

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

196388

(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 27 09 77

(21) (PV 6253-77)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 30 09 76

(P 26 44 121.4)

Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 29 06 79

(45) Vydáno 15 03 83

(51) Int. Cl.³

C 07 D 471/04

(72)

Autor vynálezu

SCHMIDT GÜNTHER dr.,
PÜSCHMANŇ SIGFRID dr. a
ENGELHARDT GÜNTHER dr., BIBERACH (NSR)

(73)

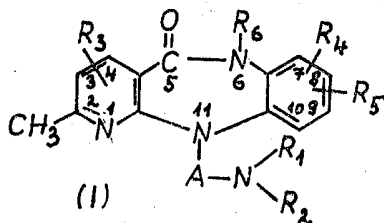
Majitel patentu

Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG,
BIBERACH (NSR)

(54) Způsob výroby nových pyridobenzodiazepinonů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových pyridobenzodiazepinonů obecného vzorce I



ve kterém jednotlivé obecné symboly mají níže uvedené významy, a fyziologicky snášenlivých solí těchto sloučenin s anorganickými nebo organickými kyselinami.

V DOS č. 2 242 811 jsou již popsány pyridobenzodiazepinony obecného vzorce I, které však nejsou substituovány methylovou skupinou v poloze 2. Tyto sloučeniny vykazují dobrý broncholytický účinek a některé z nich i bronchosekretolytický účinek. Nyní bylo s překvapením zjištěno, že odpovídající, v poloze 2 methylovou skupinou substituované sloučeniny, vykazují vedle broncholytického účinku podstatně zesílený bronchosekretolytický účinek a představují tudíž cenná léčiva pro léčbu Asthma bronchiale [průduškové astma].

Ve shora uvedeném obecném vzorci I

2

R₁ znamená atom vodíku přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu,

R₂ představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž R₁ a R₂ společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, mohou rovněž tvořit pyrrolidino-, piperidino-, hexamethylenimino-, morfolino- nebo methylpiperaznoskupinu,

R₃, R₄ a R₅, které mohou být stejné nebo rozdílné, představují vždy atom vodíku nebo methylovou skupinu,

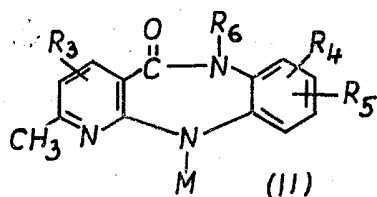
R₆ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

A představuje přímou alkylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku.

Alkylovými skupinami ve významu symbolů R₁ a R₂ mohou být například

methylová,
ethylová,
n-propylová,
isopropylová,
n-butylová,
isobutylová,
sek.butylová,
terc.butylová,
amylová,
isoamylová nebo
n-hexylová skupina.

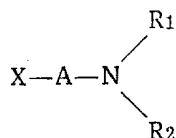
V souhlase s vynálezem je možno pyridobenzodiazepinony obecného vzorce I připravit tak, že se alkalická sůl pyridobenzodiazepinonu, obecného vzorce II



ve kterém

R₃, R₄, R₅ a R₆ mají shora uvedený význam a

M představuje atom alkalického kovu, nechá reagovat s aminem obecného vzorce III



(III),

ve kterém

R₁, R₂ a A mají shora uvedený význam a X představuje reaktivní esterový zbytek anorganické nebo silné organické kyseliny, například atom halogenu nebo tosylovou skupinu.

Reakce podle vynálezu se provádí v indifferenčním organickém rozpouštědle, při teplotě mezi 20 a 250 °C. Jako indifferenční rozpouštědlo se hodí například xylen, toluen, dioxan, dimethylformamid a aceton.

Alkalická sůl shora uvedeného obecného vzorce II se s výhodou připravuje krátce před vlastní reakcí v reakční směsi, a to například působením hydroxidu sodného, hydroxidu draselného, hydroxidu lithného, natriumhydridu, kaliumhydridu, lithiumhydridu nebo natriumamidu na příslušný pyridobenzodiazepinon odpovídající obecnému vzorci II, v němž namísto symbolu M je atom vodíku.

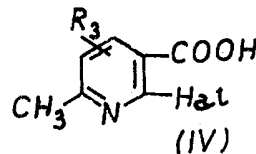
Shora popsaným způsobem získané sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R₁ znamená benzylovou skupinu, je možno popřípadě hydrogenolytickým odštěpením benzylové skupiny převést na odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R₁ představuje atom vodíku.

Hydrogenolytické odštěpování benzylové skupiny se uskutečňuje katalyticky aktivovaným vodíkem při teplotě mezi 20 a 100 °C za tlaku vodíku 0,1 až 10 MPa. Jako katalyzátory se hodí zejména katalyzátory na bázi ušlechtilých kovů, jako paládium na aktivním uhlí.

Sloučeniny obecného vzorce I je popřípadě možno převádět na jejich fyziologicky

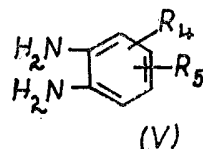
snášitelné soli s anorganickými nebo organickými kyselinami. Jako kyseliny se k danému účelu hodí zejména kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina citrónová, kyselina vinná a kyselina jablečná.

Jako výchozí látky sloužící pyridobenzodiazepinony obecného vzorce II, v nichž M zpočátku ještě znamená atom vodíku, je možno získat reakcí 2-halogennikotinové kyseliny obecného vzorce IV



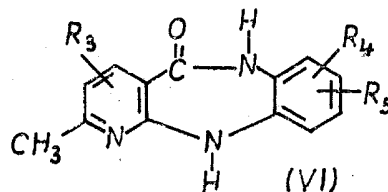
ve kterém

R₃ má shora uvedený význam a Hal představuje atom halogenu, s o-fenylendiaminem obecného vzorce V



ve kterém

R₄ a R₅ mají shora uvedený význam, při teplotě nad 150 °C, popřípadě v přítomnosti inertního výševroucího rozpouštědla, jako tetrahydronaftalenu, dichlorbenzenu, trichlorbenzenu, glykolu, butylglykolu nebo sulfolanu, a v atmosféře inertního plynu, při níž nejprve vznikne 6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on obecného vzorce VI



který se pak působením odpovídajícího alkyljodidu v ethanolu v přítomnosti louhu sodného nebo působením alkyljodidu v dimethylformamidu v přítomnosti natriumhydridu v minerálním oleji za záhřevu k varu pod zpětným chladičem převede na příslušný pyridobenzodiazepinon obecného vzorce II, v němž je namísto symbolu M atom vodíku (viz rovněž patentní spisy DE číslo 1 238 479 a 1 251 767).

Výchozí látky obecného vzorce IV se získají zmýdlením 2-halogen-3-kyanpyridinů [připravených například postupem, který popsal Jahine v J. prakt. Chemie 316, 337 (1974)] koncentrovanými minerálními kysel-

linami, jako kyselinou sírovou a kyselinou dusičnou.

Výchozí látky obecného vzorce III jsou známy z literatury nebo je lze připravit podle metod známých z literatury.

Pyridobenzodiazepiny obecného vzorce I mají cenné farmakologické vlastnosti a jsou zejména ve velmi nízkých dávkách silně účinnými bronchosekretolytiky. Na základě svého dobrého bronchospasmolytického účinku mají tyto sloučeniny mimoto terapeuticky užitečné antiastmatické vlastnosti.

Tak například byl zkoumán sekretolytický účinek a akutní toxicita při intravenózním podání následujících sloučenin podle vynálezu:

A = 11-(3-diethylaminopropyl)-6,11-dihydro-2,6-dimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on-hydrochlorid,

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

v porovnání s následujícími látkami známými z DOS č. 2424811:

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

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

Z = 6,11-dihydro-11-(3-diisopropyl-

aminopropyl)-6-methyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on-hydrochlorid.

Stanovení akutní toxicity bylo prováděno na myších (NMRI) obojího pohlaví, o hmotnosti 20 g, jimiž byly testované sloučeniny podány intravenózně. Jako nosné prostředí bylo použito 0,1 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného/10 zvířat. Z procentických hodnot počtu zvířat uhynulých během 14 dnů po aplikaci různě vysokých dávek testovaných sloučenin se pak postupem, který popsali Litchfield a Wilcoxon, vypočte hodnota LD₅₀.

Zkouška expektoračního účinku byla prováděna postupem, který popsali W. Perry a E. M. Boyd, J. Pharmacol. exp. Therap. **73**, 65 (1941) a modifikovali R. Engelhorn a S. Püschmann, Arzneim. Forsch., **21**, 1045 (1971), na samcích morčat o tělesné hmotnosti 450 až 550 g, narkotizovaných intraperitoneální aplikací 25 % roztoku urethanu (1,0 g/kg). Testované sloučeniny byly zvířatům podávány, vždy ve 2 ml destilované vody, perorálně za pomoci polykací sondy. Pro každou dávku bylo provedeno 5 pokusů. Výpočet zvýšení sekrece byl prováděn z množství sekretu vyloučeného během 2 hodin po podání testované sloučeniny, v porovnání s množstvím sekretu vyloučeného během 2 hodin při kontrolním pokusu.

Výsledky dosažené při těchto testech jsou obsaženy v následující tabulce, která kromě hodnot akutní toxicity obsahuje procentické hodnoty změny množství sekretu u morčat, v závislosti na podané dávce.

Tabulka

Sloučenina	Dávka (mg/kg) (per os)	Průměrná procentická změna množ- ství sekretu	LD ₅₀ po intravenózní aplikaci myším	
			mg/kg	meze spolehlivosti při 95% pravděpodobnosti
A	0,05	+100	15,4	14,8—16,1
	0,005	+ 44		
B	0,05	+ 83	9,9	9,3—10,4
	0,005	+ 13		
X	0,5	+ 80	62,3	58,1—66,8
	0,005	+ 0		
Y	0,05	+ 10	30,0	27,3—33,0
	0,005	+ 0		
Z	0,05	+ 27	22,6	20,8—24,6
	0,005	+ 0		

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Následující příklady popisují přípravu výchozích látek.

Příklad A

6,11-Dihydro-2,6-dimethyl-

-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

Směs 11,3 g (0,05 mol) 6,11-dihydro-2-methyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-onu (přípraven podle C. A. **74**, 53868y, 1971), 150 ml dimethylformamidu a 2,8 g 50% natriumhydridu v minerálním oleji se pod dusíkem 1 hodinu míchá při teplotě 30

stupňů Celsia, načež se k ní za míchání přikape roztok 10,7 g (0,075 mol) methyljodidu ve 30 ml dimethylformamidu. Výsledná směs se 3 hodiny za míchání zahřívá v olejové lázni o teplotě 100 °C, pak se odpaří ve vakuu a zbytek se rozmíchá s roztokem uhličitanu sodného. Produkt se odsaje, promyje se vodou a překrystaluje se z xylenu. Výtěžek produktu tajícího při 192 až 194 °C činí 80 % teorie.

Analýza: pro $C_{14}H_{13}N_3O$ (239,3)

vypočteno:

70,28 % C, 5,47 % H, 17,56 % N,

nalezeno:

70,10 % C, 5,50 % H, 17,62 % N.

Příklad B

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

Směs 38 g (0,15 mol) 6,11-dihydro-2,8,9-trimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-onu, 300 ml dimethylformamidu a 8,4 g (0,18 mol) 50% natriumhydridu v minerálním oleji se pod dusíkem 30 minut míchá při teplotě místnosti, pak se k ní přikape roztok 31,4 g (0,22 mol) methyljodidu v 50 ml dimethylformamidu a výsledná směs se za míchání 2 hodiny zahřívá v olejové lázni o teplotě 100 °C. Reakční směs se odpaří ve vakuu, k odparku se přidá led a směs se míchá až do zkrystalování původně olejovitého zbytku. Krystaly se odsají a překrystalují se z n-propanolu. Výtěžek produktu tajícího při 217 až 219 °C činí 65 % teorie.

Analýza: pro $C_{16}H_{17}N_3O$ (267,3)

vypočteno:

71,89 % C, 6,41 % H, 15,72 % N,

nalezeno:

72,05 % C, 6,57 % H, 15,94 % H.

Příklad C

2-Chlor-4,6-dimethylnikotinová kyselina

15 g 2-chlor-3-kyan-4,6-dimethylpyridinu [Jahine, J. prakt. Chem. **316**, 337 (1974)] se ve 40 ml koncentrované kyseliny sírové a 13 ml dýmavé kyseliny dusičné za míchání zahřeje. Při teplotě 95 °C naskočí exothermní reakce a reakční teplota se chlazením vodou s ledem nadále udržuje na 95 až 100 °C. Po odeznění exothermní reakce se reakční směs míchá ještě 30 minut při teplotě 100 °C, pak se ochladí, vylíje se na led a její pH se přidáním amoniaku nastaví na hodnotu 3 až 4. Vyloučená sraženina se odsaje, promy-

je se vodou a zbaví se vody varem s toluenem pod zpětným chladičem opatřeným odlučovačem vody. Výsledný produkt taje po překrystalování z toluenu při 159 až 180 °C a získá se ve výtěžku 80 % teorie.

Analýza: pro $C_8H_8ClNO_2$ (185,6)

vypočteno:

51,77 % C, 4,34 % H, 19,10 % Cl,
7,55 % N,

nalezeno:

51,85 % C, 4,36 % H, 19,25 % Cl,
7,56 % N.

Příklad D

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

9,3 g 2-chlor-4,6-dimethylnikotinové kyseliny a 5,41 g o-fenylendiaminu se ve 25 ml butylglykolu 90 minut zahřívá za míchání na teplotu 170 °C. Reakční směs se ochladí na 60 °C, vylíje se na led, přidáním amoniaku se pH upraví na hodnotu 8, pevný produkt se odsaje a promyje se vodou. Po překrystalování ze 70% vodné kyseliny octové se ve výtěžku 53 % teorie získá shora uvedená sloučenina tající při 297 až 299 °C.

Analýza: pro $C_{14}H_{13}N_3O$ (239,3)

vypočteno:

70,28 % C, 5,47 % H, 17,56 % N,

nalezeno:

70,50 % C, 5,55 % H, 17,75 % N.

Příklad E

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

Směs 24 g 6,11-dihydro-2,4-dimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-onu, 300 ml dimethylformamidu a 5,7 g 50% natriumhydridu v minerálním oleji se pod dusíkem 1 hodinu míchá, načež se k ní přikape roztok 21,3 g methyljodidu v 50 ml dimethylformamidu. Reakční směs se 3 hodiny míchá za zahřívání v olejové lázni o teplotě 100 °C, odpaří se ve vakuu a zbytek se rozmíchá se vodou. Produkt se odsaje, na sloupci silikagelu se oddělí od současně vzniklého 2,4,6,11-tetramethylderivátu a překrystaluje se z xylenu. Produkt tající při 272 až 273 °C se získá ve výtěžku 36 % teorie.

Analýza: pro $C_{15}H_{15}N_3O$ (253,3)

vypočteno:

71,13 % C, 5,97 % H, 16,59 % N.

nalezeno:

71,40 % C, 6,06 % H, 16,73 % N.

Příklad G

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

Směs 12,7 g 6,11-dihydro-2,4,8(nebo 9)-trimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-onu, 130 ml dimethylformamidu a 2,4 g 50% natriumhydridu v minerálním oleji se pod dusíkem 30 minut míchá za zahřívání v olejové lázni o teplotě 60 °C, načež se k ní přikape roztok 8,5 g methyljodidu ve 30 ml dimethylformamidu. Reakční směs se 1 hodinu míchá za zahřívání v olejové lázni o teplotě 120 °C, odpaří se ve vakuu, k zbytku se přidá voda, směs se zalkalizuje amoniakem a vytřepe se chloroformem. Spojené chloroformové extrakty se vysuší síranem sodným, chloroform se oddestiluje a zbytek se překrystaluje ze směsi stejných dílů benzínu (teplota varu 100 až 140 °C) a xyleny. Výtěžek produktu tajícího při 200 až 204 °C činí 65 % teorie.

Analýza: pro $C_{16}H_{17}O_3$ (267,3)

vypočteno:

71,89 % C, 6,41 % H, 15,72 % N,

nalezeno:

71,90 % C, 6,42 % H, 15,85 % N.

Příklad H

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

52,0 g 2-chlor-4,6-dimethyl-5H-pyridin-2-yl-aminu a 38,0 g 4,5-dimethyl-2-fenyl-1,2-diaminu se ve 150 ml sulfolanu zahřeje v olejové lázni o teplotě 220 °C, po 45 minutách se reakční směs nechá vychladnout na 100 °C a vylíje se na led. Vodná směs se neutralizuje amoniakem, po několika hodinách se vyloučená sraženina odsaje, rozmíchá se se zředěnou kyselinou octovou, po jednohodinovém míchání se odsaje a překrystaluje se z 80% kyseliny octové. Výtěžek produktu tajícího při 264 až 268 °C činí 34 % teorie.

Analýza: pro $C_{16}H_{17}N_3O$ (267,3)

vypočteno:

71,89 % C, 6,41 % H, 15,72 % N,

nalezeno:

72,00 % C, 6,52 % H, 15,80 % N.

Příklad I

6,11-Dihydro-2,4,6,8,9-pentamethyl-

-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

6,7 g 6,11-dihydro-2,4,8,9-tetramethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-onu, 150 ml dimethylformamidu a 1,4 g 50% natriumhydridu v minerálním oleji se pod dusíkem 30 minut míchá při teplotě 50 °C a k výsledné směsi se při teplotě místnosti přikape roztok 7,1 g methyljodidu ve 30 ml dimethylformamidu. Po jednohodinovém zahřívání v olejové lázni o teplotě 120 °C se reakční směs odpaří ve vakuu, k zbytku se přidá voda, směs se zalkalizuje amoniakem a vytřepe se chloroformem. Po oddělení současně vzniklé 2,4,6,8,9,11-hexamethylsloučeniny na sloupci silikagelu se produkt překrystaluje z benzínu (teplota varu 100 až 140 °C). Výtěžek produktu tajícího při 225 až 227 °C činí 63 % teorie.

Analýza: pro $C_{17}H_{19}N_3O$ (281,4)

vypočteno:

72,57 % C, 6,81 % H, 14,93 % N,

nalezeno:

72,50 % C, 6,80 % H, 15,00 % N.

Následující příklady popisují přípravu výsledných produktů způsobem podle vynálezu. Při použití chromatografie na sloupci silikagelu k čištění produktů se jako eluční činidlo používá zpravidla směs chloroformu, methanolu, cyklohexanu a koncentrovaného amoniaku v poměru (objemové díly) 68:15:15:2.

Příklad 1

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

K 7,2 g 6,11-dihydro-2,6-dimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-onu, se přidá 70 ml dimethylformamidu a 1,9 g 50% natriumhydridu v minerálním oleji a směs se 30 minut míchá za uvádění dusíku při teplotě 30 až 50 °C. K výslednému roztoku se přikape roztok 6,8 g 2-diethylaminoethylchloridu ve 30 ml dimethylformamidu a po dvouhodinovém míchání při teplotě 100 °C se reakční směs odpaří ve vakuu. K odparku se přidá roztok uhlíčitanu draselného a směs se vytřepe etherem. Etherické extrakty se spojí, vysuší se síranem sodným, odpaří se a odparek se nejprve vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu a pak se překrystaluje z bezínu (teplota varu 100 až 140 °C). Produkt tající při 91 až 93 °C se získá ve výtěžku 62 % teorie.

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

vypočteno:

70,98 % C, 7,74 % H, 16,55 % N,

nalezeno:

71,05 % C, 7,73 % H, 16,30 % N.

Příklad 2

6,11-Dihydro-2,6-dimethyl-
-11-(3-dimethylaminopropyl)-
-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzo-
diazepin-5-on

K 7,2 g 6,11-dihydro-2,6-dimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-onu, se přidá 70 ml dimethylformamidu a 1,9 g 50% natriumhydridu v minerálním oleji, směs se pod dusíkem 30 minut míchá při teplotě 30 až 50 °C, načež se k ní přikape roztok 6,1 g 3-dimethylaminopropylchloridu ve 30 mililitrech dimethylformamidu. Po tříhodinovém zahřívání v olejové lázni o teplotě 120 °C se reakční směs odpaří ve vakuu, k odparku se přidá roztok uhličitanu draselného a směs se vytřepe etherem. Etherická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se překrystaluje z benzínu (teplota varu 100 až 140 °C), čímž se ve výtěžku 76 % teorie získá žádaný produkt o teplotě tání 130 až 131 °C.

Analýza: pro $C_{19}H_{24}N_4O$ (324,4)

vypočteno:

70,34 % C, 7,46 % H, 17,27 % N,

nalezeno:

70,35 % C, 7,45 % H, 17,34 % N.

Příklad 3

11-(3-Diethylaminopropyl)-
-6,11-dihydro-2,6-dimethyl-
-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzo-
diazepin-5-on

K 6,8 g 6,11-dihydro-2,6-dimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-onu se přidá 100 mililitrů dimethylformamidu a 1,9 gramu padesátiprocentního natriumhydridu v minerálním oleji, směs se pod dusíkem 45 minut míchá při teplotě 30 až 50 °C, k výslednému roztoku se při teplotě 25 °C přikape roztok 7,5 g 3-diethylaminopropylchloridu ve 35 ml dimethylformamidu a reakční směs se 2 hodiny míchá za zahřívání v olejové lázni o teplotě 120 °C. Po odpaření ve vakuu se k zbytku přidá zředěný amoniak a směs se vytřepe etherem. Organická fáze se vysuší síranem sodným, odpaří se a zbytek se překrystaluje z benzínu (teplota varu 100 až 140 °C). Výtěžek produktu tajícího při 76 až 78 °C činí 81 % teorie.

Analýza: pro $C_{21}H_{28}N_4O$ (352,5)

vypočteno:

71,56 % C, 8,01 % H, 15,89 % N,

nalezeno:

71,40 % C, 8,10 % H 15,97 % N.

Z této báze se působením kyseliny chlorovodíkové v acetonitrilu připraví hydrochlorid, který po překrystalování z ethanolu taje za rozkladu při 274 až 275 °C.

Analýza hydrochloridu: pro $C_{21}H_{29}ClN_4O$ (388,9)

vypočteno:

64,85 % C, 7,51 % H, 14,40 % N,
9,11 % Cl,

nalezeno:

64,60 % C, 7,77 % H, 14,18 % N,
9,12 % Cl.

Tutěž sloučeninu je možno ve stejném výtěžku získat i tak, že se namísto natriumhydridu použije kaliumhydrid nebo lithiumhydrid.

Příklad 4

11-(3-Diethylaminopropyl)-
-6,11-dihydro-2,6-dimethyl-
-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzo-
diazepin-5-on

Směs 2,39 g 6,11-dihydro-2,6-dimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-onu, 3,5 gramu práškového hydroxidu sodného, 25 ml acetonu a 6 ml 3-diethylaminopropylchloridu se 2,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se za horka odsaje, filtrát se odpaří ve vakuu a odparek se zpracuje a vyčistí analogickým postupem jako v příkladu 3. Ve výtěžku 56 % teorie se získá 11-(3-diethylaminopropyl)-6,11-dihydro-2,6-dimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on o teplotě tání 76 až 78 °C.

Analýza: pro $C_{21}H_{28}N_4O$ (352,5)

vypočteno:

71,56 % C, 8,01 % H, 15,89 % N,

nalezeno:

71,36 % C, 8,12 % H, 16,02 % N.

Příklad 5

11-[3-(N-Ethylisopropylamino)-
propyl]-6,11-dihydro-2,6-dimethyl-
-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzo-
diazepin-5-on

K 4,5 g 6,11-dihydro-2,6-dimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-onu se přidá 60 ml dioxanu a 1,27 g 50% natriumhydridu v minerálním oleji a směs se 1 ho-

dínu míchá při teplotě 90 °C. K výslednému roztoku se přikape 4,3 g 3-(N-ethylisopropylamino)propylchloridu, reakční směs se 17 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se odpaří ve vakuu, zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu a nakonec se překrystaluje z petroletheru. Výtěžek produktu tajícího při 104 až 105 °C činí 36 % teorie.

Analýza: pro $C_{22}H_{30}N_4O$ (366,5)

vypočteno:

72,10 % C, 8,25 % H, 15,29 % N,

nalezeno:

71,80 % C, 8,42 % H, 15,50 % N.

Příklad 6

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

K 4,5 g 6,11-dihydro-2,6-dimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-onu se přidá 60 ml dimethylformamidu a 1,27 g 50% natriumhydridu v minerálním oleji, a směs se 1 hodinu míchá při teplotě 90 °C. K výslednému roztoku se přikape 4,6 g 3-diisopropylchloridu, reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě 120 °C, pak se odpaří ve vakuu a zbytek se rozpustí ve směsi etheru a zředěného amoniaku. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se, a olejovitý zbytek se podrobí destilaci. Frakce přecházející při 189 až 193 °C/17,3 Pa se překrystaluje z petroletheru. Výtěžek produktu tajícího při 118 až 119 °C činí 31 % teorie.

Analýza: pro $C_{23}H_{32}N_4O$ (380,5)

vypočteno:

72,60 % C, 8,48 % H, 14,72 % N,

nalezeno:

72,90 % C, 8,51 % H, 14,80 % N.

Příklad 7

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

7,2 gramu 6,11-dihydro-2,6-dimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-onu a 1,9 g 50% natriumhydridu v minerálním oleji se ve 100 ml dimethylformamidu 45 minut míchá při teplotě 60 až 70 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se přikape 7,4 g 3-pyrrolidinopropylchloridu, reakční směs se 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se rozpouštědlo oddestiluje ve vakuu a zbytek se dvakrát překrystaluje z

acetonitrilu. Výtěžek produktu tajícího při 134 až 136 °C činí 46 % teorie.

Analýza: pro $C_{20}H_{26}N_4O$ (350,5)

vypočteno:

71,97 % C, 7,48 % H, 15,99 % N,

nalezeno:

72,00 % C, 7,54 % H, 15,68 % N.

Příklad 8

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

7,2 g 6,11-dihydro-2,6-dimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on a 1,9 g 50% natriumhydridu v minerálním oleji se ve 100 ml dimethylformamidu 1 hodinu míchá při teplotě 60 až 70 °C. K výsledné směsi se při teplotě místnosti přikape 8,1 g 3-piperidinopropylchloridu, reakční směs se 5 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se rozpouštědlo oddestiluje ve vakuu a zbytek se překrystaluje z acetonitrilu. Výtěžek produktu tajícího při 145 až 146 °C činí 54 % teorie.

Z této báze, rozpuštěné v ethylacetátu, se působením etherického chlorovodíku připraví hydrochlorid, který po překrystalování z acetonitrilu taje za rozkladu při 260 až 261 stupních Celsia.

Analýza hydrochloridu:

pro $C_{22}H_{29}ClN_4O$ (400,96)

vypočteno:

65,90 % C, 7,29 % H, 13,97 % N,
8,84 % Cl,

nalezeno:

65,70 % C, 7,25 % H, 13,95 % N,
8,84 % Cl.

Příklad 9

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

7,2 g 6,11-dihydro-2,6-dimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on a 1,9 g 50% natriumhydridu v minerálním oleji se ve 100 ml dimethylformamidu 1 hodinu míchá při teplotě 60 až 70 °C, k vzniklé směsi se při teplotě místnosti přikape 8,7 g 3-hexamethyleniminopropylchloridu a reakční směs se 5 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po oddestilování rozpouštědla ve vakuu se zbytek třikrát překrystaluje z cyklohexanu. Výtěžek produktu tajícího při 114 až 115 °C činí 48 % teorie.

Analýza: pro $C_{23}H_{30}N_4O$ (387,5)

vypočteno:

72,98 % C, 7,99 % H, 14,80 % N,

nalezeno:

73,30 % C, 7,88 % H, 14,90 % N.

Příklad 10

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

K 8,0 g 6,11-dihydro-2,6,8,9-tetramethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-onu se přidá 1000 ml dimethylformamidu a 1,9 g 50% natriumhydridu v minerálním oleji, směs se pod dusíkem 30 minut míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přikape roztok 7,5 g 3-diethylaminopropylchloridu ve 35 ml dimethylformamidu a reakční směs se 2 hodiny míchá za zahřívání v olejové lázni o teplotě 120 °C. Po odpaření ve vakuu se zbytek rozpustí ve zředěné kyselině chlorovodíkové, roztok se zahřeje s aktivním uhlím a zfiltruje se. Filtrát se zalkalizuje uhličitánem draselným a vytřepe se etherem. Etherický extrakt se odpaří, odparek se rozpustí v isopropanolu a k roztoku se až do slabě kyselé reakce přidává kyselina fumarová. Vysrážený hydrogenfumarát se pak překrystaluje z isopropanolu. Výtěžek produktu tajícího při 167 až 169 °C činí 75 procent teorie.

Analýza hydrogenfumarátu:
pro $C_{27}H_{36}N_4O_5$ (496,6)

vypočteno:

65,30 % C, 7,31 % H, 11,28 % N,

nalezeno:

65,20 % C, 7,26 % H, 11,45 % N.

Příklad 11

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

Směs 9,9 g 6,11-dihydro-2,4,6-trimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-onu, 100 ml dimethylformamidu a 2,4 g 50% natriumhydridu v minerálním oleji se pod dusíkem 1 hodinu míchá při teplotě 50 až 60 °C, pak se ochladí na teplotu místnosti a přikape se k ní roztok 7,5 g 3-diethylaminopropylchloridu ve 35 ml dimethylformamidu. Po tříhodinovém zahřívání v olejové lázni o teplotě 120 °C se reakční směs odpaří ve vakuu, k zbytku se přidá roztok uhličitanu draselného a směs se vytřepe chloroformem. Po vysušení organické fáze síranem sodným

se chloroform oddestiluje a zbytek se překrystaluje z acetonitrilu. Výtěžek produktu tajícího při 149 až 151 °C činí 76 % teorie.

Analýza: pro $C_{22}H_{30}N_4O$ (366,5)

vypočteno:

72,10 % C, 8,25 % H, 15,29 % N,

nalezeno:

72,20 % C, 8,30 % H, 15,31 % N.

Z výše uvedené báze se v isopropanolu připraví působením etherického chlorovodíku hydrochlorid tající za rozkladu při 281 až 283 °C.

Analýza hydrochloridu:
pro $C_{22}H_{31}ClN_4O$ (403,0)

vypočteno:

65,57 % C, 7,75 % H, 13,90 % N,
8,80 % Cl,

nalezeno:

65,30 % C, 7,63 % H, 14,08 % N,
8,83 % Cl.

Příklad 12

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

a)

12,3 g 6,11-dihydro-2,4,6-trimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-onu se spolu se 120 ml dimethylformamidu a 3,05 g 50 % natriumhydridu v minerálním oleji 2 hodiny míchá při teplotě 60 °C, k výslednému roztoku se přikape 17 g 3-(N-ethylbenzylamino)propylchloridu, reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě 120 °C, načež se odpaří ve vakuu. Destilací zbytku se ve výtěžku 68 % teorie získá 11-[3-(N-ethylbenzylamino)propyl]-6,11-dihydro-2,4,6-trimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on o teplotě varu 236 až 238 °C/40 Pa.

Analýza: pro $C_{27}H_{32}N_4O$ (428,6)

vypočteno:

75,66 % C, 7,52 % H,

nalezeno:

75,90 % C, 7,95 % H.

b)

14 g shora připraveného benzylderivátu se ve 400 ml methanolu hydrogenuje při teplotě 50 °C za tlaku 5 MPa v přítomnosti 10 g 10% paládia na uhlí. Po oddělení katalyzátoru se reakční směs odpaří ve vakuu a zby-

tek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu, načež se překrystaluje z benzínu (teplota varu 100 až 140 °C). Ve výtěžku 42 % teorie se získá 11-(3-ethylaminopropyl)-6,11-dihydro-2,4,6-triethyl-5H-pyrido[2,3-b]-[1,5]benzodiazepin-5-on o teplotě tání 101 až 103 °C.

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

vypočteno:

70,98 % C, 7,74 % H, 16,55 % N,

nalezeno:

70,60 % C, 7,65 % H, 16,80 % N.

Příklad 13

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

5,06 g 6,11-dihydro-2,4,6-trimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-onu a 1,1 g 50% natriumhydridu v minerálním oleji se v 60 ml dimethylformamidu 1 hodinu míchá při teplotě 80 °C, pak se další 4,5 hodiny míchá při teplotě 120 °C, načež se odsaje, rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu, olejovitý zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu a překrystaluje se z benzínu (teplota varu 100 až 140 °C). Výtěžek produktu tajícího při 133 až 135 °C činí 64 % teorie.

Analýza: pro $C_{12}H_{26}N_4O_2$ (366,5)

vypočteno:

68,83 % C, 7,15 % H, 15,29 % N,

nalezeno:

68,80 % C, 7,23 % H, 15,35 % N.

Příklad 14

6,11-Dihydro-11-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl]-2,4,6-trimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

5,06 g 6,11-dihydro-2,4,6-trimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-onu a 1,1 g 50% natriumhydridu v minerálním oleji se v 60 ml dimethylformamidu 1 hodinu míchá při teplotě 80 °C. Po přidání 5,28 g 3-(4-methyl-1-piperazinyl)propylchloridu se reakční směs 1,5 hodiny míchá při teplotě 120 °C, pak se odsaje a rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu. Zbytek se rozmíchá s etherem, krystaly se odsají a překrystalují se z acetonitrilu za přidavku aktivního uhlí. Výtěžek produktu tajícího při 157 až 159 °C činí 62 % teorie.

Analýza: pro $C_{23}H_{31}N_5O$ (393,5)

vypočteno:

70,20 % C, 7,94 % H, 17,80 % N,

nalezeno:

70,20 % C, 7,84 % H, 18,05 % N.

Příklad 15

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

Směs 7,5 g 6,11-dihydro-2,4,6,8(nebo 9)-tetramethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-onu, 100 ml dimethylformamidu a 1,44 g 50% natriumhydridu v minerálním oleji se pod dusíkem 30 minut míchá při teplotě 40 °C, načež se k ní přikape roztok 7,5 g 3-diethylaminopropylchloridu ve 35 ml diethylformamidu. Po jednohodinovém zahřívání v olejové lázni o teplotě 100 °C se reakční směs odpaří ve vakuu, k odparku se přidá roztok uhličitanu draselného a směs se vytřepe etherem. Etherická fáze se vysuší síranem sodným, odpaří se a zbytek s podrobí destilaci. Produkt o teplotě varu 186 až 190 °C/13 Pa se získá ve výtěžku 63 % teorie.

Analýza: pro $C_{23}H_{32}N_4O$ (380,5)

vypočteno:

72,60 % C, 8,48 % H, 14,72 % N,

nalezeno:

72,30 % C, 8,35 % H, 14,80 % N.

Z výše uvedené báze se v acetonovém roztoku připraví působením plynného chlorovodíku rozpuštěného v dioxanu dihydrochlorid tající za rozkladu při 222 °C.

Analýza dihydrochloridu:
pro $C_{23}H_{34}Cl_2N_4O$ (453,5)

vypočteno:

60,92 % C, 7,56 % H, 12,36 % N,
15,64 % Cl,

nalezeno:

61,10 % C, 7,55 % H, 12,60 % N,
15,38 % Cl.

Příklad 16

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

Směs 1,8 g 6,11-dihydro-2,4,6,8,9-pentamethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-onu, 30 ml dimethylformamidu a 0,34 g 50% natriumhydridu v minerálním oleji se pod dusíkem 30 minut míchá při teplotě 50 °C,

pak se k ní při teplotě místnosti přikape roztok 1,5 g 3-diethylaminopropylchloridu v 15 ml dimethylformamidu, reakční směs se 2 hodiny zahřívá v olejové lázni o teplotě 120 °C, načež se odpaří ve vakuu. K zbytku se přidá zředěný amoniak a směs se vytřepe etherem. Spojené etherické extrakty se vysuší síranem sodným, ether se oddestiluje a zbytek se překrystaluje z benzínu (teplota varu 100 až 140 °C). Výtěžek produktu tajícího při 104 až 106 °C činí 53 % teorie.

Analýza: pro $C_{24}H_{34}N_4O$ (394,6)

vypočteno:

73,06 % C, 8,69 % H, 14,20 % N,

nalezeno:

73,0 % C, 8,61 % H, 13,97 % N.

Příklad 17

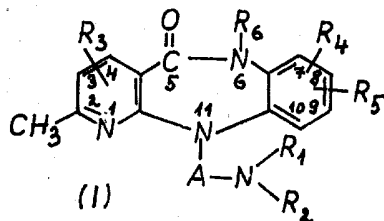
6,11-Dihydro-2,6-dimethyl-11-(3-dimethylaminopropyl)-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

7,2 g 6,11-dihydro-2,6-dimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-onu se spolu s 1,9 g 50 % natriumhydridu v minerálním oleji 2 hodiny zahřívá ve 100 ml absolutního xylenu k varu pod zpětným chladičem. K směsi se přidá 11,2 g 3-dimethylaminopropylesteru p-toluensulfonové kyseliny, reakční směs se dalších 12 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí, odsaje se a filtrát se extrahuje zředěnou kyselinou octovou. Z kyselé fáze se přidáním koncentrovaného amoniaku vyloučí olejovitá báze, která se vyjme etherem. Rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu a zbytek se překrystaluje z benzínu (teplota varu 100 až 140 °C). Výtěžek produktu tajícího při 130 až 131 °C činí 51 % teorie.

Analýza: pro $C_{19}H_{24}N_4O$ (324,4)

vypočteno:

70,34 % C, 7,46 % H, 17,27 % N,



ve kterém

R_1 znamená atom vodíku, přímou nebo roz-

nalezeno:

70,56 % C, 7,23 % H, 17,48 % N.

Příklad 18

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

6,8 g 6,11-dihydro-2,6-dimethyl-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-onu se rozpustí ve 100 ml dimethylformamidu, k roztoku se pod dusíkem přidá 0,24 g lithiumhydridu, směs se 30 minut míchá při teplotě 50 °C, načež se k ní přikape roztok 7,5 g 3-diethylaminopropylchloridu ve 35 ml dimethylformamidu. Reakční směs se 2 hodiny zahřívá na 100 °C, pak se rozpouštědlo oddestiluje ve vakuu, k zbytku se přidá amoniak a směs se extrahuje etherem. Ether se oddestiluje a zbytek se překrystaluje z benzínu (teplota varu 100 až 140 °C). Výtěžek produktu tajícího při 76 až 78 °C činí 78 % teorie.

Analýza: pro $C_{21}H_{28}N_4O$ (352,5)

vypočteno:

71,56 % C, 8,01 % H, 15,89 % N,

nalezeno:

71,45 % C, 8,13 % H, 16,05 % N.

Tatáž sloučenina se ve výtěžku 75 % teorie získá za použití 3-diethylaminopropylbromidu.

Nové sloučeniny obecného vzorce I je možno k farmaceutickým aplikacím upravit na obvyklé farmaceutické prostředky, například na tablety, dražé, želatinové kapsle, sirupy nebo aerosolové preparáty, a to buď jednotlivě, nebo ve vzájemných kombinacích. Jednotková dávka pro dospělé činí 0,05 až 500 μ g, s výhodou 0,5 až 50 μ g, denní dávka 0,15 μ g až 1,5 μ g s výhodou 1,5 μ g až 0,15 mg.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových pyridobenzodiazepinů obecného vzorce I

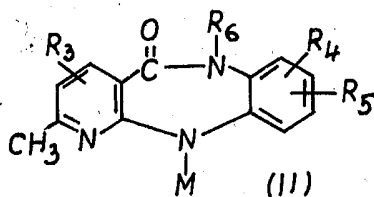
větvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu,

R_2 představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž R_1 a R_2 společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, mohou rovněž tvořit pyrrolidino-, piperidino-, hexamethylenimino-, morfolino- nebo methylpiperazino skupinu,

každý ze symbolů R_3 , R_4 a R_5 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R_6 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

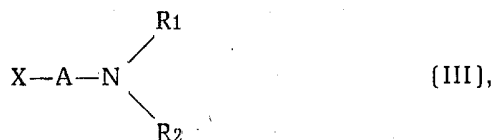
A znamená přímou alkylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, a jejich solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, vyznačující se tím, že se alkalická sůl pyridobenzodiazepinonu, obecného vzorce II



ve kterém

R₃, R₄, R₅ a R₆ mají shora uvedený význam a

M představuje atom alkalického kovu, nechá reagovat s aminem obecného vzorce III



ve kterém

R₁, R₂ a A mají shora uvedený význam a

X představuje reaktivní esterový zbytek silné organické nebo anorganické kyseliny, například atom halogenu nebo toluensulfonylovou skupinu,

v indiferentním organickém rozpouštědle při teplotě mezi 20 a 250 °C, načež se popřípadě, vznikne-li sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R₁ znamená benzylovou skupinu, tato sloučenina následujícím hydrogenolytickým odštěpením benzylové skupiny převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R₁ znamená atom vodíku, a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I převede na sůl s anorganickou nebo organickou kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako indiferentní rozpouštědlo použije xylen, toluen, dioxan, dimethylformamid nebo aceton.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se hydrogenolytické odštěpení benzylové skupiny ze sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R₁ znamená benzylovou skupinu, provádí katalyticky aktivovaným vodíkem při teplotě mezi 20 a 100 °C za tlaku vodíku mezi 0,1 a 10 MPa.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se reakce provádí za použití paládia na aktivním uhlí jako katalyzátoru.