



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 24.III.1965 (P 108 063)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 22.VIII.1967

Kl. 12 p. 10/01

MKP C 07 d

53/04

UKD

Właściciel patentu: J. R. Geigy A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych N₁₁ — podstawionych pochodnych
pirydobenzodiazepin

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych N-heterocyklicznych związków, a mianowicie N₁₁-podstawionych pochodnych pirydobenzodiazepin.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że związki o wzorze ogólnym 1, w którym R i R₁ niezależnie od siebie oznaczają wodór, atom chlorowca, grupę trójfluorometylową, niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkoksylową lub R i R₁ razem mogą oznaczać grupę metylenodwuoksyłową, jak i ich sole z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne, zwłaszcza działanie obniżające ciśnienie, diuretyczne i przeciwzapalne. Związki te wskutek tego mogą znaleźć zastosowanie jako środki obniżające ciśnienie lub przeciwnadciśnieniowe, diuretyczne, przeciwzapalne i uśmierzające. Stanowią one również produkty pośrednie w wytwarzaniu dalszych wartościowych farmakologicznie związków, na przykład przez przeprowadzenie grupy N-nitrozowej w związkach o wzorze ogólnym 1 w inną grupę.

Tytułem przykładu można wymienić 8-metylo-11-nitrozo-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro (4H, 6H) pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepinę, która w przeprowadzonych standartowych próbach na psach, którym stosowano dawki 3 — 10 mg/kg wagi doustnie wykazywała długo utrzymujące się obniżenie ciśnienia krwi. Przy stosowaniu dawek maksymalnych 0,5-1 mg/kg dożylnie : 5-10 mg/kg doustnie nie stwierdzono żadnego, na ogół występującego ubocznego działania.

2

Związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się według wynalazku w następujący sposób. Związek o wzorze ogólnym 2, którym R i R₁ mają wyżej podane znaczenie, nitrozuje się w kwaśnym środowisku za pomocą azotynu. Jako azotyny stosuje się azotyny metali alkalicznych, takich jak na przykład sól, potas lub lit. W tym przypadku jako kwaśne środowisko stosuje się rozcieńczone kwasy mineralne, jak na przykład kwas chlorowcowodorowy, zwłaszcza chlorowodorowy, kwas siarkowy, kwas azotowy i tym podobne, dalej również rozcieńczone wodą niższe kwasy tłuszczowe, jak na przykład kwas mrówkowy, kwas octowy lub kwas propionowy. Jako azotyny można stosować również azotyny niższego alkilu, na przykład azotyn butylu lub azotyn izoamylu. Reakcję w tym przypadku prowadzi się na przykład w kwasie octowym lodowatym.

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 2 wytwarza się w następujący sposób:

Ester alkilowy kwasu pipekolinowego wprowadza się w reakcję z halogenkiem o-nitrobenzylowym. Otrzymany ester kwasu o-nitrobenzylpipekolinowego redukuje się przeprowadzając w ester kwasu o-aminobenzylpipekolinowego, który przez zmydlenie i zamknięcie pierścienia przekształca się w 1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro (4H, 6H) pirydo [2, 1-c] [1,4] benzodiazepin-12-on o wzorze ogólnym 3, w którym R i R₂ mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1. Redukcję otrzymanego w ten spo-

sób związku prowadzi się za pomocą wodoru litowoglinowego i otrzymuje pożądaną związek o wzorze ogólnym 2.

W cyklu reakcyjnym analogicznym do wyżej opisanego otrzymuje się z estru alkilowego kwasu pipekolinowego i halogenku n-nitrobenzoilu 1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro (4H, 6H)-pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepin-6, 12-on o wzorze ogólnym 4, w którym R i R₁ mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1.

Również i w tym przypadku redukcja tak otrzymanego związku za pomocą wodoru litowoglinowego prowadzi do związku wyjściowego o wzorze ogólnym 2.

Określenia „niższa grupa alkilowa” i „niższa grupa alkoksylowa” oznaczają nasycone jednowartościowe reszty o wzorze ogólnym



w którym m oznacza liczbę całkowitą wynoszącą mniej niż 6 i to zarówno o łańcuchach prostych jak i rozgałęzionych, takie jak reszta metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, butylowa, izobutylowa, n-amylowa itd.

Gdy symbol R ewentualnie R₁ oznaczają atom chlorowca, wówczas atomem chlorowca jest atom chloru, bromu lub jodu. Podstawniki R i R₁ występują przede wszystkim w położeniu 8 i 9.

Wyżej opisane pochodne pirydobenzodiazepiny otrzymywane w postaci wolnych zasad, ewentualnie przeprowadza się w farmaceutycznie dopuszczalne nietoksyczne sole addycyjne z kwasami. Do wytwarzania soli stosuje się kwasy nieorganiczne lub organiczne, takie jak kwasy chlorowcowodorowe, kwas chlorowodorowy i bromowodorowy, kwas siarkowy i kwas fosforowy oraz kwas octowy, kwas mlekowy, kwas bursztynowy, kwas jabłkowy, kwas akonitowy, kwas ftalowy i kwas winowy. Reakcję prowadzi się w znany sposób.

Następujące przykłady wyjaśniają sposób wytwarzania nowych związków o wzorze ogólnym 1, jednakże nie stanowią one jedynej formy realizowania wynalazku. Temperatury podane w stopniach Celsjusza. W przykładach stosuje się nomenklaturę: 11-nitrozo-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro (4H, 6H) pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepina, opartą na wzorze strukturalnym 5.

Przykład I.

a) *N*-2-nitro-5-chlorobenzylol-pipekolinian etylu 33,3 g pipekolinianu etylu rozpuszcza się w 200 ml suchego toluenu. Do otrzymanego roztworu dodaje się 34 g węglanu potasu i podczas mieszania wkrapla roztwór 44,54 g chlorku 2-nitro-4-chlorobenzylu w 300 ml suchego toluenu. Po zakończeniu dodawania mieszaninę ogrzewa się do wrzenia w ciągu 12 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym oziębia, zakwasza 3n kwasem solnym i wyczerpująco ekstrahuje. Połączone kwaśne ekstrakty przemycza się estrem kwasu octowego i mocno alkalizuje. Wytrącony olej ekstrahuje się eterem, ekstrakt eterowy przemycza wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Pozostałość destyluje się w próżni. Otrzymuje się 45,8 g pożądanego produktu

ktu pośredniego w postaci żółtego lepkiego oleju. Temperatura wrzenia 153 — 154° /0,1 mm Hg.

b) *N*-2-amino-5-chlorobenzylol-pipekolinian etylu 7,5 g-*N*-(2-nitro-5-chlorobenzylol)-pipekolinianu etylu rozpuszcza się w 100 ml etanolu i uwodarnia w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem atmosferycznym w obecności niklu Raney'a. Zostaje przy tym pobrane 1670 ml wodoru. Następnie katalizator usuwa się i przesącz odparowuje w próżni do sucha. Otrzymany jako pozostałość olej destyluje się i uzyskuje 5,1 g pożądanego produktu pośredniego w postaci oleju, o temperaturze wrzenia 154/0,3 mm Hg.

c) 8-chloro-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepin-12-on

20,0 g *N*-2-amino-5-chlorobenzylol-pipekolinianu etylu ogrzewa się z 350 ml 3n kwasu solnego 5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu roztwór alkalizuje się do wartości pH 10, po czym wyczerpująco ekstrahuje chloroformem. Połączone ekstrakty chloroformowe przemycza się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i uwalnia w próżni od rozpuszczalnika. Pozostałość składa się z 16,32 g białych kryształów, które po przekrystalizowaniu z etanolu topnieją w temperaturze 224 — 225°.

W analogiczny sposób można z odpowiednich podstawionych halogenków o-nitrobenzylu otrzymywać następujące związki:

8-metoksy-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepin-12-on, o temperaturze topnienia 205 — 206°, 9-chloro-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepin-12-on, o temperaturze 182 — 183°, 8,9-dwumetylo-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepin-12-on, o temperaturze topnienia 229 — 230°.

d) 8-chloro-1, 2, 3, 11, 12 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepina

0,7 g wodoru litowoglinowego zawieszają się w 30 ml suchego tetrahydrofuranu. Następnie podczas mieszania dodaje się w temperaturze pokojowej roztwór 2 g 8-chloro-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepin-12-on w 100 ml tetrahydrofuranu. Po zakończeniu dodawania mieszaninę ogrzewa się w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną i nadmiar wodoru litowoglinowego rozkłada się za pomocą estru octowego.

Rozpuszczalnik usuwa się w próżni i pozostałość obficie traktuje 3 n wodorotlenkiem sodowym. Następnie mieszaninę ekstrahuje się chloroformem i ekstrakt przemycza wodą, suszy nad siarczanem sodowym i uwalnia od rozpuszczalnika w próżni.

Pozostałość krystalizuje spontanicznie i po przekrystalizowaniu z cykloheksanu topnieje w temperaturze 125 — 126°.

Analogicznie do opisanego przykładu można otrzymywać następujące związki:

9-metoksy-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepinę, o temperaturze topnienia 104 — 105°, 9-chloro-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepinę, o temperaturze topnienia 131 — 132°.

8,9-dwumetylo-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepinę.

e) 8-chloro-11-nitrozo-1, 2, 3, 11, 12 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepina

14,5 g 8-chloro-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepiny rozpuszcza się w mieszaninie 44,8 ml stężonego kwasu solnego i 106 ml wody. Mieszaninę oziębia się mieszając do temperatury 15°. Następnie dodaje się w przeciągu 10 minut roztwór 8,4 g azotynu sodowego w 30 ml wody. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu dalszych 2 godzin w tej samej temperaturze i alkalinizuje 2 n roztworem węgla sodowego. Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się chloroformem, suszy nad siarczanem sodowym, sączy i zateża w próżni. Pozostałość krystalizuje podczas oziębiania. Po przekrystalizowaniu z heksanu produkt topnieje w temperaturze 104 — 105°.

Przykład II.

9-chloro-11-nitrozo-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepina

4,7 g 9-chloro-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepiny wytworzonej sposobem opisanym w przykładzie I, rozpuszcza się w mieszaninie 11,6 ml stężonego kwasu solnego i 32 cm³ wody. Mieszaninę w trakcie mieszania oziębia się do temperatury 10°, następnie w przeciągu 5 minut dodaje się roztwór 2,8 g azotynu sodowego w 10 ml wody. Mieszaninę reakcyjną miesza się dalej w tej samej temperaturze w ciągu godziny po czym alkalinizuje roztworem 2 n węgla sodowego i ekstrahuje chloroformem, suszy nad siarczanem sodowym, sączy i zateża w próżni. Pozostałość destyluje się i otrzymuje 2,2 g żółtego oleju. Temperatura wrzenia 190 — 192°/0,1 mm Hg.

Przykład III.

9-metoksy-11-nitrozo-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepina

2,35 g 9-metoksy-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepiny, o temperaturze topnienia 104 — 105° otrzymanej sposobem opisanym w przykładzie I, rozpuszcza się w mieszaninie z 2 ml stężonego kwasu solnego i 4 ml wody. Roztwór oziębia się mieszając do temperatury 10°, następnie dodaje się w przeciągu 3 minut roztwór 0,7 g azotynu sodowego w 2,5 ml wody. Mieszaninę reakcyjną miesza się dalej w ciągu 1 godziny w tej samej temperaturze, po czym alkalinizuje 2 n roztworem węgla sodowego. Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się chloroformem, ekstrakt chloroformowy suszy nad siarczanem sodowym, sączy i zateża w próżni. Pozostałość destyluje się i otrzymuje 1,9 g żółtego oleju o temperaturze wrzenia 174 — 175°/0,05 mm Hg.

Przykład IV. 8,9-dwumetoksy-11-nitrozo-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepina

a) N-/4,5-dwumetoksy-2-nitrobenzoilo/-pipekolinian etylu

Kwas 4,5-dwumetoksy-2-nitrobenzoesowy wytwa-

rza się przez utlenianie 4,5-dwumetoksy-2-nitrobenzaldehydu. 11,3 g kwasu 4,5-dwumetoksy-2-nitrobenzoesowego (0,05 mola) rozpuszcza się w 250 ml benzenu i do utworzonego roztworu dodaje 0,1 mola chlorku tionylu. Mieszaninę ogrzewa się 6 godzin pod chłodnicą zwrotną i zateża w próżni do pozostałości w postaci syropu. Pozostałość tę rozpuszcza się w 100 ml benzenu i znowu zateża do syropu, następnie rozpuszcza się w 300 ml toluenu i dodaje do mieszaniny z 0,05 mola trójetylaminy i 0,05 mola pipekolinianu etylu w 100 ml toluenu, w temperaturze pokojowej. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 6 godzin do temperatury 80°, oziębia i sączy.

Przesącz roztworu toluenowego przemycia się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i usuwa w próżni rozpuszczalnik. Otrzymana pozostałość w postaci oleju krystalizuje przy oziębianiu. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny heksanu i benzenu w stosunku 1:1 produkt topnieje w temperaturze 120°C.

b) 8,9-dwumetoksy-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepino-6-12-dion

4,5 g N-/4,5-dwumetoksy-2-nitrobenzoilo/-pipekolinianu etylu rozpuszcza się w 250 ml alkoholu i w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem atmosferycznym uwodarnia w obecności niklu Raney'a. Po zakończeniu pobierania wodoru katalizator usuwa się przez odsączenie i przesącz zateża w próżni. Pozostałość w postaci N-/4,5-dwumetoksy-2-amino-benzoilo/-pipekolinianu etylu zawiesza się w mieszaninie z 40 ml 3n roztworu wodorotlenku sodowego i 25 ml alkoholu. Mieszaninę ogrzewa się 5 minut na łaźni parowej, alkohol odpędza w próżni i do pozostałości dodaje 150 ml 3 n kwasu solnego. Mieszaninę pozostawia się na 48 godzin, po czym roztwór alkalinizuje roztworem węgla sodowego, ekstrahuje chloroformem i suszy nad siarczanem sodowym. Rozpuszczalnik odpędza się w próżni. Pozostałość krystalizuje. Po przekrystalizowaniu z etanolu produkt topnieje w temperaturze 255 — 256°.

c) 8,9-dwumetoksy-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepina

7 g 8,9-dwumetoksy-1, 2, 3, 11, 12 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepino-6,12-dionu rozpuszcza się w 500 ml tetrahydrofuranu. Do otrzymanego roztworu dodaje się porcjami 3 g wodoru litowoglinowego. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 8 godzin podczas mieszania pod chłodnicą zwrotną i następnie steża pod próżnią. Pozostałość oziębia się i hydrolizuje za pomocą 3h wodorotlenku sodowego. Roztwór ekstrahuje się chloroformem; ekstrakt chloroformowy suszy nad siarczanem sodowym i sączy. Po zateżeniu w próżni pozostałość krystalizuje. Po przekrystalizowaniu w eterze nadtowym otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 116 — 117°.

d) 8, 9-dwumetoksy-11-nitrozo-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepina

2,62 g 8,9-dwumetoksy-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepiny rozpuszcza się w mieszaninie 2 ml stężonego kwasu

solnego i 4 ml wody. Mieszaninę oziębia się do temperatury 10° podczas mieszania, następnie dodaje w przeciągu 5 minut roztwór 0,7 g azotynu sodowego w 2,5 ml wody. Mieszaninę reakcyjną miesza w ciągu dalszej 1 godziny w takiej samej temperaturze, po czym alkalizuje 2n roztworem węglanu sodowego. Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się chloroformem, ekstrakt chloroformowy suszy nad siarczanem sodowym, sączy i zateża w próżni. Pozostałość krystalizuje przy oziębieniu. Po przekrystalizowaniu z izopropanolu produkt topnieje w temperaturze 96 — 97°.

Przykład V. 8,9-dwumetylo-11-nitrozo-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepina

3,5 g 8,9-dwumetylo-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepiny wytworzonej sposobem opisanym w przykładzie IV, rozpuszcza się w mieszaninie z 3 ml stężonego kwasu solnego i 6 ml wody i mieszaninę podczas mieszania oziębia się do temperatury 10°. Następnie w ciągu 5 minut dodaje się roztwór 1,1g azotynu sodowego w 3,8 ml wody. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu dalszych 2 godzin i po dodaniu 20 ml wody ekstrahuje chloroformem, suszy nad siarczanem sodowym, sączy i stęży w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w roztworze węglanu sodowego, ekstrahuje chloroformem, ekstrakt chloroformowy suszy siarczanem sodowym i w próżni zateża. Po oziębieniu i dodaniu heksanu produkt krystalizuje. Po przekrystalizowaniu z cykloheksanu otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 62 — 63°.

Przykład VI. 8-metylo-11-nitrozo-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/ [2,1-c] [1,4] benzodiazepina
a) N-/5, metylo-2-nitrobenzoilo/-pipekolinian etylu

8,5 g (0,05 mola) kwasu 5-metylo-2-nitrobenzoesowego rozpuszcza się w 300 ml benzenu i do otrzymanego roztworu dodaje się 9 g chlorku tionylu w 50 ml benzenu. Mieszaninę ogrzewa się 8 godzin pod chłodnicą zwrotną i w próżni zateża do pozostałości o właściwościach syropu. Pozostałość tę rozpuszcza się w 100 ml benzenu i znowu zateża do konsystencji syropu, który następnie rozpuszcza się w suchym toluenie i dodaje 15,7 g pipekolinianu etylu w 100 ml toluenu. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin, po czym oziębia i sączy. Przesącz toluenowy przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i uwalnia w próżni od rozpuszczalnika. Pozostałość destyluje się i otrzymuje 10 g żółtego oleju. Temperatura wrzenia 190 — 191°/0,05 mm Hg.

b) 8-metylo-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H,6H) pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepino-6,12-dion

10 g N-/5-metylo-2-nitrobenzoilo/-pipekolinianu etylu rozpuszcza się w 175 ml alkoholu i w temperaturze pokojowej, pod ciśnieniem atmosferycznym uwodarnia w obecności niklu Raney'a. Po zakoń-

czeniu pobierania wodoru katalizator usuwa się przez odsączenie i przesącz zateża w próżni. Pozostałość po destylacji stanowi 6 g żółtego oleju, o temperaturze wrzenia 215 — 217°/0,2 mm Hg (lekki rozkład). Olej ten zawiesza się w 100 ml 3 n kwasu chlorowodorowego i pozostawia na 2 dni. Roztwór alkalizuje się roztworem wodorotlenku sodowego, ekstrahuje chloroformem, ekstrakt chloroformowy suszy nad siarczanem sodowym i zateża do sucha. Wydajność wynosi 3 g. Po przekrystalizowaniu z izopropanolu produkt topnieje w temperaturze 242 — 243°.

c) 8-metylo-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepina

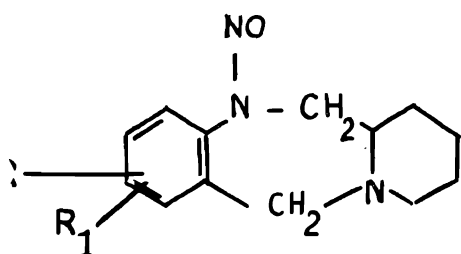
10 g 8-metylo-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepino-6,12-dionu rozpuszcza się w 1200 ml tetrahydrofuranu i do roztworu tego dodaje porcjami 5 g wodoru litowoglinowego, mieszaninę 11 godzin utrzymuje się pod chłodnicą zwrotną, mieszając, po czym zateża w próżni. Pozostałość oziębia się i hydrolizuje 3 n roztworem wodorotlenku sodowego. Roztwór ekstrahuje się chloroformem, ekstrakt chloroformowy suszy się nad siarczanem sodowym i sączy. Po zateżeniu w próżni pozostałość krystalizuje. Przez przekrystalizowanie z mieszaniny pentanu i heksanu 1:1 otrzymuje się produkt, o temperaturę topnienia 119 — 120°.

d) 8-metylo-11-nitrozo-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepina

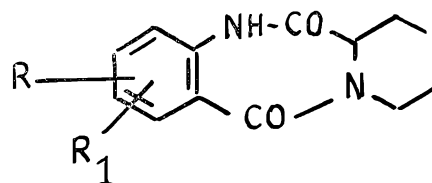
8,6 g 8-metylo-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepiny rozpuszcza się w mieszaninie 5,8 ml stężonego kwasu solnego i 16 ml wody. Mieszaninę podczas mieszania oziębia się do temperatury 10°, po czym w przeciągu 5 minut dodaje roztwór 2,8 g azotynu sodowego w 10 ml wody. Mieszaninę reakcyjną miesza się dalej 1 godzinę w tej samej temperaturze, a następnie alkalizuje węglanem sodowym. Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się chloroformem, ekstrakt chloroformowy sączy i w próżni usuwa rozpuszczalnik. Pozostałość destyluje się i otrzymuje 5,8 g żółtego oleju, o temperaturze wrzenia 172 — 174°/0,2 mm Hg. Olej krystalizuje przy oziębianiu a kryształy topnieją w temperaturze 68 — 69°.

Zastrzeżenie patentowe

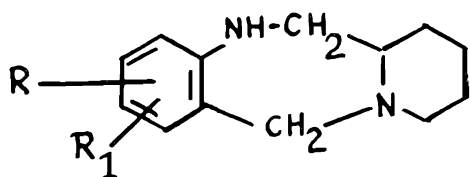
Sposób wytwarzania nowych N₁₁ — podstawionych pochodnych pirydobenzodiazepin o wzorze ogólnym 1, w którym R i R₁ niezależnie od siebie oznaczają wodór, atom chlorowca, grupę trójfluorometylową, niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkoksylową, lub R i R₁ razem oznaczają grupę metylenodwuoksylową, znamienny tym, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R i R₁ mają wyżej podane znaczenie nitrozuje się azotynem metalu alkalicznego lub azotynem niższego alkilu w środowisku kwasu.



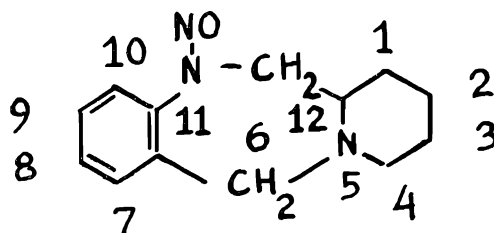
wzór 1



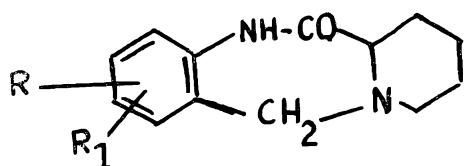
wzór 4



wzór 2



wzór 5



wzór 3