatur. Derefter ble reaksjonsblandingen inndampet i vakuum til ca. en tredjedel av sitt volum og spaltet med is/vann. Etter surgjøring med fortynnet saltsyre ble utristing foretatt 3 ganger med etylacetat, og den vandige fase ble under avkjøling gjort alkalisk med fast kaliumkarbonat. Omhyggelig ekstraksjon med etylacetat ble igjen foretatt. Ekstraktene ble tørret, filtrert og inndampet i vakuum. Etter kolonnekromatografi på silikagel ble det oppnådd 1,7 g (22% av det teoretiske) 6-klor-5,10-dihydro-5-[(1-metyl-4-piperidiny1)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on, som med hensyn til sine fysiske egenskaper var identisk med forbindelsen oppnådd ifølge eksempel 5.

PATENTKRAV

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive, substituerte dibenzodiazepinon-derivater med den generelle formel



(I)

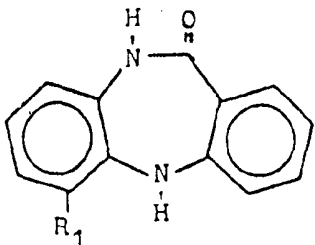
hvor

R_1 betyr et hydrogen- eller kloratom, og

R betyr en (1-metyl-4-piperidiny1)metyl-, (1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridiny1)metyl-, 1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridiny1-, (1-metyl-4-piperidiny1iden)metyl-, (2,3-dehydro-8-metyl-8-aza-bicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-metyl-, (8-metyl-8-aza-bicyklo[3,2,1]okt-3-yliden)-metyl- eller en endo- eller ekso-(8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-metyl-gruppe, som hver eventuelt er substituert med en eller to ytterligere metylgrupper i den heterocykliske ring,

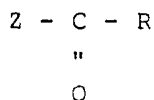
og syreaddisjonssalter derav med uorganiske eller organiske syrer, karakterisert ved at

a) dibenzodiazepinon-derivater med den generelle formel



(II)

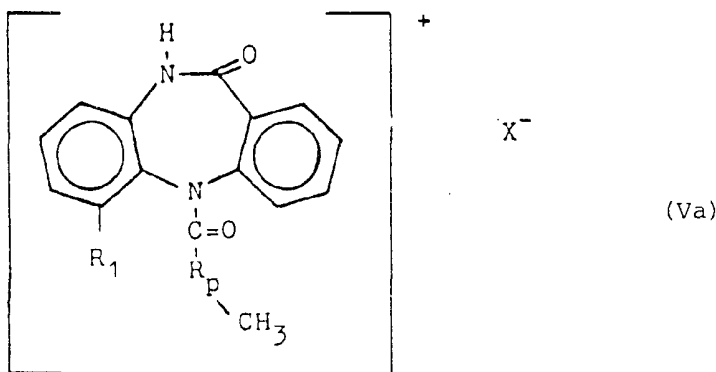
hvor R_1 har den ovenfor angitte betydning, acyleres med syre-derivater med den generelle formel



(III)

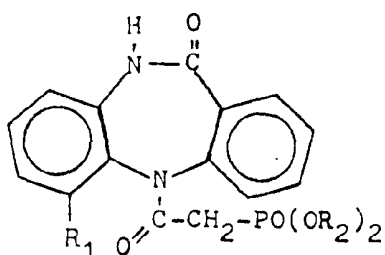
hvor R er som ovenfor angitt, og Z betyr en nukleofug gruppe, i et inert oppløsningsmiddel ved temperaturer mellom -25 og $+130^{\circ}\text{C}$, eller

b) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel I hvor R betyr en eventuelt i den heterocykliske ring med en eller to ytterligere metylgrupper substituert (1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridinyl)metyl- eller 1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridinylgruppe, reduseres et pyridiniumsalt med den generelle formel



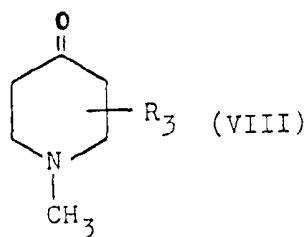
hvor R_1 er som ovenfor angitt, X betyr en syrerest av en sterk oksygensyre eller et halogenatom, og R_p betyr en eventuelt med en eller to ytterligere metylgrupper substituert 4-pyridinyl- eller (4-pyridinyl)metyl-gruppe, med borhydrid eller alkoksylborhydrid i protiske oppløsningsmidler ved temperaturer mellom -40 og $+50^{\circ}\text{C}$, eller

c) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel I hvor R betyr en i den heterocykliske seksring eventuelt med en eller to ytterligere metylgrupper substituert (1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridinyl)-metyl-, (1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-piperidinyliden)-metyl-, (2,3-dehydro-8-metyl-8-aza-bicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-metyl- eller (8-metyl-8-aza-bicyklo[3,2,1]okt-3-yliden)-metyl-rest, omsettes et 5-dialkylfosfonoacetyl-dibenzodiazepinon med den generelle formel

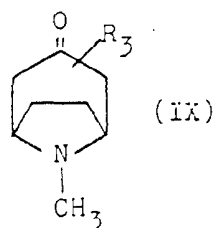


(VII)

hvor R_1 er som ovenfor angitt, og R_2 betyr en alkylgruppe med 1 til 10 karbonatomer, med et piperidinon med den generelle formel VIII eller et tropinon med den generelle formel IX



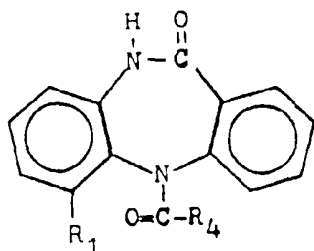
(VIII)



(IX)

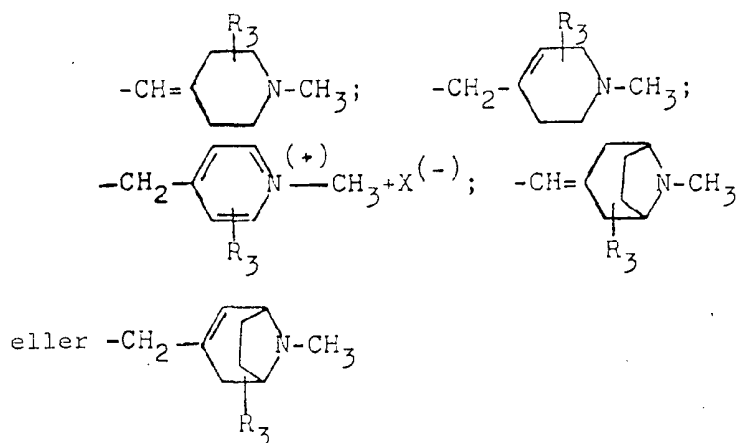
hvor R_3 betyr et hydrogenatom eller en metylgruppe, i nærvær av et alkalihydrid eller alkalialkoholat i et oppløsningsmiddel ved temperaturer fra 20°C til reaksjonsblandingens kokepunkt, eller

d) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel I hvor R betyr en i den heterocykliske seksring eventuelt med en eller to ytterligere metylgrupper substituert (1-metyl-4-piperidinyl)metyl- eller en endo- eller ekso-(8-metyl-8-aza-bicyklo-[3,2,1]okt-3-yl)-metyl-rest, hydrogeneres katalytisk et dibenzodiazepinon med den generelle formel X



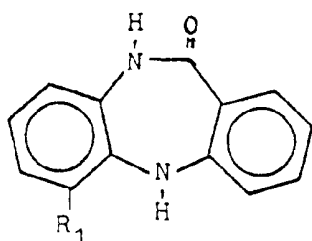
(X)

hvor R_1 er som ovenfor angitt, og R_4 betyr de følgende grupper



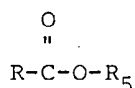
hvor R_3 i disse grupper betyr et hydrogenatom eller en metylgruppe, og X er et halogenatom, eller

e) dibenzodiazepinon-derivater med den generelle formel II



(II)

hvor R_1 er som ovenfor angitt, i et organisk oppløsningsmiddel overføres med minst 2 ekvivalenter av en litiumalkyl- eller litiumaryl-forbindelse ved temperaturer mellom -60 og 0°C til sine di-litiumsalter, og sistnevnte omsettes derefter med en ester med den generelle formel XII



(XII)

hvor R har de innledningsvis angitte betydninger, og R_5 betyr en alkylrest med 1 til 10 karbonatomer eller en aralkylrest med 7 til 13 karbonatomer, og en således erholdt forbindelse med den generelle formel I overføres derefter eventuelt til sine salter med uorganiske eller organiske syrer.