



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTEGNINGSSKRIFT Nr. 149065

**[C] (45) PATENT MEDDELT
8. FEB. 1984**

(51) Int. Cl.³ C 07 D 471/04

(21) Patentsøknad nr. 781880

(22) Inngitt 30.05.78

(24) Løpedag 30.05.78

(41) Alment tilgjengelig fra 01.12.78

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 31.10.83

(30) Prioritet begjært 31.05.77, Forbundsrepublikken Tyskland, nr.
P 27 24 478

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av
terapeutisk aktive benzodiazepinderivater.

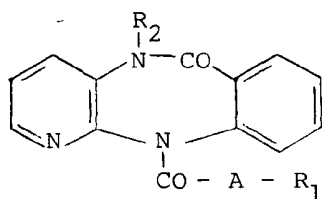
(71)(73) Søker/Patenthaver DR. KARL THOMAE GMBH,
Birkendorfer Strasse 65,
D-7950 Biberach/Riss,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(72) Oppfinner GÜNTHER SCHMIDT,
MATYAS LEITOLD,
Biberach,
Forbundsrepublikken Tyskland.

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

(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) utl.skrift nr. 124073

Denne oppfinnelse angår fremstilling av nye 5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on-derivater med den generelle formel



I,

og fysiologisk forlikelige salter derav med uorganiske eller organiske syrer.

I den ovenstående generelle formel I betyr:

R_1 en fri amino-, tert.butylamino-, N-cykloheksyl-N-metylamino-, dibenzylamino-, benzylamino-, trimetoksybenzylamino-, 1-etyl-2-pyrrolidinylmetylamino-, 1-etyl-3-piperidinylamino-, 9-metyl-3,9-diazabicyklo[3.3.1]nonan-3-yl-, 1,2,3,6,7,8,9,9a-oktahydro-4H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-1(eller 8)yl-, en 3- eller 4-hydroksypiperidino- eller metoksy-piperidino-, en 1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolyl-, 3-azaspiro[5.5]undekan-3-yl-, en 4-oksopiperidinogruppe eller et etylenketal derav, en heksahydro-3-metyl-1-pyrimidinyl-, tiomorfolino- eller 1-oksydo-tiomorfolingruppe, heksahydro-4-metyl-1H-1,4-diazepin-1-yl eller 2,6-dimetylmorfolinogruppe, en 1,4-diazabicyklo[4.3.0]nonan-4-yl-, 1,2,5,6-tetrahydro-pyrid-1-yl-, (1-metylpyrrolidin-2-yl)etyl-amino-, (1-metylpyrrolidin-2-yl)metylamino-,

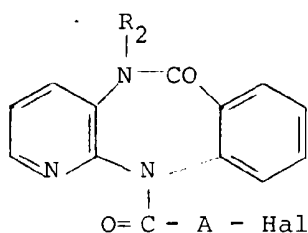
(1-n-propyl-pyrrolidin-2-yl)metylamino-, (1-allyl-pyrrolidin-2-yl)metylamino-, (1-n-butyl-pyrrolidin-2-yl)metylamino-, (1-benzyl-pyrrolidin-2-yl)metylamino-, (furan-2-yl)metylamino-, (tetrahydrofuran-2-yl)metylamino- eller en N-[(1-etyl-pyrrolidin-2-yl)metyl]metylaminogruppe, en (1-etyl-pyrrolidin-3-yl)-metylamino- eller en (1-allyl-pyrrolidin-3-yl)metylaminogruppe,

A en lineær eller forgrenet alkylengruppe med 1 til 5 karbonatomer, og

R₂ et hydrogenatom eller en metyl- eller etylgruppe, idet

R₁ også kan bety en dimetylamino-, dietylamino-, diisopropylamino-, 4-benzylpiperidino-, diisobutylamino-, pyrrolidino-, piperidino-, en med en metyl- eller etylgruppe substituert piperidinogruppe eller en morfolinogruppe, hvis A betyr en lineær eller forgrenet alkylengruppe med 2 til 5 karbonatomer.

De nye forbindelser fremstilles i henhold til oppfinnelsen ved at et 11-halogenacyl-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on med den generelle formel



II

hvor R₂ og A er som ovenfor angitt og Hal betyr et halogenatom, omsettes med et amin med den generelle formel



III

hvor R₁ har den ovenfor angitte betydning.

Omsetningen foretas fordelaktig i et indifferent oppløsningsmiddel, eventuelt under tilsetning av et syrebindende middel, ved forhøyet temperatur, fortrinnsvis ved det anvendte oppløsningsmidlets koketemperatur. Som oppløsningsmidler anvendes fortrinnsvis alkoholer så som etanol, n-propanol og isopropanol, ketoner så som aceton, eller eter, så som dioksan eller tetrahydro-

furan, men man kan også anvende aromatiske hydrokarboner så som benzen eller toluen. Det er hensiktsmessig å anvende aminet med formel III i et passende overskudd for å binde det frigjorte hydrogenhalogenid, men man kan også anvende andre hydrogenhalogenid-bindende midler, f.eks. alkalikarbonater, alkali-hydrogenkarbonater eller tertiær organiske aminer så som trietylamin, pyridin eller dimetylanilin. Omsetningen kan forløpe under avspaltning av hydrogenhalogenid over en forbindelse med den generelle formel II hvor det istedenfor gruppen -A-Hal befinner seg en tilsvarende alkenylgruppe. Aminet med den generelle formel III tiller seg da denne alkenylgruppe.

I henhold til denne reaksjonsform kan forbindelsene med den generelle formel I også fremstilles ved at man først fremstiller en forbindelse med den generelle formel II, som er oppløst i et inert oppløsningsmiddel, ved oppvarming, fortrinnsvis til reaksjonsblandingens tilbakeløpstemperatur, med et hydrogenhalogenid-bindende middel som tiltrekker hydrogenhalogenid, den derved dannede forbindelse med den generelle formel II hvor det istedenfor en gruppe -A-Hal står en alkenylgruppe, isoleres, og denne mellomforbindelse omsettes derefter i et egnet oppløsningsmiddel med et amin med den generelle formel III ved temperaturer opp til reaksjonsblandingens kokepunkt.

Som oppløsningsmiddel ved det første reaksjonstrinn, avspaltning av hydrogenhalogenidet, tjener fortrinnsvis høyerekokende etere så som dioksan eller tetrahydrofuran, men også aromatiske hydrokarboner, så som benzen eller toluen, og som hydrogenhalogenid-avspaltende midler anvendes f.eks. alkalikarbonater, alkali-hydrogenkarbonater eller tertiære organiske aminer så som trietylamin, pyridin eller dimetylanilin. Omsetningen av det således dannede mellomprodukt med aminet med den generelle formel III foretas i et oppløsningsmiddel, f.eks. i en alkohol så som etanol, n-propanol eller isopropanol, eller i et keton, så som aceton, eller i en eter så som dioksan eller tetrahydrofuran, eller i et aromatisk hydrokarbon så som benzen eller toluen.

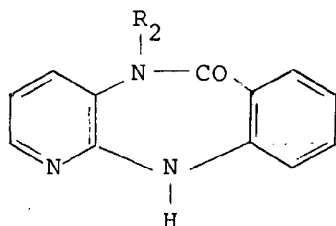
En forbindelse med den generelle formel I hvor R_1 betyr en fri aminogruppe, kan i og for seg fremstilles ved den ovenfor beskrevne fremgangsmåte ved omsetning med ammoniakk under trykk i et lukket kar. På grunn av opparbeidelsen av reaksjonsblandingen og for å oppnå et tilfredsstillende utbytte, er det imidlertid fordelaktig at en forbindelse med den generelle formel II først

omsettes med benzylamin eller et passende kjernesubstituert benzylaminderivat, og den derved dannede benzylaminoforbindelse overføres til en forbindelse med den generelle formel I hvor R_1 betyr en fri aminogruppe, ved kjente metoder, f.eks. ved katalytisk hydrogenering.

Den erholdte forbindelse med den generelle formel I kan på i og for seg kjent måte overføres til sine fysiologisk for-
likelige salter ved omsetning med uorganiske eller organiske syrer. Som syrer anvendes hensiktsmessig saltsyre, bromhydrogen-
syre, svovelsyre, fosforsyre, vinsyre, sitronsyre, fumarsyre, maleinsyre, ravsyre eller oksalsyre.

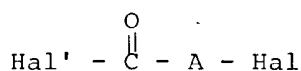
Utgangsforbindelsene med den generelle formel II kan fremstilles som følger:

Ved omsetning av et 5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzo-
diazepin-6-on med den generelle formel:



IV

hvor R_2 er som ovenfor angitt, med et halogenacylhalogenid med den generelle formel



V

hvor A er som ovenfor angitt og Hal og Hal', som kan være like eller forskjellige, betyr halogenatomer så som klor, brom eller jod. Omsetningen foretas fortrinnsvis i et inert oppløsningsmiddel i nærvær av et hydrogenhalogenid-bindende middel ved forhøyet temperatur, fortrinnsvis ved reaksjonsblandingens koketemperatur. Som oppløsningsmidler kan f.eks. anvendes aromatiske hydrokarboner så som benzen og xylen, eller etere, så som dietyleter, dipropyl-
eter eller fortrinnsvis cykliske etere så som dioksan. Egnede hydrogenhalogenid-bindende midler er tertiære organiske aminer så som trietylamin, N,N-dimetylanilin og pyridin, eller også uorganiske baser så som alkalikarbonater eller alkalihydrogenkarbonater. Opparbeidelse av reaksjonsblandingen foretas på vanlig måte, og

utbyttene er opptil 90% av det teoretiske. De dannede halogenacylforbindelser med den generelle formel II er for det meste godt krystalliserbare forbindelser som også uten ytterligere rensning kan anvendes for den videre omsetning. F.eks. fikk man ved omsetning av den passende forbindelse med den generelle formel IV

- a) med 2-klorpropionylklorid i dioksan som oppløsningsmiddel:
11-(2-klorpropionyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, sm.p. 215-218°C (fra etanol)
og
11-(2-klorpropionyl)-5-metyl-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, sm.p. 210-212°C (fra acetonitril),
med 3-klorpropionylklorid i dioksan som oppløsningsmiddel:
11-(3-klorpropionyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, sm.p. 216-218°C (spaltning);
- b) med 4-klorbutyrylklorid i xylen som oppløsningsmiddel:
11-(4-klorbutyryl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, sm.p. 205-207°C (fra etylacetat),
- c) med 5-klorvalerylklorid i xylen:
11-(5-klorvaleryl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, sm.p. 170-172°C (fra n-propanol),
og
- d) med 6-klorkaproylklorid i xylen:
11-(6-klorkaproyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, sm.p. 128-130°C (spaltning).

Fra de således erholdte 11-(halogenacyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-oner får man lett, slik som angitt ovenfor, mellomproduktene som i 11-stilling inneholder en alkenylacylgruppe, for videre omsetning med et amin med den generelle formel III. Således får man f.eks. fra 11-(3-klorpropionyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on i dioksan som oppløsningsmiddel etter 1 times kokning ved tilbakeførs-temperatur i nærvær av et overskudd av trietylamin, et godt utbytte av 11-(akryloyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on med smeltepunkt over 235°C (spaltning) (fra acetonitril) (se tysk patent 1.936.670).

Forbindelsene med den generelle formel IV er kjent fra litteraturen (se tysk patent 1.179.943 og 1.204.680).

De nye forbindelser og deres salter oppviser verdifulle terapeutiske egenskaper, særlig virker de ulcus-hemmende og sekresjonshemmende.

Forbindelsene

- A = 11-([(1-etyl-2-pyrrolidiny]metylamin]acetyl)-5,11-dihydro-5-metyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
- B = 5,11-dihydro-11-[(4-metoksypiperidino)acetyl]-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on
- C = 5,11-dihydro-11-[3-(2-metyl]piperidino)propionyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
- D = 5,11-dihydro-11-(3-piperidinopropionyl)-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on
- E = 5,11-dihydro-11-(4-pyrrolidino-butyryl)-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on

ble undersøkt med henblikk på deres hemmende virkning på dannelsen av stress-sår hos rotter og deres spasmolytiske virkning, i forhold til atropin, under hensyntagen til den akutte toksisitet.

Den hemmende virkning på dannelsen av stress-sår hos rotter ble undersøkt ved metoden ifølge K. Takagi og S. Okabe, Jap. Journ. Pharmac. 18, s. 9 til 18 (1969). Førte hunnrotter med en kroppsvekt mellom 220 og 260 g ble satt enkeltvis i små trådbur og derefter anbragt loddrett i et vannbad, som ble holdt ved en konstant temperatur på 23°C, i 16 timer, slik at bare hodet og brystbenet raget over vannoverflaten. De aktive stoffer ble administrert peroralt til dyrene ca. 5 til 10 minutter på forhånd. Pr. forbindelse ble 5 dyr anvendt. Kontrolldyrene fikk på samme måte 1 ml av en 0,9%ig fysiologisk koksaltoppløsning eller 1 ml av en 1%ig tyloseoppløsning. Etter 18 timer ble rottene avlivet ved hjelp av en overdose av kloretyl, mavesekkene ble tatt ut, snittet opp langs den store kurvatur og utspent på en korkskive. Bedømmelsen ble foretatt ved den fremgangsmåte ifølge Marazzi-Uberti og Turba som er beskrevet i Med. Exp. 4, s. 284 til 292 (1961) og ved fremgangsmåten beskrevet av Takagi og Okabe i det ovenfor angitte litteratursted.

Den spasmolytiske virkning ble bestemt in vitro på marsvin-kolon ved forsøksanordningen ifølge R. Magnus, Pflügers Archiv. 102, s. 123 (1904). Som middel til å frembringe krampe, ble anvendt acetylcholin, som sammenligningsforbindelse atropinsulfat.

Spastikumet ble tilsatt 1 minutt før tilsetningen av spasmolytikumet, og spasmolytikumets innvirkningstid var 1 minutt. På rotter kunne det også iakttas at de atropinaktige bivirkninger, så som hemning av spyttsekresjonen, mangler fullstendig eller er tydelig redusert for forbindelsene A til E.

Den akutte toksisitet ble bestemt etter peroral administrering av de aktive stoffer til fastende, hvite mus med kroppsvekt 18-20 g. Observasjonstiden var 14 dager.

Den følgende tabell inneholder de fundne verdier:

For- bindelse	Ulcus-hemning i % (rotter) efter peroral administrering av			Spasmolyse (acetylcholin) i forhold til atropin = 1	DL ₅₀ peroral mg/kg mus
	50	25	12,5		
	mg/kg				
A	95	90	90	1/250	~1500 ⁺
B	89	79	53	1/125	>1000 ⁺⁺
C	95	84	79	1/50	>1000 ⁺⁺⁺
D	84	69	58	1/125	~2000 ⁺⁺⁺⁺
E	79	58	18	1/190	>1500 ⁺⁺⁺⁺⁺

+ ved 1500 mg/kg var 2 av 4 dyr døde
 ++ ved 1000 mg/kg var 2 av 5 dyr døde
 +++ ved 1000 mg/kg var 1 av 5 dyr død
 ++++ ved 2000 mg/kg var 3 av 5 dyr døde
 +++++ ved 1500 mg/kg var 1 av 6 dyr død

Den spasmolytiske virkning hos forbindelsene A til E er betydelig svakere enn virkningen av atropinsulfat, og dermed også de atropinaktige bivirkninger.

149065

Forsøksrapport

Forbindelsene

- A' = 5,11-dihydro-5-metyl-11-[(1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)-acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
(eksempel 64),
- B' = 5,11-dihydro-11-[(1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on (eksempel 45),
- C' = 5,11-dihydro-11-[3-(1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)propionyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on (eksempel 65),
- D' = 11-([2-(1-metyl-2-pyrrolidiny1)etyl-amino]acetyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
(eksempel 61)
- E' = 5,11-dihydro-5-metyl-11-([2-(1-metyl-2-pyrrolidiny1)etyl-amino]acetyl)-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
(eksempel 66),
- F' = 5,11-dihydro-11-([(1-metyl-2-pyrrolidiny1)metyl-amino]acetyl)-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
(eksempel 56),
- G' = 11-([(1-etyl-2-pyrrolidiny1)metyl-amino]acetyl)-5,11-dihydro-5-metyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-2HCl
(eksempel 1),
- H' = 5,11-dihydro-5-metyl-11-([(1-n-propyl-2-pyrrolidiny1)metyl-amino]acetyl)-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
(eksempel 69),
- I' = 11-([(1-allyl-2-pyrrolidiny1)metyl-amino]acetyl)-5,11-dihydro-5-metyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
(eksempel 70)
- ble undersøkt med hensyn til sin sårhemmende virkning og sin akutte toksisitet og i denne henseende sammenlignet med følgende kjente forbindelser:
- K' = 5,11-dihydro-11-[(4'-metyl-piperaziny1)acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-dihydroklorid
(norsk patent 124.073, eksempel 8), og
- L' = 5,11-dihydro-11-pyrrolidinoacetyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on (NP 124.073, eksempel 16).

Metodikk:

Undersøkelsen av den sår-hemmende virkning ble foretatt som beskrevet i beskrivelsen på side 6. Den akutte toksisitet ble bestemt ved peroral administrering av prøveforbindelsene i en tylose-suspensjon eller en vandig oppløsning til grupper på hver 5 hannmus og 5 hunnmus av NMRI-stammen med en gjennomsnittsvekt på 18 til 20 g. En gruppe av 10 mus fikk i hvert tilfelle en bestemt dosemengde. På grunnlag av de verdier som ble funnet ved de forskjellige doseringer, ble ifølge Litchfield og Wilcoxon LD₅₀ bestemt som den dose som medførte at 50% av dyrene døde innen 14 dager etter administreringen.

Den følgende tabell inneholder de fundne verdier:

Forbindelse	Ulcus-hemmende virkning i % etter peroral administrering av					LD ₅₀ , peroral mg/kg mus, i parentes er angitt pålitelighets- grenser for 95%ig sannsynlighet
	12,5	6,25	3,12	1,56	0,78	
	mg/kg rotte					
A'	78	56	56	28	0	1540 (1103-2148)
B'	84	74	47	16	0	2325 (1722-3139)
C'	72	11	10	10	0	1500 ⁺
D'	63	42	32	i.b.	i.b.	2500 ⁺⁺
E'	84	75	75	53	53	955 (872-1046)
F'	79	40	35	10	0	>3000 ⁺⁺⁺
G'	90	84	79	53	21	>2500 ⁺⁺⁺⁺
H'	84	74	63	45	25	935 (780-1120)
I'	84	51	26	10	0	>1500 ⁺⁺⁺⁺⁺
Sammenligningsforbindelse						
K'	23	0	0	0	0	3100 (2804-4243)
L'	58	37	26	0	0	710 (507-994)

Fotnoter:

- i.b. = ikke bestemt
 + = ved 1500 mg/kg døde 3 av 6 dyr
 ++ = ved 3000 mg/kg døde 4 av 6 dyr
 +++ = ved 3000 mg/kg døde 0 av 6 dyr
 ++++ = ved 2500 mg/kg døde 1 av 10 dyr
 +++++ = ved 1500 mg/kg døde 2 av 6 dyr.

149065

Resultat:

Forbindelsene A' til I' viser i doseringer fra 6,25 til 1,56 mg/kg, delvis til og med til 0,78 mg/kg, god hemmende virkning mot sår, også i doseområder hvor forbindelsene K og i praksis også L ikke mer oppviser noen virkninger. Eventuelle toksisitetforskjeller er her av liten betydning på grunn av de vesentlig bedre virkninger ved forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen. Forbindelse L' er imidlertid vesentlig mer toksisk enn alle forbindelsene A' til I'.

De følgende eksempler skal tjene til å illustrere oppfinnelsen ytterligere.

Eksempel 1

11-([(1-etyl-2-pyrrolidiny)metylamino]acetyl)-5,11-dihydro-5-metyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

9,0 g 11-kloracetyl-5,11-dihydro-5-metyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, 3,5 g natriumkarbonat og 4 g 1-etyl-2-aminometyl-pyrrolidin ble kokt i 100 ml etanol i 1,5 timer under tilbakeløpskjøling. Avsugning ble foretatt i varm tilstand, filtratet ble inndampes til tørrhet, og residuet ble omkrystallisert fra acetonitril og derefter fra etylacetat.

Sm.p. = 169-171°C

Utbytte: 48% av det teoretiske

Dihydroklorid: Sm.p. = 196-198°C (fra etanol).

Eksempel 2

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

5,8 g 11-kloracetyl-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on og 15 ml 4-metoksypiperidin ble kokt i 200 ml benzen i 15 timer under tilbakeløpskjøling. Avsugning ble foretatt i varm tilstand, oppløsningsmidlet ble avdestillert, og residuet ble omkrystallisert fra isopropanol.

Sm.p. = 219-220°C

Utbytte: 55% av det teoretiske.

Eksempel 3

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

6 g 11-kloracetyl-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, 4,2 g dibenzylamin og 2,1 g trietylamin ble oppvarmet i 100 ml absolutt dioksan i 15 timer under tilbakeløpskjøling. Etter avkjøling ble det dannede trietylamin-hydroklorid fraskilt, og filtratet ble inndampet til tørrhet i vakuum. Residuet ble omkrystallisert to ganger fra etanol.

Sm.p. = 187-189°C

Utbytte: 60% av det teoretiske.

Eksempel 45,11-dihydro-11-[3-(2-metylperidino)propionyl]-6H-pyrido-
[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

16 g 11-(3-klorpropionyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on ble kokt i 200 ml isopropanol etter tilsetning av 20 ml 2-metylperidin i 1 time under tilbakeløpskjøling, og det hele ble inndampet til tørrhet i vakuum. Residuet ble tilsatt vann, gjort ammoniakkalsk og utristet med kloroform. Residuet av kloroformekstrakten ble rensset over en silikagelkolonne. Eluatet ble inndampet i vakuum, og residuet ble omkrystallisert fra isopropanol.

Sm.p. = 197-199°C (under spaltning).

Utbytte: 65% av det teoretiske.

Eksempel 55,11-dihydro-11-(3-piperidinopropionyl)-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-
benzodiazepin-6-on

4,9 g 11-akryloyl-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on ble oppvarmet i 150 ml dioksan etter tilsetning av 15 ml piperidin i 2 timer under tilbakeløpskjøling. Opp-løsningsmidlet og overskudd av amin ble derefter avdestillert i vakuum, og residuet ble omkrystallisert fra n-propanol.

Sm.p. = 230°C (under spaltning).

Utbytte: 72% av det teoretiske.

Eksempel 611-[3-(benzylamino)propionyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-
benzodiazepin-6-on

6,0 g 11-(3-klorpropionyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on, 2,3 g natriumkarbonat og 4,4 g benzylamin ble kokt i 80 ml etanol i 4 timer under tilbakeløpskjøling. Avsugning ble foretatt i varm tilstand, alkoholen ble avdestillert, og residuet ble rensset over en silikagelkolonne. Det inndampede eluat ble omkrystallisert to ganger fra n-propanol.

Sm.p. = 155-158°C.

Utbytte: 41% av det teoretiske.

Eksempel 711-(3-aminopropionyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

16,4 g 11-[3-(benzylamino)propionyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on (fremstilt ifølge eksempel 6) ble hydrogenert med 3 g palladium-kull i 300 ml absolutt etanol i 7 timer ved 70°C og 5 atmosfærers trykk. Katalysatoren ble avsuget, alkoholen ble avdestillert, og residuet ble rensset over en kolonne. Etter inndampning av eluatet ble residuet omkrystallisert fra etanol.

Sm.p. = 198-200°C.

Utbytte: 37% av det teoretiske.

Eksempel 811-[4-(diethylamino)butyryl]-5,11-dihydro-5-metyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-hydroklorid

4,3 g 11-(4-klorbutyryl)-5,11-dihydro-5-metyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on og 1,9 g dietylamin lot man stå i 70 ml dimetylformamid i 3 uker ved romtemperatur. Derefter ble inndampning foretatt til tørrhet i vakuum, og residuet ble omkrystallisert fra isopropanol. Man fikk hydrokloridet med sm.p. = 233-235°C.

Utbytte: 54% av det teoretiske.

Eksempel 95,11-dihydro-11-(4-pyrrolidino-butyryl)-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

5,5 g 11-(4-klorbutyryl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, 1,4 g pyrrolidin og 2,1 g natriumkarbonat ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 10 timer i en blanding av 80 ml absolutt etanol og 20 ml absolutt dioksan. Avsugning ble foretatt i varm tilstand, filtratet ble inndampet til tørrhet i vakuum, og residuet ble rensset over en silikagelkolonne. Eluatet ble inndampet til tørrhet, og residuet ble omkrystallisert fra acetonitril.

Sm.p. = 163-165°C.

Utbytte: 55% av det teoretiske.

Eksempel 10

11-[(1-etyl-3-piperidyl)aminoacetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on

7,2 g 11-kloracetyl-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on, 2,8 g natriumkarbonat og 3,8 g 1-etyl-3-amino-piperidin ble oppvarmet i 100 ml etanol i 5 timer under tilbakeskjøling. Avsugning ble foretatt i varm tilstand, filtratet ble inndampet til tørrhet, og residuet ble rensset over en silikagelkolonne. Det inndampede eluat ble omkrystallisert fra etylacetat. Sm.p. = 147-148°C.

Utbytte: 58% av det teoretiske.

Eksempel 11

5,11-dihydro-11-[(heksahydro-4-metyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-dihydroklorid

8,6 g 11-kloracetyl-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on, 3,5 g natriumkarbonat og 4,5 g heksahydro-1-metyl-1H-1,4-diazepin ble kokt under tilbakeskjøling i 100 ml etanol i 2,5 timer. Avsugning ble foretatt i varm tilstand, alkoholen ble avdestillert, og residuet ble utgitt med dioksan. De utskilte krystaller ble oppløst i etanol og overført til dihydrokloridet ved tilsetning av konsentrert saltsyre. Etter omkrystallisering fra 94%ig etanol var sm.p. = 241-243°C (under spaltning),

Utbytte: 47% av det teoretiske.

Eksempel 12

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

4,5 g 11-(5-klorvaleryl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on og 10 ml pyrrolidin ble oppvarmet under tilbakeskjøling i 100 ml etanol i 12 timer. Alkoholen ble avdestillert, residuet ble oppløst i kloroform/vann, den organiske fase ble inndampet til tørrhet, og residuet ble omkrystallisert fra etylacetat.

Sm.p. = 157-159°C.

Utbytte: 45% av det teoretiske.

Den kolonnekromatografiske rensning av råproduktene ble foretatt i de aktuelle eksempler på silikagelkolonner under anvendelse

av en blanding av kloroform, metanol, cykloheksan og konsentrert ammoniakk i forholdet 68:15:15:2 som oppløsningsmiddel og elueringsmiddel.

Eksempel 13

11-([(1-benzyl-2-pyrrolidiny)metylamino]acetyl)-5,11-dihydro-5-metyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

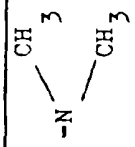
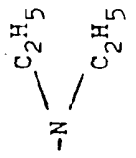
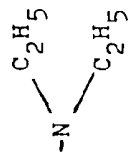
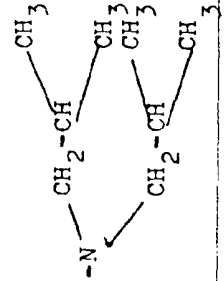
14,3 g 11-kloracetyl-5,11-dihydro-5-metyl-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on, 5,3 g natriumkarbonat og 11,4 g 2-amino-metyl-1-benzyl-pyrrolidin ble kokt under tilbakeløpskjøling i 300 ml absolutt dioksan i 2 timer. Avsugning ble foretatt i varm tilstand, dioksanet ble avdestillert, og residuet ble renset over en silikagelkolonne. Det inndampede eluat ble omkrystallisert to ganger fra eddiksyreetyler.

Sm.p. = 123-124°C

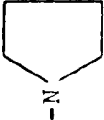
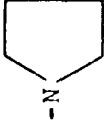
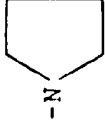
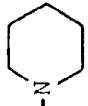
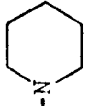
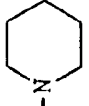
Utbytte: 47% av det teoretiske.

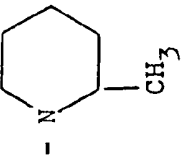
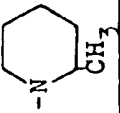
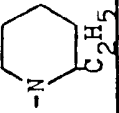
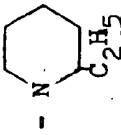
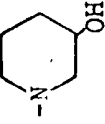
149065

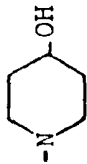
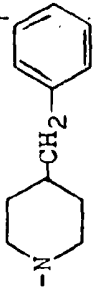
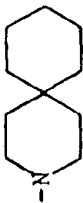
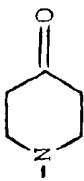
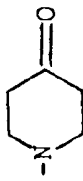
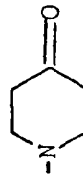
16

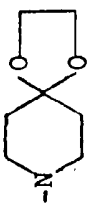
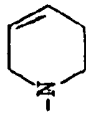
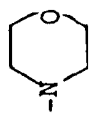
Eks.	R ₁	R ₂	A	Smeltepunkt (omkryst. fra)	Utbytte %	fremstilt ifølge eks.
14		H	$-(CH_2)_3-$	Hydroklorid: 207-209°C (spaltn.) (Acetonitril)	48	8
15		CH ₃	$-CH_2-CH_2-$	Hydroklorid: 230-232°C (Etanol/Isopropanol)	39	2
16		H	$-(CH_2)_3-$	Hydroklorid: 209-211°C (Acetonitril)	44	8
17		CH ₃	$-(CH_2)_3-$	145-147°C (Cykloheksan)	30	3

Eks.	R ₁	R ₂	A	Smeltepunkt (omkryst. fra)	Utbytte %	fremstilt ifølge eks.
18	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-NH-C-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	-CH ₂ -	198-200°C (etylacetat/ kloroform)	37	6
19	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-N-} \langle \text{H} \rangle \end{array}$	H	-CH ₂ -	213-215°C (Isopropanol)	63	2
20	$\text{-NH-CH}_2\text{-} \langle \text{C}_6\text{H}_5 \rangle$	H	-CH ₂ -	170-174°C (Acetonitril)	35	6
21	$\text{-NH-CH}_2\text{-} \langle \text{O-CH}_3 \rangle \text{C}_6\text{H}_2 \langle \text{O-CH}_3 \rangle$	H	-CH ₂ -	198-200°C (spaltn.) (n-Propanol)	36	6
22	$\text{-NH-CH}_2\text{-} \langle \text{N-C}_2\text{H}_5 \rangle$	H	-CH ₂ -	173-174°C (Isopropanol)	79	6
23	$\text{-NH-CH}_2\text{-} \langle \text{N-C}_2\text{H}_5 \rangle$	H	-CH ₂ -CH ₂ -	140-143°C (etylacetat)	48	6

Eks.	R ₁	R ₂	A	Smeltepunkt (omkryst. fra)	Utbytte %	fremstilt ifølge eks.
24	 -N-	H	-CH ₂ -CH ₂ -	204-207°C (spaltn.) (Acetonitril)	83	4
25	 -N-	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	155-156°C (xylene)	88	4
26	 -N-	CH ₃	-(CH ₂) ₃ -	122-123°C (Butylacetat)	21	3
27	 -N-	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	160-162°C (Xylen)	53	4
28	 -N-	H	-(CH ₂) ₃ -	157-158°C (Acetonitril)	33	3
29	 -N-	CH ₃	-(CH ₂) ₃ -	124-125°C (Isopropanol)	26	3

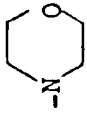
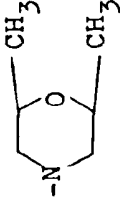
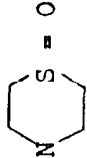
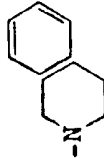
Eks.	R ₁	R ₂	A	Smeltepunkt (omkryst. fra)	Utbytte %	fremstilt ifølge eks.
30		CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	104-106°C (Isopropanol) Hydroklorid: 260-262°C (Metanol/Etanol)	90	4
31		H	-(CH ₂) ₃ -	174-175°C (Acetonitril)	29	8
32		H	-CH ₂ -CH ₂ -	185-187°C (spaltn.) (Acetonitril)	78	4
33		CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	115-116°C (Cykloheksan)	53	4
34		H	-CH ₂ -	218-219°C (Etanol/Eter)	63	2

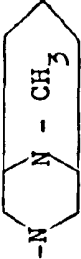
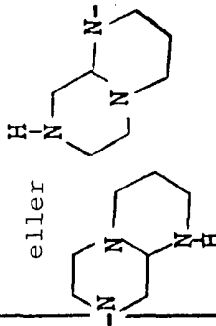
Eks.	R ₁	R ₂	A	Smeltepunkt (omkryst. fra)	Utbytte %	fremstilt ifølge eks.
35		H	-CH ₂ -	247-248°C (Etanol/Eter)	54	2
36		H	-CH ₂ -	228-230°C (Etanol)	60	6
37		H	-CH ₂ -	216-218°C (Acetonitril)	59	2
38		H	-CH ₂ -	223-225°C (spaltn.) (Etanol)	43	6
39		CH ₃	-CH ₂ -	177-178°C (Isopropanol)	39	6
40		H	-CH ₂ -CH ₂ -	210-212°C (spaltn.) (Etanol)	24	6

Eks.	R ₁	R ₂	A	Smeltepunkt (omkryst. fra)	Utbytte %	fremstilt ifølge eks.
41		H	-CH ₂ -	219-221°C (Isopropanol)	72	6
42		CH ₃	-CH ₂ -	191-192°C (Etanol)	83	6
43		H	-CH ₂ -CH ₂ -	228-230°C (Etanol)	18	2
44		H	-(CH ₂) ₃ -	138-140°C (Etylacetat)	27	6
45		H	-CH ₂ -	217-219°C (Isopropanol)	58	6
46		H	-CH ₂ -CH ₂ -	208-210°C (spaltn.) (Acetonitril)	85	4

149065

22

Eks.	R ₁	R ₂	A	Smeltepunkt (omkryst. fra)	Utbytte %	fremstilt ifølge eks.
47		CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	200-202°C (Xylen)	55	4
48		H	-CH ₂ -	262-264°C (Isopropanol)	51	4
49		H	-CH ₂ -	246-248°C (n-Propanol)	62	6
50		H	-CH ₂ -	245-246°C (n-Propanol)	59	6
51		H	-CH ₂ -	210-211°C (Isopropanol)	72	2
52		H	-CH ₂ -	214-216°C (Isopropanol)	45	6

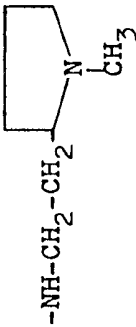
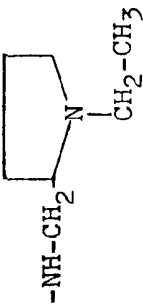
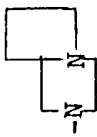
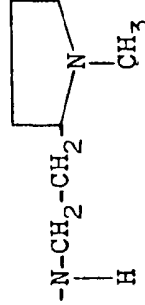
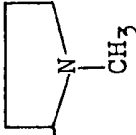
Eks.	R ₁	R ₂	A	Smeltepunkt (omkryst. fra)	Utbytte %	fremstilt ifølge
53		H	-CH ₂ -	237-240°C (spaltn.) (Isopropanol)	57	6
54	eller 	H	-CH ₂ -	237-239°C (Etanol)	46	6

149065

149065

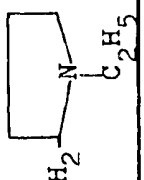
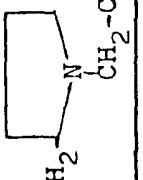
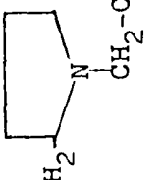
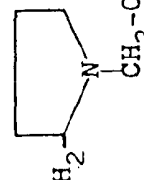
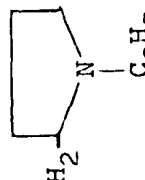
24

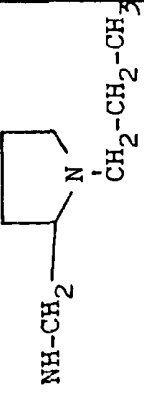
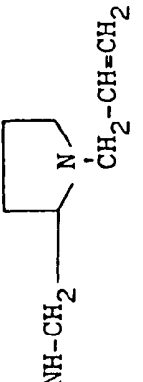
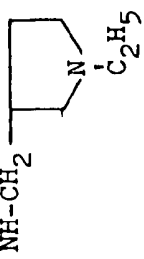
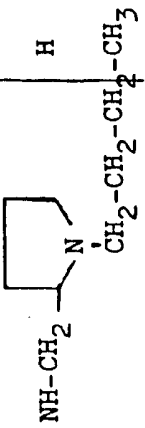
Eks.	R ₁	R ₂	A	Smeltepunkt (omkryst. fra)	Utbytte %	fremstilt ifølge eks.
55		CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	Hydroklorid: 220-221°C (Acetonitril)	47	3
56		H	-CH ₂ -	168-170°C (Eddiksyreetyler)	49	6
57		H	-CH ₂ -	181-183°C (Etanol)	50	1
58		H	-CH ₂ -	179-180°C (Etanol)	30	13
59		H	-CH ₂ -	169-171°C (Acetonitril)	51	5
60		H	-CH ₂ -	143-145°C (Cykloheksan/eddik- syreetyler)	43	13

Eks.	R ₁	R ₂	A	Smeltepunkt (omkryst. fra)	Utbytte %	fremstilt ifølge eks.
61	 -NH-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃)	H	-CH ₂ -	154-156°C (Butylacetat)	31	13
62	 -NH-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃)	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	84-86°C (cykloheksan/ eddiksyreetyler)	49	13
63	 -N(CH ₃)-	H	-CH ₂ -	219-221°C (Isopropanol)	63	1
64	 -N(CH ₃)-	CH ₃	-CH ₂ -	162-163°C (Isopropanol)	81	1
65	 -N(CH ₃)-	H	-CH ₂ -CH ₂ -	207-209°C (Etanol)	65	1
66	 -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃)	CH ₃	-CH ₂ -	141-144°C (Eddiksyreetyler)	32	1
67	 -NH-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃)	CH ₃	-CH ₂ -	179-181°C (Isopropanol)	54	1

149065

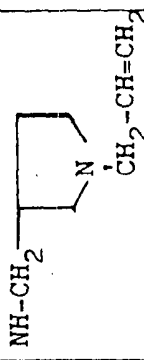
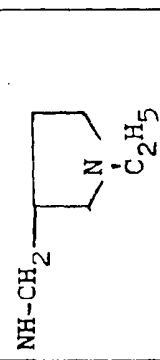
26

Eks.	R ₁	R ₂	A	Smeltepunkt (omkryst. fra)	Utbytte %	fremstilt ifølge eks.
68		C ₂ H ₅	-CH ₂ -	119-120°C (Acetonitril)	46	1
69		CH ₃	-CH ₂ -	147-148°C (Eddiksyreylester)	52	1
70		CH ₃	-CH ₂ -	123-125°C (Eddiksyreylester/ Cykloheksan)	45	6
71		CH ₃	-CH ₂ -	64-67°C (Eddiksyreylester/ Cykloheksan)	34	6
72		CH ₃	-(CH ₂) ₅ -	Hydrobromid 186-188°C (Isopropanol/Etanol)	50	5
73		H	-(CH ₂) ₅ -	140-142°C (Eddiksyreylester)	58	5

Eks.	R ₁	R ₂	A	Smeltepunkt (omkryst. fra)	Utbytte	fremstilt ifølge eks.
74	 <chem>NCC1CCCN1CC2=CC=CC=C2</chem>	H	-CH ₂ -	150-152°C Acetonitril	41	6
75	 <chem>NCC1CCCN1CC2=CC=CC=C2</chem>	H	-CH ₂ -	126-128°C Eddiksyreetyler/ Cykloheksan	35	6
76	 <chem>NCC1CCCN1CC2=CC=CC=C2</chem>	CH ₃	-CH ₂ -	97-100°C Dietyler	41	6
77	 <chem>NCC1CCCN1CC2=CC=CC=C2</chem>	H	-CH ₂ -	114-116°C Butylacetat	31	6

149065

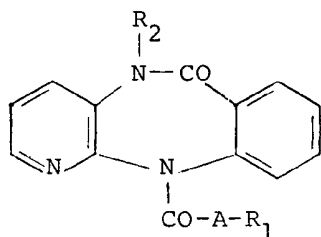
28

Eks.	R ₁	R ₂	A	Smeltepunkt (omkryst. fra)	Utbytte	fremstilt ifølge eks.
78		CH ₃	-CH ₂ -	78-81°C Dietyleter	27	6
79		H	-CH ₂ -	86-88°C Dietyleter	32	6

Forbindelsene med den generelle formel I og deres salter kan innarbeides på i og for seg kjent måte i vanlige farmasøytiske tilberedelsesformer, f.eks. i oppløsninger, suppositorier, tabletter eller te-preparater. Enkeltdosen utgjør for voksne ved oral administrering 5 til 50 mg, og den foretrukne enkeltdose er 10 til 30 mg, mens den daglige dose er 20 til 100 mg, fortrinnsvis 30 til 100 mg.

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-derivater med den generelle formel



I

hvor

- R_1 betyr en fri amino-, tert.butylamino-, N-cykloheksyl-N-metyl-amino-, dibenzylamino-, benzylamino-, trimetoksybenzylamino-, 1-etyl-2-pyrrolidinylmetyl-amino-, 1-etyl-3-piperidinylamino-, 9-metyl-3,9-diazabicyklo[3.3.1]nonan-3-yl-, 1,2,3,6,7,8,9,9a-oktahydro-4H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-1(eller -8)-yl-, en 3- eller 4-hydroxypiperidino- eller metoksy-piperidino-, 1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolyl-, 3-azaspiro[5.5]undekan-3-yl-, 4-oksopiperidinogruppe eller et etylenketal derav, en heksahydro-3-metyl-1-pyrimidinyl-, tiomorfolino- eller 1-oksydo-tiomorfolinogruppe, en heksahydro-4-metyl-1H-1,4-diazepin-1-yl- eller 2,6-dimetylmorfolinogruppe, en 1,4-diazabicyklo[4.3.0]nonan-4-yl-, 1,2,5,6-tetrahydro-pyrid-1-yl-, (1-metyl-pyrrolidin-2-yl)etyl-amino-, (1-metyl-pyrrolidin-2-yl)-metyl-amino-, (1-n-propyl-pyrrolidin-2-yl)metyl-amino-,

(1-allyl-pyrrolidin-2-yl)metylamino-, (1-n-butyl-pyrrolidin-2-yl)metylamino-, (1-benzyl-pyrrolidin-2-yl)metylamino-, (furan-2-yl)metylamino-, (tetrahydrofuran-2-yl)metylamino-, N-[(1-etyl-pyrrolidin-2-yl)metyl]-metylamino-, (1-etyl-pyrrolidin-3-yl)-metylamino- eller (1-allyl-pyrrolidin-3-yl)-metylamino-

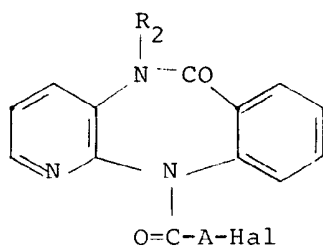
A betyr en lineær eller forgrenet alkylengruppe med 1 til 5 karbonatomer, og

R_2 betyr et hydrogenatom eller en metyl- eller etylgruppe, idet

R_1 også kan bety en dimetylamino-, dietylamino-, diisopropylamino-, diisobutylamino-, pyrrolidino-, piperidino-, 4-benzylpiperidino-, en med en metyl- eller etylgruppe substituert piperidinogrupper eller en morfolinogruppe, såfremt A betyr en lineær eller forgrenet alkylengruppe med 2 til 5 karbonatomer,

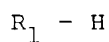
og fysiologisk forlikelige syreaddisjonssalter derav med uorganiske eller organiske syrer,

karakterisert ved at et 11-halogenacyl-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on med den generelle formel



II

hvor R_2 og A er som ovenfor angitt og Hal betyr et halogenatom, omsettes med et amin med den generelle formel



III

hvor R_1 har den ovenfor angitte betydning,

idet forbindelsen med den generelle formel II eventuelt omsettes med et hydrogenhalogenid-bindende middel til en slik forbindelse med den generelle formel II hvor det istedenfor gruppen -A-Hal befinner seg en alkenylgruppe, og en slik mellomforbindelse omsettes derefter med aminet med den generelle formel III, eller for fremstilling av en forbindelse med den generelle formel I hvor R_1 betyr en fri aminogruppe, omsettes en forbindelse med den generelle formel II først med benzylamin eller et benzylaminoderivat, hvorefter den derved dannede benzylamino-forbindelse ved katalytisk hydrogenering overføres til en forbindelse med den generelle formel I hvor R_1 betyr en fri amino-gruppe, og eventuelt omdannes derefter en således erholdt forbindelse med den generelle formel I til sitt syreaddisjonssalt med uorganiske eller organiske syrer.

2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 for fremstilling av 11-([(1-etyl-2-pyrrolidiny1)metylamino]acetyl)-5,11-dihydro-5-metyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes utgangsmaterialer hvor R_1 er (1-etyl-2-pyrrolidiny1)metylamino, A er metylen og R_2 er metyl.