

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

203 347 B

(21) A bejelentés száma: 342/89
(22) A bejelentés napja: 1989.01.26.
(30) Elsőbbségi adatok:
P 38 02 334 1988.01.27. DE

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 471/04

C 07 D 495/04

C 07 D 495/14

C 07 D 243/14

A 61 K 31/33

(40) A közzététel napja: 1989.09.28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991.07.29. SZKV 91/07

(72) Feltalálók:

dr. Eberlein, Wolfgang, Biberach/Riss (DE)
dr. Mihm, Gerhard, Biberach/Riss (DE)
dr. Mayer, Norbert, Biberach/Riss (DE)
dr. Trummlitz, Günter, Warthausen (DE)
dr. Doods, Henri, Warthausen (DE)
dr. de Jonge, Adriaan, Driebergen (NL)
dr. Engel, Wolfhard, Biberach/Riss (DE)

(73) Szabadalmaz:

dr. Karl Thomae GmbH., Biberach/Riss (DE)

(54) **Eljárás új kondenzált diazepinonok és ezeket tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új kondenzált diazepinonok, cisz- és transz-izomerjeik és savaddíciós sóik előállítására.

A képletben

R¹ jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport,
R² jelentése adott esetben fenilcsoporttal helyettesített egyenes vagy elágazó szénláncú 1–4 szénatomos alkilcsoport; adott esetben hidroxilcsoporttal helyettesített 4–8 szénatomos cikloalkilcsoport; vagy R¹ és R² az általuk közrefogott nitrogénatommal együtt adott esetben hidroxilcsoporttal helyettesített piperidinocsoportot vagy a 4-helyzetben fenil- (1–3 szénatomos alkil)-csoporttal, egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–3 szénatomos alkilcsoporttal vagy (tri-fluor-metil)-fenilcsoporttal helyettesített piperazinocsoportot, továbbá hexahidro-1H-azepinocsoportot jelentenek;

A jelentése adott esetben egy kettőskötést tartalmazó 5–8 szénatomos alkilcsoport, azzal a kikötéssel, hogy a szemiciklusos karbonilcsoport és az R¹-N-R²

általános képletű csoport nitrogénatomja között legalább 5 szénatom van;

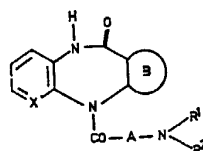
X metincsoport, ha

B jelentése (a) általános képletű csoport, amelyben R³ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy

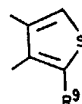
X nitrogénatom, ha

B jelentése (b) képletű csoport.

Az új vegyületek értékes farmakológiai tulajdonságaik következtében vagusra ható szívritmus-szabályozóként bradikardiák és bradiaritmiaák kezelésére alkalmazhatók az ember- és állatgyógyászatban.



(1)



(a)



(b)

A leírás terjedelme: 16 oldal (ezen belül 2 ábra)

HU 203 347 B

A találmány tárgya eljárás új kondenzált diazepinonok, izomerjeik és savaddíciós sóik – különösen gyógyászati felhasználásra alkalmas fiziológiailag elfogadható, szerves és szervetlen savakkalképzett savaddíciós sóik – előállítására; az új vegyületek vagusra ható szívritmus-szabályozók, így bradikardia és bradikardia kezelésére alkalmazhatók.

A 0 039 519 és 0 057 428 számú közrebocsátott európai szabadalmi leírásokban, valamint a 3 660 380, a 3 691 159, a 4 213 984, a 4 213 985, a 4 210 648, a 4 410 527, a 4 424 225, a 4 424 222 és a 4 424 226 számú USA-beli szabadalmi leírásokban már leírtak fékélyellenes és gyomorsav-elválasztást gátló hatású kondenzált diazepinonokat.

Ezenkívül a 0 156 191 számú közrebocsátott európai szabadalmi leírásból ismeretes, hogy a fenti közleményekben ismertetett vegyületekben újfajta aminoacil-csoportokat bevívva teljesen más típusú, értékes farmakológiai tulajdonságokat lehet kiváltani.

Azt találtuk, hogy az új, (I) általános képletű kondenzált diazepinonok, izomerjeik és savaddíciós sóik – különösen a gyógyszerészetben alkalmazható, fiziológiailag elfogadható, szerves vagy szervetlen savakkal képzett savaddíciós sóik – a vagusra ható szívritmus-szabályozóként alkalmazva bradikardiák és bradikardiák kezelésére kiváló tulajdonságokat mutatnak.

Találmányunk tárgya tehát eljárás az új, (I) általános képletű kondenzált diazepinonok és felsorolt származékaik, valamint az ezeket a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az új vegyületek (I) általános képletében

R^1 jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport,
 R^2 jelentése adott esetben fenilcsoporttal helyettesített egyenes vagy elágazó szénláncú 1–4 szénatomos alkilcsoport; adott esetben hidroxilcsoporttal helyettesített 4–8 szénatomos cikloalkilcsoport; vagy
 R^1 és R^2 az általuk közrefogott nitrogénatommal együtt adott esetben hidroxilcsoporttal helyettesített piperidinocsoportot vagy a 4-helyzetben fenil-(1–3 szénatomos alkil)-csoporttal, egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–3 szénatomos alkilcsoporttal vagy (trifluor-metil)-fenilcsoporttal helyettesített piperazinocsoportot, továbbá hexahidro-1H-azepinocsoportot jelentenek;

A jelentése adott esetben egy kettőskötést tartalmazó 5–8 szénatomos alkilcsoport, azzal a kikötéssel, hogy a szemiciklusos karbonilcsoport és az R^1 -N- R^2

általános képletű csoport nitrogénatomja között legalább 5 szénatom van;

X metincsoport, ha

B jelentése (a) általános képletű csoport, amelyben R^9 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy

X nitrogénatom, ha

B jelentése (b) képletű csoport.

Az R^1 -N- R^2 általános képletű csoport lehet például

dimetil-amino-, dietil-amino-, dipropil-amino-, bisz(metil-etil)-amino-, etil-butil-amino-, etil-metil-amino-, (metil-etil)-metil-amino-, butil-metil-amino-,

ciklohexil-metil-amino-, transz-(4-hidroxi-ciklohexil)-metil-amino-, (fenil-metil)-metil-amino-, 1-piperidinil-, hexahidro-1H-1-azepinil-, 4-metil-1-piperazinil-, 4-hidroxi-1-piperidinil-, 4-(fenil-metil)-1-piperazinil-, 4-(2-fenil-etil)-1-piperazinil-, 4-(3-fenil-propil)-1-piperazinil-, 4-(metil-etil)-1-piperazinil-, 4-etil-1-piperazinil- vagy 4-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1-piperazinil-csoport.

A -CO-A- általános képletű csoport jelentése lehet például 1-oxo-hexil-, 1-oxo-heptil-, 1-oxo-oktil-, 1-oxo-heptil-, 2-metil-1-oxo-heptil-, 2-etil-1-oxo-heptil-, 1-oxo-4-hexenil-, 1-oxo-5-heptenil-, 1-oxo-6-oktenil-, 1-oxo-7-nonenil-, 2-metil-1-oxo-4-hexenil vagy 2-etil-1-oxo-4-hexenil-csoport, amely mindig ω -helyzetben tartalmaz egy R^1 -N- R^2 általános

képletű csoport helyettesítőt, valamint az 1-oxo-heptil- és 1-oxo-5-heptenil-csoport, amely mindig a 6-helyzetben tartalmaz egy R^1 -N- R^2 általános képletű helyettesítőt.

A példákban ismertetett vegyületeken kívül szemléltetésként felsoroljuk még a következő (I) általános képletű vegyületeket:

5,11-dihidro-11-[6-(N,N-dimetil-amino)-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b] [1,4]benzodiazepin-6-on,

5,11-dihidro-11-[6-[(N-metil-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b] [1,4]benzodiazepin-6-on,

5,11-dihidro-11-[7-(N,N-dietyl-amino)-1-oxo-heptil]-6H-pirido[2,3-b] [1,4]benzodiazepin-6-on,

5,11-dihidro-11-[6-(4-metil-1-piperazinil)-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b] [1,4]benzodiazepin-6-on,

5,11-dihidro-11-[6-(N-ciklohexil-N-metil-amino)-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b] [1,4]benzodiazepin-6-on,

transz-5,11-dihidro-11-[6-[(N-4-hidroxi-ciklohexil)-N-metil-amino]-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b] [1,4]benzodiazepin-6-on,

5,11-dihidro-11-[6-[(N-fenil-metil)-N-metil-amino]-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b] [1,4]benzodiazepin-6-on,

5,11-dihidro-11-[6-(1-piperidinil)-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b] [1,4]benzodiazepin-6-on,

5,11-dihidro-11-[6-(4-hidroxi-1-piperidinil)-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b] [1,4]benzodiazepin-6-on,

5,11-dihidro-11-[6-(hexahidro-1H-1-azepinil)-1-oxo-hexil]-6H-pirido [2,3-b] [1,4]benzodiazepin-6-on,

5,11-dihidro-11-[6-[4-fenil-metil-1-piperazinil]-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b] [1,4]benzodiazepin-6-on,

-6H-5,11-dihidro-11-[6-[4-(2-fenil-etil)-1-piperazinil]-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b] [1,4]benzodiazepin-6-on,

5,11-dihidro-11-[6-[4-(3-fenil-propil)-1-piperazinil]-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b] [1,4]benzodiazepin-6-on,

5,11-dihidro-11-[6-[4-(metil-etil)-1-piperazinil]-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b] [1,4]benzodiazepin-6-on,

5,11-dihidro-11-[6-[4-etil-1-piperazinil]-1-oxo-hexil]-6H-pirido [2,3-b] [1,4]benzodiazepin-6-on,

5,11-dihidro-11-[6-[4-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1-piperazinil]-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b] [1,4]benzodiazepin-6-on,

(Z)-5,11-dihidro-11-[6-(1-piperidinil)-1-oxo-4-hexenil]-6H-pirido[2,3-b] [1,4]benzodiazepin-6-on,
 (E)-5,11-dihidro-11-[6-(1-piperidinil)-1-oxo-4-hexenil]-6H-pirido[2,3-b] [1,4]benzodiazepin-6-on,
 (Z)-5,11-dihidro-11-[7-(1-piperidinil)-1-oxo-5-heptenil]-6H-pirido [2,3-b] [1,4]benzodiazepin-6-on,
 (E)-5,11-dihidro-11-[7-(1-piperidinil)-1-oxo-5-heptenil]-6H-pirido[2,3-b] [1,4]benzodiazepin-6-on,
 5,11-dihidro-11-[2-metil-6-(4-metil-1-piperazinil)-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on,
 (+)-5,11-dihidro-11-[2-etil-6-(4-metil-1-piperazinil)-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on,
 (-)-5,11-dihidro-11-[2-propil-6-(4-metil-1-piperazinil)-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on,
 5,11-dihidro-11-[3-metil-6-(4-metil-1-piperazinil)-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on,
 5,11-dihidro-11-[4-metil-6-(4-metil-1-piperazinil)-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on,
 5,11-dihidro-11-[5-metil-6-(4-metil-1-piperazinil)-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on,
 5,11-dihidro-11-[7-(4-metil-1-piperazinil)-1-oxo-heptil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on,
 5,11-dihidro-11-[7-(1-piperidinil)-1-oxo-heptil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on,
 6,11-dihidro-11-[6-(1-piperidinil)-1-oxo-hexil]-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on,
 6,11-dihidro-11-[6-(hexahidro-1H-1-azepinil)-1-oxo-hexil]-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on,
 6,11-dihidro-11-[6-(4-metil-1-piperazinil)-1-oxo-hexil]-5H-pirido [2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on,
 4,9-dihidro-3-metil-4-[6-(1-piperidinil)-1-oxo-hexil]-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
 4,9-dihidro-4-[6-(hexahidro-1H-1-azepinil)-1-oxo-hexil]-3-metil-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
 4,9-dihidro-3-metil-4-[6-(4-metil-1-piperazinil)-1-oxo-hexil]-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

valamint a vegyületek izomerjei és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói.

Előnyös (I) általános képletű vegyületek azok, amelyeknek képletében

R^1 jelentése metil- vagy etilcsoport,

R^2 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport, ciklohexil-, transz-(4-hidroxi-ciklohexil)- vagy fenil-metil-csoport, vagy

R^1 és R^2 az általuk közrefogott nitrogénatommal együtt 1-piperidinil-, 4-hidroxi-1-piperidinil-, hexahidro-1H-azepinil- vagy 1-piperazinil-csoportot képez, mimellett az 1-piperazinil-csoport 4-helyzetben egy 1-3 szénatomos alkil-, fenil-(1-3 szénatomos alkil)- vagy (trifluor-metil)-fenilcsoport helyettesítőt tartalmaz

A jelentése adott esetben a szemiciklusos karbonilcsoporthoz képest α -helyzetben metilcsoporttal helyettesített és/vagy γ,δ -helyzetben egy kettőkötést tartalmazó 5-6 szénatomos alkilcsoport, azzal a

kikötéssel, hogy a szemiciklusos karbonilcsoport és az R^1-N-R^2

általános képletű csoport nitrogénatomja között legalább 5 szénatom van.

Az új diazepinonokat a találmány értelmében a következőképpen állítjuk elő:

a) eljárás:

10 Egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben A, B és X jelentése a fenti, és Y jelentése halogénatom, előnyösen klór- vagy brómatom – egy (III) általános képletű aminnal – a képletben R^1 és R^2 jelentése a fenti – reagáltatunk.

15 Az aminálást közömbös oldószerben, -10°C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten hajtjuk végre, előnyösen vagy legalább 2 mól (III) általános képletű szekunder aminnal, vagy a (III) általános képletű szekunder amin 1-2 móljával és egy segéd-bázissal. Oldószerként alkalmazhatunk például klórozott szénhidrogéneket, úgymint metilén-kloridot, kloroformot vagy diklór-etánt; nyíltláncú vagy ciklusos étereket, úgymint dietil-étert, tetrahidrofuránt vagy dioxánt; aromás szénhidrogéneket, úgymint benzolt, toluolt, xilolt, klór-benzolt vagy piridint; alkoholokat, úgymint etanolt vagy izopropanolt; ketonokat, úgymint acetont; vagy acetonitrilt, dimetil-formamidot vagy 1,3-dimetil-2-imidazolinont. A segéd-bázis lehet például egy terciér szerves bázis, úgymint trietil-amin, N-metil-piperidin, dietil-anilin, piridin vagy 4-(dimetil-amino)-piridin; vagy szervetlen bázis, úgymint alkálifémek vagy alkáliföldfémek karbonátjai, hidrogén-karbonátjai, hidroxidjai vagy oxidjai. A reakciót kívánt esetben gyorsíthatjuk alkálifém-jodidok adagolásával. A reakcióidő az alkalmazott (III) általános képletű amin mennyiségétől és milyenségétől függően 15 perc és 80 óra között van.

b) eljárás:

40 (IV) általános képletű vegyületet – a képletben B és X jelentése a fenti, – egy (V) általános képletű karbonsavszármazékkal – a képletben R^1 , R^2 és A jelentése a fenti, Nu jelentése nukleofug-csoport – reagáltatunk.

45 A (IV) általános képletű vegyület reagáltatását az (V) általános képletű savszármazékkal önmagában ismert módon hajtjuk végre. Az Nu lehasadó csoport egy olyan csoport, amely a karbonilcsoporttal együtt, melyhez kapcsolódik, egy reaktív karbonsavszármazékkot képez. A reaktív karbonsavszármazék lehet például savhalogenid, észter, anhidrid vagy vegyes anhidrid, amelyek a megfelelő sav (Nu jelentése hidroxilcsoport) sójából és savkloridból – úgymint foszfor-oxikloridból, difoszforsav-tetrakloridból – vagy klór-hangyasavészterből képezhetők, vagy az (V) általános képletű vegyületek (Nu jelentése hidroxilcsoport) N-alkil-2-halogén-piridíniumsókkal végzett átalakításánál keletkező N-alkil-2-acil-oxi-piridíniumsók.

60 A reakciót előnyösen erős ásványi savak, különösen diklór- foszforsav vegyes anhidridjével hajtjuk végre,

és adott esetben savkötő szer (protonakceptor) jelenlétében végezzük. Alkalmazható protonakceptorok például az alkálifém-karbonátok vagy hidrogén-karbonátok, úgymint a nátrium-karbonát vagy a kálium-hidrogén-karbonát; tercier szerves aminok, úgymint piridin, trietil-amin, etil-diizopropil-amin, 4-(dimetil-amino)-piridin; vagy a nátrium-hidrid. A reakciót -25°C és 130°C közötti hőmérsékleten, közömbös oldószerben hajtjuk végre. Közömbös oldószerként alkalmazhatunk például klórozott alifás szénhidrogéneket, úgymint metilén-kloridot vagy 1,2-diklór-etánt; nyíltláncú vagy ciklusos étereket, úgymint dietil-étert, tetrahydrofuránt vagy 1,4-dioxánt; aromás szénhidrogéneket, úgymint benzolt, toluolt, xilolt vagy o-diklór-benzolt; poláris aprotikus oldószereket, úgymint acetonitrilt, dimetil-formamidot vagy hexametil-foszforsav-triamidot; vagy ezek keverékét. A reakcióidő az alkalmazott (V) általános képletű acilezőszer mennyiségétől és milyenségétől függően 15 perc és 80 óra között van. Az (V) általános képletű vegyületeket nem szükséges tisztában előállítani, inkább a reakciókeverékben ismert módon in situ állíthatók elő.

c) eljárás:

(VI) általános képletű vegyületet – a képletben R^1 , R^2 és B jelentése a fenti, Z^1 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 5–8 szénatomos alkilénecsoporthoz, azaz a kikötéssel, hogy a szemiciklusos karbonilcsoporthoz és az R^1-N-R^2 általános képletű csoport

nitrogénatomja között elhelyezkedő alkilénlánc legalább 5 szénatomos, és egy hármaskötést tartalmaz, előnyösen az R^1-N-R^2 általános képletű csoporthoz ké-

pest 2,3-helyzetben – katalitikusan hidrogénezünk. A katalitikus hidrogénezést az elemek periódusos rendszerének VIII. mellékcsoportjába tartozó fémek jelenlétében végezzük; például állati eredetű szénhordozóra felvitt palládiummal, bárium-szulfát hordozós palládiummal, Raney-nikkelrel vagy Raney-kobalttal, 10^4 – $3 \cdot 10^7$ Pa hidrogénnyomáson és 0 – 130°C hőmérsékleten, előnyösen szobahőfokon, oldószerek – például alkoholok, úgymint metanol vagy etanol, vagy éterek, úgymint dioxán, dietil-éter vagy tetrahydrofurán, vagy karboonsavak, úgymint ecetsav, vagy tercier aminok, úgymint trietil-amin – jelenlétében.

Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében A jelentése egy kettőskötést tartalmazó alkilénecsoporthoz, (VI) általános képletű vegyületből – a képletben Z^1 jelentése hármaskötést tartalmazó alkilénecsoporthoz – kiindulva előnyösen úgy járunk el, hogy a katalitikus hidrogénezést

1. 1 mol hidrogén felvétele után megszakítjuk, és/vagy
2. egy deaktivált katalizátor – például ólommal vagy kadmiummal deaktivált, kalcium-karbonát hordozós palládium (Lindlar-katalizátor), vagy bárium-szulfát hordozós palládium kinolin vagy P2-nikkel adagolásával etilén-diamin jelenlétében – alkalmazásával végezzük.

Ennek során túlnyomórészt olyan (I) általános képletű vegyületek keletkeznek, amelyek az olefin kettőskötés vonatkozásában Z-geometriájúak.

Magától értetődik, hogy az így kapott (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében A jelentése egy kettőskötést tartalmazó alkilénecsoporthoz, ezután – mint fent leírtuk – tovább hidrogénezhetjük A helyén telített alkilénecsoporthoz tartozó (I) általános képletű vegyületté.

Az így kapott (I) általános képletű bázisokat ezután savaddíciós sóikká alakíthatjuk, vagy a kapott savaddíciós sókat szabad bázissá vagy más gyógyászati célra elfogadható savaddíciós sókká alakíthatjuk. Alkalmazható sav például a sósav, hidrogén-bromid, kénsav, metil-kénsav, foszforsav, borkóssav, fumársav, citromsav, maleinsav, borostyánkóssav, glükonsav, almasav, P-toluolszulfonsav, metánszulfonsav vagy amidoszulfonsav.

A találmány szerinti bázisosan helyettesített (I) általános képletű kondenzált diazepinonok legfeljebb 2 független királis centrumot tartalmazhatnak, ezek közül adott esetben az egyik egy oldalláncbeli aszimmetrikus szénatom. Másik királis centrumnak magát az acilezett triciklust tekinthetjük, amely két tükörképszerű alakban létezhet. A triciklus természetétől függ, hogy a gyűrűinverzió energiakorlátja van-e olyan nagy, hogy az egyes izomerek szobahőmérsékleten stabilak és így elkülöníthetők legyenek. Az inverziós korlát nagysága szempontjából különös jelentőségük van az amino-acil-oldallánccal szomszédos peri-helyzetekben levő helyettesítőknek.

Az egyes diasztereomerek kristályos formában teljesen stabilak, oldatban szobahőmérsékleten azonban néhány nap felezési idővel újra az eredeti keverékké alakulnak át. Azoknál az (I) általános képletű vegyületeknél, amelyekben X jelentése nitrogénatom és a $[B]$ molekuláris rész jelentése o-fenilén-csoport, a szükséges aktiválási energia olyan erősen csökken, hogy a diasztereomereket szobahőmérsékleten – kivéve a komplex $^1\text{H-NMR}$ -spektrumokat – már nem lehet kimutatni, még kevésbé preparatív úton elválasztani.

A találmány szerinti (I) általános képletű aminoacilezett kondenzált diazepinonok tehát adott esetben 2 királis centrumot is tartalmazhatnak, amelyek közül az egyik szobahőmérsékleten nem minden esetben konfigurációstabil. Ezért ezek a vegyületek két diasztereomer formában vagy mint (+)- és (-)-formában levő enantiomerek fordulnak elő. Diasztereomer cisz-transz formák fellelése is lehetséges, ha az (I) általános képletű vegyületekben A jelentése egy olefin kettőskötést tartalmazó alkilénecsoporthoz tartozó.

A mindenkori diasztereomerek elválasztása eltérő fizikokémiai sajátosságuk alapján lehetséges, például megfelelő oldószerekből végrehajtott frakcionált átkristályosítással, nagynyomású folyadékromatográfiával, oszlopkromatográfiával vagy gázkromatográfiával.

Az (I) általános képletű vegyületek esetleges racematizációjának szétválasztása ismert módon hajtható végre, például egy optikailag aktív sav, úgymint (+)- vagy

(-)-borkósav, vagy annak egy származéka, úgymint (+)- vagy (-)-diacetyl-borkósav, (+)- vagy (-)-monometil-tartarát vagy (+)-kámforszulfonsav alkalmazásával.

Egy szokásos izomerelválasztási eljárás szerint egy (I) általános képletű vegyület racemátját oldószerben valamelyik fent megadott optikailag aktív savval reagáltatjuk ekvimoláris mennyiségben és a kapott kristályos diasztereomer sokat eltérő oldékonyságuk kihasználásával elkülönítjük. Ezt a reakciót mindenfajta oldószerben végrehajthatjuk, amelyben a sók oldékonysága eléggé eltér egymástól. Előnyösen metanolt, etanolt, vagy ezek keverékét – például 50:50 térfogatarányban – alkalmazzuk. Azután mindegyik optikailag aktív só vízben oldjuk bázissal, úgymint nátrium- vagy kálium-karbonáttal semlegesítjük és így a megfelelő szabad vegyületet kapjuk (+)- vagy (-)-formában.

Egy enantiomert, illetve két (I) általános képletű optikailag aktív diasztereomer vegyület keverékét is előállíthatjuk úgy, hogy a fenti eljárást a (II) vagy (V) általános képletű vegyület egyik enantiomerjével hajtjuk végre.

A (II) általános képletű halogén-acil-vegyületek (IV) általános képletű kiindulási vegyület Hal-A-CO-Hal vagy (Hal-A-CO)₂O általános képletű vegyülettel – a képletekben Hal jelentése klór-, bróm- vagy jód-atom – végrehajtott reagáltatásával állíthatók elő. Ezt az acilezést oldószer nélkül vagy előnyösen egy közömbös oldószerben, szobahőmérsékleten vagy emelt hőmérsékleten, legfeljebb az oldószer forráshőmérsékletén lehet végrehajtani, adott esetben egy segéd-bázis és/vagy egy acilező katalizátor jelenlétében. A Hal-A-CO-Hal általános képletű savhalogenidek előnyösebben alkalmazhatók, mint a (Hal-A-CO)₂O általános képletű savanhidridek. Az oldószer lehet például aromás szénhidrogén, úgymint toluol, xilol vagy klórbenzol; nyíltláncú vagy ciklusos éter, úgymint diizopropil-éter vagy dioxán; klórozott szénhidrogén, úgymint diklór-etán, vagy más oldószer, úgymint piridin, acetónitril vagy dimetil-formamid.

A segéd-bázis lehet például tercier szerves bázis, úgymint trietil-amin, etil-diizopropil-amin vagy piridin; vagy szervetlen bázis, úgymint vízmentes alkálifém- vagy alkáliföldfém-karbonátok vagy -hidrogén-karbonátok, vagy alkáliföldfém-oxidok. Az acilező katalizátor lehet például imidazol, piridin vagy 4-(dimetil-amino)-piridin.

Azokban a (II) általános képletű vegyületekben, amelyeknek képletében Hal jelentése klóratom, ez a klóratom nátrium-jodiddal reagáltatva acetonban vagy etanolban könnyen a reaktívabb jódatomra cserélhető.

A (III) általános képletű szekunder aminok a kereskedelemben kaphatók vagy az irodalomban leírt eljárásokkal analóg módon könnyen előállíthatók.

A (IV) általános képletű triciklusos vegyületek a szabadalmi irodalomból ismeretesek, vagy előállíthatók nyilvánosságra hozott eljárásokhoz igen hasonló eljárásokkal, könnyen hozzáférhető kiindulási anyagokból.

Az (V) általános képletű kiindulási vegyületeket a megfelelő észteren – azaz olyan (V) általános képletű

vegyületeken, amelyekben Nu jelentése alkoxicsoport – keresztül, (III) általános képletű szekunder amin Hal-A-CO₂R¹¹ általános képletű – a képletben Hal és A jelentése a fenti, R¹¹ jelentése rövidszénláncú alkil-csoport – karbonsavészterrel reagáltatva, adott esetben egy további segéd-bázis, például trietil-amin, vagy katalizátor, például Triton B alkalmazásával lehet előállítani. A kapott észter elszappanosításával, például baritlúggal, az (V) általános képletű vegyületek körébe tartozó karbonsavakat lehet nyerni, amelyek más nukleofug csoportokat tartalmazó származékok előállítására szolgálhatnak.

A (VI) általános képletű kiindulási vegyületeket egy megfelelő (II) általános képletű vegyületet egy megfelelő (III) általános képletű szekunder aminnal reagáltatva lehet előállítani.

A bázisosan helyettesített (I) általános képletű kondenzált diazepinonok és savaddíciós sóik értékes tulajdonságokkal rendelkeznek; a hidrolízissel szembeni kifejezett stabilitásuk, nagy szelektivitásuk és jó reszorpciós képességük mellett orális adagolás esetén kedvező hatást fejtenek ki a szívfrekvenciára, és mivel a gyomorsav-elválasztást és a nyálképződést nem gátolják, pupillatágító hatásuk nincs, a vagusra ható szívrítmus-szabályozókként bradikardiák és bradiaritmiák kezelésére alkalmasak az ember- és állatgyógyászatban; a vegyületek egy része görcsoldó hatást is kifejt a perifériás szerveken, különösképpen a vastagbélben és a húgyhólyagon.

A vegyületek terápiás alkalmazása szempontjából különösen fontos, hogy a tachikardiás hatás és az antikolinerg hatóanyag-összetevőt is tartalmazó gyógyszerknél fellépő nem kívánt mellékhatások – pupillatágító, könny-, nyál- és gyomorsav-elválasztást gátló hatás – aránya kedvező legyen. A következő kísérletek megmutatják, hogy a találmány szerinti vegyületeknél ez az arány meglepően kedvező.

Muszkarinreceptorokhoz való kötődés vizsgálata:

40 IC₅₀-érték meghatározása in vitro

A szerveket 180–220 g testtömegű hím Sprague-Dawley patkányokból nyertük. A szív, a szubmandibuláris és az agykéreg kivétele után minden további lépést jéghideg Hepes-HCl-pufferben (pH=7,4; 100 mmólos NaCl, 10 mmólos MgCl₂) végeztünk. A teljes szívet egy ollóval feldaraboltuk. Végül valamennyi szervet homogenizáltuk egy edényben.

A kötődési vizsgálathoz a szervhomogenizátumokat a következőképpen hígítottuk:

50 teljes szív	1:400
agykéreg	1:3000
szubmandibuláris	1:400

A szervhomogenizátumokat a radioaktív ligandum meghatározott koncentrációjával és a nem-radioaktív vizsgálandó anyag egy koncentrációsorozatával inkubáltuk Eppendorf-centrifugacsövekben 30 °C-on, 45 percig. Radioaktív ligandumként 0,3 nmólos ³H-N-metil-szkopol-amin (³H-NMS) alkalmaztunk. Az inkubálást jéghideg puffer hozzáadásával, majd ezt követő vákuumszűréssel fejeztük be. A szűrőket hideg

pufferrel öblítettük és meghatároztuk radioaktivitását. Ez az érték a $^3\text{H-NMS}$ specifikus és nem-specifikus kötődésének összegét mutatja.

A nem-specifikus kötődés arányát úgy definiáltuk, hogy az az 1 μM os kinuklidinil-benzilát jelenlétében megkötődött radioaktivitásnak felel meg. Mindig 4 párhuzamost mértünk. A nem jelzett vizsgálandó anyagok IC_{50} -értékét grafikusán határoztuk meg. Ez az érték a vizsgálandó anyagnak az a koncentrációja, amely a $^3\text{H-NMS}$ specifikus kötődését a muszkarinreceptorokhoz a különböző szerekben 50 %-ban meggátolja. Az eredmények az 1. táblázatban láthatók.

B. Az antimuszkarin hatás funkcionális szelektivitásának vizsgálata

Az antimuszkarin tulajdonságú anyagok gátolják a kívülről bevitt agonisták vagy a kolinerg idegvégződéseken felszabaduló acetil- kolin hatást. A következőkben olyan módszereket ismertetünk, amelyek kardioselektív antimuszkarinikumok értékelésére alkalmasak.

In vivo módszerek

Az alkalmazott módszerekkel az antimuszkarin hatás szelektivitását akartuk meghatározni. Az in vitro vizsgálatok alapján kiválasztott anyagoknál megvizsgáltuk

1. M_1 -/ M_2 -szelektivitásukat patkányon, és
2. nyálevlasztást gátló hatásukat patkányon
3. az acetil-kolin tengerimalacok húgyhólyagjára, hörgőire és szívfrekvenciájára kifejtett hatásának gátlását.

1. M_1 -/ M_2 -szelektivitás patkányon

Az alkalmazott módszert Hammer és Giachetti írták le [Life Sciences, 31, 2991-2998 (1982)]. Az anyag növekvő dózisainak intravénás befecskendezése után 5 perccel vagy a jobboldali vagust ingereltük elektromosan (frekvencia: 25 Hz, pulzusszélesség: 2 ms, ingerlési idő: 30 s, feszültség: szupramaximális), vagy hím THOM-patkányoknak 0,3 mg/kg McN-A-343-t fecskendeztünk be intravénásan. Meghatároztuk a vagusingerléssel kiváltott bradikardiát és az McN-A-343 által előidéztet vérnyomás-emelkedést. Grafikusan ábrázoltuk az anyagoknak azt a dózist, ami vagy a vagális bradikardiát (M_2) vagy a vérnyomás-emelkedést (M_1) 50 %-kal csökkenti. Az eredmények a 2. táblázatban láthatók.

2. Nyálevlasztást gátló hatás patkányon

Lavy és Mulder módszere szerint [Arc. Int. Pharmacodyn., 178, 437-445, (1969)] 1,2 g/kg uretánnal elaltatott hím THOM- patkányoknak az anyag növekvő dózisait adtuk be intravénásan. A nyálevlasztást 2 mg/kg pilokarpin szubkután adagolásával váltottuk ki. A nyálat itatóspapírral felszívtuk, és a nyálfoltt területét 5 percenként meghatároztuk planimetriásan. Grafikusan ábrázoltuk az anyagnak azt a dózist, ami a nyál térfogatát 50 %-kal csökkentette. Az eredmények a II. táblázatban láthatók.

3. Az acetil-kolin tengerimalac hólyagjára, hörgőire és szívfrekvenciájára kifejtett hatásának gátlása

Elaltatott tengerimalacoknak a vizsgálandó anyag beadása után 5 perccel 10 $\mu\text{g/kg}$ acetil-kolint fecskendeztünk be intravénásan és egyidejűleg intraarteriálisan is. Eközben a szívfrekvenciát az EKG testen kívüli vezetékekkel, a kilégzési ellenállást Konzett-Rössler szerint és a szabaddá tett húgyhólyag összehúzódsát közvetlenül regisztráltuk. Az acetil-kolin hatás gátlásának meghatározására a vizsgált szervekre dózis-hatás görbéket vettünk fel és azokból meghatároztuk a $-\log\text{ED}_{50}$ -értékeket. Az eredmények a III. táblázatban láthatók.

Az előbbi eljárás szerint megvizsgáltuk például a következő vegyületeket:

A = 5,11-dihidro-11-[6-(1-piperidinil)-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, és összehasonlító vegyületként

B = 11-[(2-[(N,N-dietil-amino)-etil]-1-piperidinil)-acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on (lásd 4 550 107 számú USA-beli szabadalmi leírás),

C = 5,11-dihidro-11-[(4-metil-1-piperazinil)-acetil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on (lásd 3 660 380 számú USA-beli szabadalmi leírás), és D = atropin.

I. táblázat

In vitro receptorkötődési vizsgálatok

Eredmények:

Anyag	Receptorkötődési vizsgálatok IC_{50} (nM/1)	
	Agykéreg	Szív
A	60	10
B	1200	140
C	100	1500
D	2	4

Az előbbi táblázat adatai bizonyítják, hogy az új, (I) általános képletű vegyületek megkülönböztetik a különböző szövetek muszkarinreceptorait. Ez a szívpreparátumok vizsgálatánál kapott, az agykéreg preparátumok hasonló értékeivel összehasonlítva jelentősen alacsonyabb IC_{50} -értékekből következik.

II. táblázat

M_1 -/ M_2 -szelektivitás és nyálevlasztást gátló hatás patkányon

Eredmények:

Anyag	$-\log\text{ED}_{50}$		Nyálképződés
	Szív	(M/kg) Vérnyomás	
A	7,75	6,42	6,65
B	6,42	5,63	5,00
C	5,60	6,94	6,22
D	7,94	7,34	7,60

III. táblázat

Acetil-kolin tengerimalacok hólyagjára, hörgőire és szívfrekvenciájára kifejtett hatásának gátlása

Eredmények:

Anyag	-logED ₅₀ Szív	(mól/kg) Hörgők	Hólyag
A	6,88	7,49	6,20
B	5,84	5,58	4,73
C	5,85	6,57	5,36
D	7,70	7,96	7,03

Az előbbi II. és III. táblázatok farmakológiai adataiból kiválgatjuk – teljes összhangban a receptorkötődési vizsgálatokkal –, hogy az említett vegyületek a szívfrekvenciát már olyan dózisoknál is megnövelik, amelyeknél a nyáélválasztás csökkentése még nem figyelhető meg.

Ezenkívül az előbbi III. táblázat adatai meglepően nagy megkülönböztetési képességet mutatnak a szív és a sima izomzat között.

A felsorolt vegyületek a már ismert E jelű vegyülethez képest jelentősen erősebben hatnak. Emellett a terápiásan kihasználható szelektivitás megmarad. Ez lehetővé teszi, hogy a beteget kevesebb vegyi anyaggal kelljen terhelni anélkül, hogy a muszkarin típusú mellékhatások kockázatát megnövelnék.

A találmány szerinti vegyületek továbbá jól tolerálhatók, így a farmakológiai vizsgálatok során az alkalmazott legnagyobb dózisoknál sem figyelhetünk meg semmilyen toxikus mellékhatást.

Gyógyászati alkalmazásra az (I) általános képletű vegyületeket önmagában ismert módon szokásos gyógyszerkészítmény-formákká, például oldatokká, szuppozitoriumokká, tablettákká, dragsékká, kapszulákká vagy teákká dolgozhatjuk fel. A napi dózis általában 0,02 és 5 mg/kg között, előnyösen 0,02 és 2,5 mg/kg között, különösen előnyösen 0,05 és 1,0 mg/testtömegkilogramm között van, amit adott esetben több, előnyösen 1–3 egységadag formájában adunk be a kívánt eredmény elérésére.

A találmány szerinti megoldást a következő példákkal világítjuk meg közelebből.

Mindegyik vegyület megfelelő elemanalízis, IR-spektrum, UV-spektrum, ¹H-NMR-spektrum adatai rendelkezésünkre állnak; gyakran tömegspektrumadataink is van.

1. példa

5,11-Dihidro-1-[6-(1-piperidinil)-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

0,9 g (2,317 millimól) 5,11-dihidro-11-[6-(1-piperidinil)-1-oxo-4-hexinil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ont (olvadáspontja 197 °C) feloldunk 45 ml etanolban és 0,3 g 10%-os állati eredetű szénhordozóra felvitt palládium hozzáadása után 3·10⁵ Pa hidrogénnyomáson és szobahőmérsékleten a hidrogénfelvétellel befejeződéséig hidrogénezzük. Az elegyet szűrjük, a szűrletet vízsugárvákuumban bepároljuk és az olajos maradékot néhány csepp dietil-éterrel eldörzsöljük. Eközben kristályosodás lép fel. A csapadékot szűrjük és leszívjuk és etil-acetátból még egyszer átkristályosítjuk. 0,84 g (92%) színtelen kristályt kapunk, amelynek olvadáspontja 168–170 °C.

2. példa

5,11-Dihidro-11-[6-(N-ciklohexil-N-metil-amino)-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírttal analóg módon állítjuk elő 5,11-dihidro-11-[6-(N-ciklohexil-N-metil-amino)-1-oxo-4-hexinil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-ból (olvadáspontja 162–163 °C) katalitikus hidrogénezéssel állati eredetű szénhordozóra felvitt palládium jelenlétében, 56% kitermeléssel. A színtelen kristályok etil-acetátból kristályosítva 98–100 °C-on olvadnak.

3. példa

(E)-5,11-Dihidro-11-[6-[N-(4-hidroxi-ciklohexil)-N-metil-amino]-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírttal analóg módon állítjuk elő transz-5,11-dihidro-11-[6-[N-(4-hidroxi-ciklohexil)-N-metil-amino]-1-oxo-4-hexinil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-ból (olvadáspontja 176–178 °C) katalitikus hidrogénezéssel állati eredetű szénhordozóra felvitt palládium jelenlétében, 36% kitermeléssel. A színtelen kristályok etil-acetátból kristályosítva 178–179 °C-on olvadnak.

4. példa

5,11-Dihidro-11-[6-[N-(fenil-metil)-N-metil-amino]-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírttal analóg módon állítjuk elő 5,11-dihidro-11-[6-[N-(fenil-metil)-N-metil-amino]-1-oxo-4-hexinil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-ból (olvadáspontja 204–206 °C) katalitikus hidrogénezéssel, szénhordozós palládium jelenlétében, 47% kitermeléssel. A színtelen kristályok dietil-éterből kristályosítva 128 °C-on olvadnak.

5. példa

5,11-Dihidro-11-[6-(hexahidro-1H-1-azepinil)-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírttal analóg módon állítjuk elő 5,11-dihidro-11-[6-(hexahidro-1H-1-azepinil)-1-oxo-4-hexinil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-ból (olvadáspontja 169–170 °C) katalitikus hidrogénezéssel, szénhordozós palládium jelenlétében, 40% kitermeléssel. A színtelen kristályok etil-acetátból kristályosítva 140 °C-on olvadnak.

6. példa

5,11-Dihidro-11-[6-[4-(fenil-metil)-1-piperazinil]-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírttal analóg módon állítjuk elő 5,11-dihidro-11-[6-[4-(fenil-metil)-1-piperazinil]-1-oxo-4-hexinil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-ból (olvadáspontja 157–158 °C) katalitikus hidrogénezéssel állati eredetű szénhordozóra felvitt palládium jelenlétében, 50% kitermeléssel. A szintelen kristályok etil-acetátból kristályosítva 105–107 °C-on olvadnak.

7. példa

5,11-Dihidro-11-[2-metil-6-(4-metil-1-piperazinil)-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírttal analóg módon állítjuk elő 5,11-dihidro-11-[2-metil-6-(4-metil-1-piperazinil)-1-oxo-4-hexinil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-ból (olvadáspontja 212–214 °C) katalitikus hidrogénezéssel, szénhordozós palládium jelenlétében, 52% kitermeléssel. A szintelen kristályok etil-acetát és dietil-éter 1:1 térfogatarányú elegyből kristályosítva 156 °C-on olvadnak.

8. példa

5,11-Dihidro-11-[7-(1-piperidinil)-1-oxo-heptil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on és (Z)-5,11-Dihidro-11-[7-(1-piperidinil)-1-oxo-5-heptenil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
800 mg (1,988 millimól) 5,11-dihidro-11-[7-(1-piperidinil)-1-oxo-5-heptenil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-t (olvadáspontja 166–167 °C) feloldunk 20 ml metanolban és 100 mg 10%-os szénhordozós palládium katalizátor hozzáadása után 10 órát hidrogénezzük Parr-autoklávban szobahőmérsékleten, $7 \cdot 10^4$ Pa hidrogénnyomáson. A katalizátort kiszűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson besűrítjük és a kapott termékkeveréket oszlopkromatográfiásan szétválasztjuk Kieselgel-en (30–60 µm-es), eluálószerként etil-acetát:metanol:ciklohexán:tömény ammónium-hidroxid=8:1:1:0,1 térfogatarányú elegyét alkalmazva. A megfelelő frakciók feldolgozásával 250 mg (31%) szintelen kristályt (diizopropil-éterből kristályosítva, olvadáspontja 148–149 °C) kapunk, ami NMR-spektroszkópiával megvizsgálva 5,11-dihidro-11-[7-(1-piperidinil)-1-oxo-heptil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-nak bizonyult, valamint 100 mg (12%) szintelen kristályt nyerünk (diizopropil-éterből kristályosítva olvadáspontja 125 °C), amelyhez a (Z)-5,11-dihidro-11-[7-(1-piperidinil)-1-oxo-5-heptenil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on szerkezet rendelhető.

9. példa

(Z)-5,11-Dihidro-11-[6-(1-piperidinil)-1-oxo-4-hexenil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírttal analóg módon állítjuk elő 5,11-dihidro-11-[6-(1-piperidinil)-1-oxo-4-hexenil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-ból (olvadáspontja 124–126 °C) katalitikus hidrogénezéssel állati szénhordozós palládium jelenlétében, 66% kitermeléssel. A szintelen kristályok etil-acetátból kristályosítva 141–142 °C-on olvadnak.

nil)-1-oxo-4-hexinil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-ból, azzal az eltéréssel, hogy állati eredetű szénhordozóra felvitt palládium helyett katalizátorként kalcium-karbonát hordozós és ólommal mérgezett palládiumot (Lindlar-katalizátor) használunk. Az 58% kitermeléssel kapott szintelen kristályok etil-acetátból kristályosítva 184 °C-on olvadnak.

10. példa

5,11-Dihidro-11-[6-(N,N-dimetil-amino)-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
6,0 g (17,45 millimól) 5,11-dihidro-11-(6-klór-1-oxo-hexil)-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on (olvadáspontja 128–130 °C, bomlik), 2,3 g (57,7 millimól) dietil-amin és 160 ml vízmentes etanol keverékét bombacsőben 5 órát 100 °C-ra hevítjük. Ezután a keveréket csökkentett nyomáson besűrítjük, a kicsapódó olajos maradékot nagynyomású folyadékkromatográfiával tisztítjuk álló fázisként Kieselgel-t és mozgó fázisként diklór-metán:ciklohexán:metanol:tömény ammónium-hidroxid:etil-acetát=177,5:23:23:3:75,5 térfogatarányú elegyét alkalmazva. A megfelelő frakciókból 0,2 g (3,3%) szintelen kristályt különítettünk el, amely acetónitrilből kristályosítva 129–130 °C-on olvad.

11. példa

5,11-Dihidro-11-[6-(4-metil-1-piperazinil)-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírttal analóg módon állítjuk elő 5,11-dihidro-11-(6-klór-1-oxo-hexil)-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-ból és 1-metil-piperazinből, 8,4% kitermeléssel. Az etil-acetátból aktív szén alkalmazásával kristályosított szintelen kristályok olvadáspontja 179–181 °C.

12. példa

5,11-Dihidro-11-[6-(4-hidroxi-1-piperidinil)-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírttal analóg módon állítjuk elő 5,11-dihidro-11-[6-(4-hidroxi-1-piperidinil)-1-oxo-hexinil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-ból (olvadáspontja 175–176 °C) katalitikus hidrogénezéssel állati eredetű szénhordozóra felvitt palládium jelenlétében, 54% kitermeléssel. Az 1 mól fumársavval képzett szintelen só etil-acetát és etanol 1:1 térfogatarányú elegyből kristályosítva 145 °C-on olvad (bomlik).

13. példa

5,11-Dihidro-11-[6-[4-(1-metil-etil)-1-piperazinil]-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírttal analóg módon állítjuk elő 5,11-dihidro-11-[6-[4-(1-metil-etil)-1-piperazinil]-1-oxo-4-hexinil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-ból (olvadáspontja 124–126 °C) katalitikus hidrogénezéssel állati szénhordozós palládium jelenlétében, 66% kitermeléssel. A szintelen kristályok etil-acetátból kristályosítva 141–142 °C-on olvadnak.

14. példa

5,11-Dihidro-11-[6-(4-etil-1-piperazinil)-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírttal analóg módon állítjuk elő 5,11-dihidro-11-[6-(4-etil-1-piperazinil)-1-oxo-4-hexinil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-ból katalitikus hidrogénezéssel állati eredetű szénhordozóra felvitt palládium jelenlétében, 62% kitermeléssel. A szintelen kristályok etil-acetátból kristályosítva 161–162 °C-on olvadnak.

15. példa

5,11-Dihidro-11-(6-{4-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1-piperazinil}-1-oxo-hexil)-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-hemifumarát

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírttal analóg módon állítjuk elő 5,11-dihidro-11-(6-{4-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1-piperazinil}-1-oxo-4-hexinil)-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-ból katalitikus hidrogénezéssel, állati eredetű szénhordozóra felvitt palládium jelenlétében, 11% kitermeléssel. Az acetontól kristályosított hemifumarát 199–200 °C-on olvad.

16. példa

4,9-Dihidro-4-[6-(hexahidro-1H-1-azepinil)-1-oxo-hexil]-3-metil-10H-tieno[3,4-b][1,4]benzodiazepin-10-on

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírttal analóg módon állítjuk elő 4,9-dihidro-4-[6-(hexahidro-1H-1-azepinil)-1-oxo-4-hexinil]-3-metil-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on-ból (olvadáspontja 192–193 °C), 15% kitermeléssel. A szintelen kristályok diizopropil-éterből kristályosítva 103–104 °C-on olvadnak.

17. példa

5,11-Dihidro-11-[6-(1-piperidinil)-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

12,60 g (0,0632 mól) 1-piperidin-hexánsav és 2,0 g 75%-os paraffinolajos nátrium-hidrid diszperzió keverékét 160 ml vízmentes dimetil-formamidban 50–80 °C-on tartjuk addig, amíg a hidrogénfejlődés befejeződik. Az összes sav keletkezett nátriumsójához 13,20 g (0,0625 mól) 5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-t adunk és -10 °C hőmérsékleten 10 perc alatt hozzácsöpögtetünk 9,9 g (0,0646 mól) foszfor-oxi-kloridot. Az elegyet 4 órát keverjük -10 °C-on, 4 órát 0 °C-on, és 20 órát szobahőmérsékleten. A keveréket belekeverjük 300 g jégbe, pH-ját nátrium-hidroxiddal 9-re állítjuk be és diklór-metánnal kimerítő extrakciónak vetjük alá. Az egyesített szerves fázisokat kevés jeges vízzel egyszer mossuk, nátrium-szulfát föltt szárítjuk és bepároljuk. Az olajos maradékot néhány csepp dietil-éterrel eldörzsöljük, közben kristályosodás lép fel. A csapadékot szűrjük, le-szívjuk és etil-acetátból aktív szén alkalmazásával átkristályosítjuk. 5,15 g (21%) szintelen kristályt kapunk, amelynek olvadáspontja 169–170 °C, és vékonyrétegekromatográfia, keverékolvadáspont, infravörös,

ultraibolya ¹H-NMR-spektrum alapján teljesen azonos az 1. példa szerint kapott mintával.

Az alábbi néhány példában gyógyszerkészítmények előállítását írjuk le.

I. példa

5 mg 5,11-dihidro-11-[6-(1-piperidinil)-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-t tartalmazó tabletták

10	1 tableta összetétele:	
	hatóanyag	5,0 mg
	tejcukor	148,0 mg
	burgonyakeményítő	65,0 mg
	magnézium-sztearát	2,0 mg
15		220,0 mg

Burgonyakeményítóből melegítéssel 10%-os csirizt készítünk. A hatóanyagot, a tejcukrot és a maradék burgonyakeményítőt összekeverjük és a fenti csirizzel 1,5 mm lyukbőségű szitán granuláljuk. A granulátumot 45 °C-on szárítjuk, a fenti szitán még egyszer átnyomjuk, összekeverjük a magnézium-sztearáttal és tablettákká préseljük.

20	1 tableta tömege:	220 mg
	A présfej átmérője:	9 mm

II. példa

5 mg 5,11-dihidro-11-[6-(1-piperidinil)-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-t tartalmazó draszték

30 Az I. példában leírt módon előállított tablettákat ismert módon bevonjuk egy lényegében cukorból és talkumból álló bevonattal. A kész drasztékat méhviasszal polírozzuk.

35 1 draszté tömege: 300 mg

III. példa

10 mg 5,11-dihidro-11-[6-(1-piperidinil)-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-t tartalmazó ampullák

40	1 ampulla összetétele:	
	hatóanyag	10,0 mg
	nátrium-klorid	8,0 mg
	desztillált víz	1 ml

45 A hatóanyagot és a nátrium-kloridot feloldjuk desztillált vízben és ezután a megadott térfogatra feltöltjük. Az oldatot sterilen szűrjük és 1 ml-es ampullákba töltjük.

Sterilizálás: 120 °C-on 20 perc.

IV. példa

20 mg 5,11-dihidro-11-[6-(1-piperidinil)-1-oxo-hexil]-6H-pirido [2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-t tartalmazó szuppozitóriumok

55	1 kúp összetétele:	
	hatóanyag	20,0 mg
	kúpmassza (például Witepsol W 45 ^(R))	1680,0 mg
	márkanév termék)	1700,0 mg

60 A finomra porított hatóanyagot szuszpendáljuk a megolvasztott és 40 °C-ra lehűtött kúpmasszában. A

masszát 37 °C-on enyhén előhűtött kúpformákba öntjük ki.

1 kúp tömege: 1,7 g.

V. példa

5,11-dihidro-11-[6-(1-piperidinil)-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-t tartalmazó cseppek

100 ml cseppként beadható oldat összetétele:

p-hidroxi-benzoész-sav-metil-észter	0,035 g
p-hidroxi-benzoész-sav-propil-észter	0,015 g
ánizsolaj	0,05 g
mentol	0,06 g
tiszta etanol	10,0 g
hatóanyag	0,5 g
nátrium-ciklamát	1,0 g
glicerin	15,0 g
desztillált víz	100,0 ml

A hatóanyagot és a nátrium-ciklamátot feloldjuk körülbelül 70 ml vízben és hozzáadjuk a glicerint. A p-hidroxi-benzoész-sav-észtereket, az ánizsolajat és a mentolt feloldjuk az etanolban és ezt az oldatot keverés közben hozzáadjuk a vizes oldathoz. Végül vízzel 100 ml-re feltöltjük és szűréssel teljesen megszábadítjuk a lebegő részecskéktől.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű kondenzált diazepinonok, cisz- és transz-izomerjeik és savaddíciós sóik – a képletben

R^1 jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport,

R^2 jelentése adott esetben fenilcsoporttal helyettesített egyenes vagy elágazó szénláncú 1–4 szénatomos alkilcsoport; adott esetben hidroxilcsoporttal helyettesített 4–8 szénatomos cikloalkilcsoport; vagy

R^1 és R^2 az általuk közrefogott nitrogénatommal együtt adott esetben hidroxilcsoporttal helyettesített piperidinocsoportot vagy a 4-helyzetben fenil-(1–3 szénatomos alkil)-csoporttal, egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–3 szénatomos alkilcsoporttal vagy (trifluor-metil)-fenil-csoporttal helyettesített piperazinocsoportot, továbbá hexahidro-1H-azepinocsoportot jelentenek;

A jelentése adott esetben egy kettőskötést tartalmazó 5–8 szénatomos alkilcsoport, azzal a kikötéssel, hogy a szemiciklusos karbonilcsoport és az R^1-N-R^2 általános képletű csoport nitrogénatomja között legalább 5 szénatom van;

X metilcsoport, ha

B jelentése (a) általános képletű csoport, amelyben R^9 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy

X nitrogénatom, ha

B jelentése (b) képletű csoport – előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben A, X és B jelentése a tárgyi körben megadott, Y

jelentése halogénatom – egy (III) általános képletű aminnal – a képletben R^1 és R^2 jelentése a tárgyi körben megadott – reagáltatunk, vagy

b) egy (IV) általános képletű vegyületet – a képletben X és B jelentése a tárgyi körben megadott – egy (V) általános képletű karbonsavszármazékkal – a képletben R^1 , R^2 és A jelentése a tárgyi körben megadott, Nu jelentése nukleofug csoport – reagáltatunk, vagy

c) egy (VI) általános képletű vegyületet – a képletben R^1 , R^2 és B jelentése a tárgyi körben megadott, Z^1 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 5–8 szénatomos alkilcsoport, azzal a kikötéssel, hogy a szemiciklusos karbonilcsoport és az R^1-N-R^2 általános képletű csoport

15 nitrogénatomja között elhelyezkedő alkilénlánc legalább 5-tagú, és egy hármaskötést tartalmaz, előnyösen az R^1-N-R^2

általános képletű csoporthoz képest 2,3-helyzetben – katalitikusan hidrogénezünk, és

kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet cisz- és transz-izomerjeire választjuk szét és/vagy kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet savaddíciós sójává, előnyösen fiziológiásan elfogadható savaddíciós sójává alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletben

R^1 jelentése metil- vagy etilcsoport,

30 R^2 jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport, ciklohexil-, transz-(4-hidroxi-ciklohexil)- vagy benzilcsoport, vagy

R^1 és R^2 az általuk közrefogott nitrogénatommal együtt piperidino-, 4-hidroxi-piperidino-, hexahidro-1H-azepinil- vagy piperazino-csoportot képez, és utóbbi a 4-helyzetben egy 1–3 szénatomos alkil-, fenil-(1–3 szénatomos alkil)- vagy (trifluor-metil)-fenilcsoport helyettesítőt tartalmaz,

A jelentése adott esetben a szemiciklusos karbonilcsoporthoz képest α -helyzetben metilcsoporttal helyettesített és/vagy γ , δ -helyzetben egy kettőskötést tartalmazó 5–6 szénatomos alkilcsoport, azzal a kikötéssel, hogy a szemiciklusos karbonilcsoport és az R^1-N-R^2

általános képletű csoport nitrogénatomja között legalább 5 szénatom van,

B és X az 1. igénypontban meghatározott, valamint e vegyületek cisz- és transz-izomerjeinek és savaddíciós sóinak előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti bármely eljárás

55 5,11-dihidro-11-[6-(1-piperidinil)-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on vagy

5,11-dihidro-11-(6-{4-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1-piperazinil}-1-oxo-hexil)-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on,

valamint e vegyületek cisz- és transz-izomerjei és savaddíciós sói előállítására, azzal jellemezve, hogy

megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti bármely eljárás

5,11-dihidro-11-[6-(1-piperidinil)-1-oxo-hexil]-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, valamint cisz- és transz-izomerjei és savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

5. Az 1. igénypont szerinti a)-c) eljárások, *azzal jellemezve*, hogy a reakciókat oldószerben hajtjuk végre.

6. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás vagy az 5. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a reakciót -10 °C és az alkalmazott oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

7. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás vagy az 5. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a reakciót -25 °C és 130 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

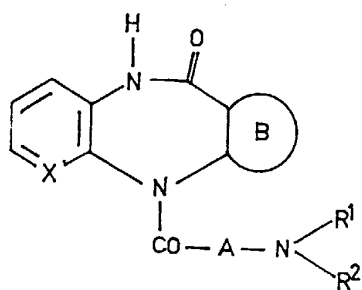
8. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás vagy az 5. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a katalitikus hidrogénezést az elemek periódusos rendszerének VIII. mellékcsoportjába tartozó fém jelenlétében, 10^4 - $3 \cdot 10^7$ Pa hidrogénnyomáson és 0-130 °C

hőmérsékleten, előnyösen azonban szobahőmérsékleten hajtjuk végre.

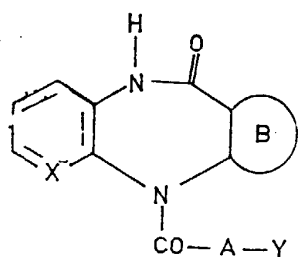
9. A 8. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a Z helyén egy hármaskötést tartalmazó (VI) általános képletű vegyület katalitikus hidrogénezését A helyén egy kettőskötést tartalmazó (I) általános képletű vegyületté 1 mól hidrogén felvétele után megsza-
5 kítjuk.

10. A 8. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a Z¹ helyén egy hármaskötést tartalmazó (VI) általános képletű vegyület katalitikus hidrogénezését A helyén egy kettőskötést tartalmazó (I) általános képletű vegyületté egy dezaktivált katalizátor jelenlétében hajtjuk végre.

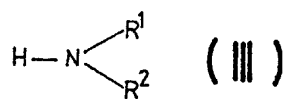
11. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerinti eljárások bármelyikével előállított (I) általános képletű diazepinont - X, R¹, R², A és B az 1. igénypontban megadott - cisz- vagy transz-izomerjét vagy savaddíciós sóját a
20 gyógyszerkeletchnológiában szokásos hordozó- és/vagy segédanyagokkal együtt gyógyszerkészítménnyé alakítunk.



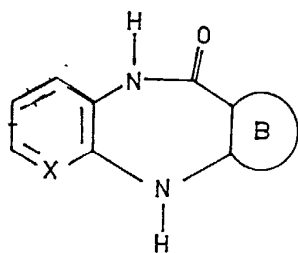
(I)



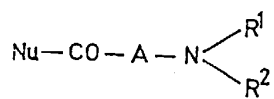
(II)



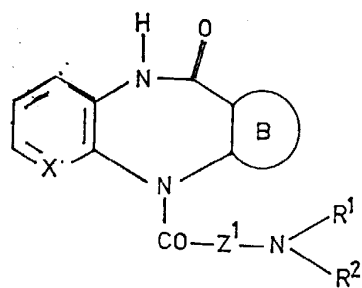
(III)



(IV)



(V)



(VI)

