



(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **148233 B**

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: **2393/78**

(51) Int.Cl.⁴: **C 07 D 471/04**

(22) Indleveringsdag: **30 maj 1978**

C 07 D 519/00

(41) Alm. tilgængelig: **01 dec 1978**

(44) Fremlagt: **13 maj 1985**

(86) International ansøgning nr.: --

(30) Prioritet: **31 maj 1977 DE 2724478**

(71) Ansøger: **DR. KARL *THOMAE GMBH; Biberach an der Riss, DE.**

(72) Opfinder: **Guenther *Schmidt; DE, Matyas *Leitold; DE.**

(74) Fuldmægtig: **Internationalt Patent-Bureau**

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af 5,11-di-
hydro-6H-pyrido-(2,3-b)(1,4)benzodiazepin-
-6-oner, der er substitueret i 11-stillingen, eller
salte deraf**

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on-derivater med den i kravet angivne almene formel I, eller deres fysiologisk acceptable salte med uorganiske eller organiske syrer.

I formel I betegner

R¹ en fri amino-, tert.-butylamino-, N-cyclohexyl-N-methylamino-, dibenzylamino-, benzylamino-, trimethoxybenzylamino-, 1-ethyl-2-pyrrolidinylmethylamino-, 1-ethyl-3-piperidinylamino-, 9-methyl-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-yl-, 1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl-, 4-benzylpiperidino-, 1,2,3,6,7,8,9,9a-octahydro-4H-pyrazino[1,2-a]-pyrimidin-1(eller -8)yl-, en 3- eller 4-hydroxypiperidino- eller methoxypiperidino-, en 1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolyl- eller

3-azaspiro[5.5]undecan-3-yl-gruppe, en 4-oxopiperidinogruppe eller dens ethylenketal, en hexahydro-3-methyl-1-pyrimidinyl-, thiomorpholino- eller 1-oxido-thiomorpholinogruppe, en hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl- eller 2,6-dimethylmorpholinogruppe, en 1,4-diazabicyclo[4.3.0]nonan-4-yl-, 1,2,5,6-tetrahydro-pyrid-1-yl-, (1-methyl-pyrrolidin-2-yl)ethylamino-, (1-methyl-pyrrolidin-2-yl)methylamino-, (1-n-propyl-pyrrolidin-2-yl)methylamino-, (1-allyl-pyrrolidin-2-yl)methylamino-, (1-n-butyl-pyrrolidin-2-yl)methylamino-, (1-benzyl-pyrrolidin-2-yl)methylamino-, (furan-2-yl)-methylamino-, (tetrahydrofuran-2-yl)methylamino- eller N-[(1-ethyl-pyrrolidin-2-yl)methyl]methylaminogruppe, en (1-ethyl-pyrrolidin-3-yl)-methylamino- eller (1-allyl-pyrrolidin-3-yl)-methylaminogruppe,

A en ligekædet eller forgrenet alkylengruppe med 1-5 carbonatomer og

R^2 et hydrogenatom eller en methyl- eller ethylgruppe, idet

R^1 også kan betegne en dimethylamino-, diethylamino-, di-propylamino-, di-isopropylamino-, di-n-butylamino-, di-isobutylamino-, pyrrolidino-, piperidino-, en med methyl eller ethyl substitueret piperidinogruppe eller en morpholinogruppe, såfremt A betegner en ligekædet eller forgrenet alkylengruppe med 2-5 carbonatomer.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af forbindelserne med formlen I er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte.

Ved fremgangsmåde a) omsættes en 11-halogenacyl-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on med den i kravet angivne almene formel II, hvori R^2 og A har den ovenfor angivne betydning, og Hal betegner et halogenatom, med

en amin med den i kravet angivne almene formel III, hvori R^1 har den ovenfor angivne betydning, hvorpå den opnåede forbindelse med den almene formel I om ønsket overføres i et syreadditionssalt med uorganiske eller organiske syrer.

Omsætningen sker fordelagtigt i et indifferent opløsningsmiddel, eventuelt under tilsætning af et syrebindende middel, ved forhøjede temperaturer, fortrinsvis ved det anvendte opløsningsmiddels kogepunkt. Som opløsningsmiddel anvendes fortrinsvis alkoholer, såsom ethanol, n-propanol eller isopropanol, ketoner, såsom acetone,

eller ethere, såsom dioxan eller tetrahydrofuran. Der kan imidlertid også benyttes aromatiske carbonhydrider, såsom benzen eller toluen. Det er hensigtsmæssigt, at aminen med den almene formel III anvendes i et tilstrækkeligt overskud til at binde det frigjorte hydrogenhalogenid. Man kan imidlertid også anvende andre hydrogenhalogenidbindende midler, f.eks. alkalicarbonater, alkalihydrogencarbonater eller tertiære organiske aminer, såsom triethylamin, pyridin eller dimethylanilin.

Ved fremgangsmåde b), der kan benyttes til fremstilling af forbindelser med formlen I, hvori A betegner en alkylengruppe med 2-5 carbonatomer, omsættes en 11-alkenoyl-5,11-dihydro-6H-pyrido-[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on med den i kravet under b) angivne almene formel II', hvori R^2 har den ovenfor angivne betydning, og Z betegner en ligekædet eller forgrenet alkenylgruppe med 2 til 5 carbonatomer, med en amin med den i kravet under b) angivne formel III, hvori R^1 har den ovenfor angivne betydning.

Omsætningen sker i et opløsningsmiddel, f.eks. i en alkohol såsom ethanol, n-propanol eller isopropanol, eller i en keton såsom acetone, eller i en ether såsom dioxan eller i tetrahydrofuran eller i et aromatisk carbonhydrid såsom benzen eller toluen ved temperaturer indtil reaktionsblandingens kogepunkt.

Man kan ved denne omsætning såvel gå ud fra en isoleret forbindelse med den almene formel II' som fra en reaktionsblanding, hvori forbindelsen med den almene formel II' kort forinden er blevet fremstillet ud fra en forbindelse med den almene formel II ved fraspaltning af hydrogenhalogenid. I sidstnævnte tilfælde går man frem på den måde, at man først fjerner hydrogenhalogenid fra en forbindelse med den almene formel II, der er opløst i et indifferent opløsningsmiddel, ved opvarmning, fortrinsvis ved reaktionsblandingens tilbagesvalingstemperatur, ved hjælp af et hydrogenhalogenidbindende middel og umiddelbart efter omsætter den derved dannede forbindelse med den almene formel II' med en amin med den almene formel III ved opvarmning til reaktionsblandingens kogepunkt. Til fraspaltningen af hydrogenhalogenid egner sig de hertil sædvanligt anvendte midler, såsom alkalicarbonater, alkalihydrogencarbonater eller tertiære aminer, f.eks. triethylamin, pyridin eller dimethylanilin. Fraspaltningsreaktionen kan udføres i de samme opløsningsmidler, som ovenfor er nævnt i forbindelse med omsætningen af forbindelserne med den almene formel II' med

forbindelserne med den almene formel III.

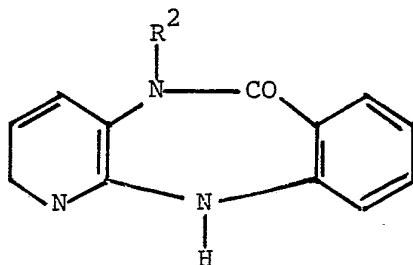
Ved fremgangsmåde c), der kan benyttes til fremstilling af forbindelser med den almene formel I, hvori R^1 betegner en fri aminogruppe, overføres en forbindelse med den i kravet under c) angivne almene formel IV, hvori R^2 og A har den ovenfor angivne betydning, og R^3 betegner en benzylaminogruppe eller kernesubstitueret benzylaminogruppe, i en forbindelse med den almene formel I, hvori R^1 betegner en fri aminogruppe, ved kendte metoder. Fraspaltningen af benzylgruppen kan f.eks. ske ved katalytisk hydrogenering.

Fremstillingen af en forbindelse med den almene formel I, hvori R^1 betegner den fri aminogruppe, er ganske vist i princippet mulig efter de ovenfor beskrevne fremgangsmåder a) og b) ved omsætning med ammoniak under tryk i en lukket beholder. Det er imidlertid med henblik på oparbejdningen af reaktionsblandingen og for opnåelse af tilfredsstillende udbytter fordelagtigt i stedet at benytte fremgangsmåde c). 4-Benzylaminoforbindelsen med den almene formel IV kan f.eks. fremstilles ved fremgangsmåde a) eller fremgangsmåde b).

De opnåede forbindelser med den almene formel I kan overføres i deres fysiologisk acceptable salte ved omsætning med uorganiske eller organiske syrer på i og for sig kendt måde. Som syrer har f. eks. saltsyre, hydrogenbromid, svovlsyre, phosphorsyre, vinsyre, citronsyre, fumarsyre, maleinsyre, ravsyre eller oxalsyre vist sig egnede.

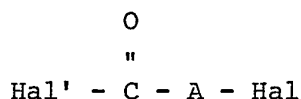
Udgangsforbindelserne med den almene formel II kan fremstilles på følgende måde:

Ved omsætning af en 5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on med den almene formel IV



IV

hvori R^2 har den ovenfor angivne betydning, med et halogenacylhalogenid med den almene formel V



V

hvori A har den ovenfor angivne betydning, og Hal og Hal', der kan være ens eller forskellige, betegner halogenatomer, såsom chlor, brom eller iod. Omsætningen sker fortrinsvis i et indifferent opløsningsmiddel i nærværelse af et hydrogenhalogenidbindende middel ved forhøjede temperaturer, fortrinsvis ved reaktionsblandingsens kogetemperatur. Som opløsningsmiddel kan f.eks. anvendes aromatiske carbonhydrider, som benzen eller xylen, eller ethere, såsom diethylether, dipropylether eller fortrinsvis cycliske ethere, såsom dioxan. Som hydrogenhalogenidbindende midler egner sig tertiære organiske aminer, såsom triethylamin, N,N-dimethylanilin eller pyridin, eller også uorganiske baser, såsom alkalicarbonater eller alkalihydrogencarbonater. Oparbejdningen af reaktionsblandingen sker på sædvanlig måde. Udbyttet andrager indtil 90% af det teoretiske. De dannede halogenacylforbindelser med den almene formel II er som oftest godt krystalliserende stoffer, der også kan benyttes til den videre omsætning som råprodukter uden yderligere rensning. Ved omsætning af den tilsvarende forbindelse med den almene formel II opnås f.eks. følgende forbindelser:

- a) med 2-chlorpropionylchlorid i dioxan som opløsningsmiddel:
 11-(2-chlorpropionyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, smp. 215-128°C (af ethanol)
 og
 11-(2-chlorpropionyl)-5-methyl-5,11-dihydro-6h-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, smp. 210-212°C (af acetonitril),
 med 3-chlorpropionylchlorid i dioxan som opløsningsmiddel:
 11-(3-chlorpropionyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, smp. 216-218°C (sønderdeling);
- b) med 4-chlorbutyrylchlorid i xylen som opløsningsmiddel:
 11-(4-chlorbutyryl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, smp. 205-207°C (af eddikeester),
- c) med 5-chlorvalerylchlorid i xylen:
 11-(5-chlorvaleryl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, smp. 170-172°C (af n-propanol)
 og
- d) med 6-chlorcaproylchlorid i xylen:
 11-(6-chlorcaproyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, smp. 128-130°C (sønderdeling).

Af de således opnåede 11-(halogenacyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-oner opnår man let, som allerede beskrevet ovenfor, de i 11-stilling med en alkenylacylgruppe substituere-

de mellemprodukter til den videre omsætning med en amin med den almenne formel III. Således opnår man f.eks. ud fra 11-(3-chlorpropionyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on i dioxan som opløsningsmiddel efter 1 times kogning ved tilbagesvalingstemperatur i nærværelse af et overskud af triethylamin 11-(acryloyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on i godt udbytte, smk. $>235^{\circ}\text{C}$ (sønderdeling) (af acetonitril) (jvf. DE-patentskrift nr. 1.936.670).

Forbindelserne med den almene formel IV er kendt fra litteraturen (jvf. DE-patentskrift nr. 1.179.943 og 1.204.680).

De hidtil ukendte forbindelser og deres salte viser værdifulde terapeutiske egenskaber og virker især ulcushæmmende og sekretionshæmmende.

Nedenstående forbindelser A til E blev undersøgt for deres hæmmende virkning på dannelsen af stress-ulcera hos rotter og for spasmolytisk virkning, henført til atropin, under hensyntagen til den akutte toxicitet.

11-[(1-Ethyl-2-pyrrolidinyl)methylamino]acetyl]-5,11-dihydro-5-methyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on = A
 5,11-Dihydro-11-[(4-methoxypiperidino)acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on = B
 5,11-Dihydro-11-[3-(2-methylpiperidino)propionyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on = C
 5,11-Dihydro-11-(3-piperidinopropionyl)-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on = D
 5,11-Dihydro-11-(4-pyrrolidino-butyryl)-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on = E.

Den hæmmende virkning på dannelsen af stress-ulcera hos rotter blev undersøgt efter K. Takagi og S. Okabe's metode, Jap. Journ. Pharmac. 18, side 9 til 18 (1968). Fodrede hunrotter med en legemsvægt mellem 220 og 260 g blev enkeltvis indsat i små trådbure og derpå lodret sænket ned i et vandbad, der blev holdt konstant ved en temperatur på 23°C , i 16 timer, således at kun hoved og brystbenet ragede op over vandoverfladen. Dyrene fik ca. 5 til 10 minutter forinden de virksomme stoffer indgivet peroralt. Der anvendtes 5 dyr pr. stof. Kontrol dyrene modtog på lignende måde 1 ml af en 0,9% 's fysiologisk kogsaltopløsning eller 1 ml af en 1% 's tyloseopløsning. Efter 18 timers forløb dræbtes rotterne ved hjælp af en overdosis af chlorethyl, maverne blev udtaget, opskåret langs curvatura major og udspændt på en korkskive. Vurderingen skete ifølge den i Med.

Exp., 4, side 284 til 292 (1961) beskrevne fremgangsmåde ifølge Marrazzi-Uberti og Turba og ved den af Takagi og Okabe i det ovenfor citerede litteratursted angivne fremgangsmåde.

Den spasmolytiske virkning blev bestemt in vitro ved hjælp af marsvine-kolon i den af R. Magnus angivne forsøgsanordning, Pflügers Archiv, 102, side 123 (1904). Til fremkaldelse af krampe anvendtes acetylcholin, som sammenligningsstof atropinsulfat. Det spasmeffremkaldende stof blev indgivet et minut før indgiften af spasmolytiket; spasmolytikets indvirkningstid var et minut. Det kunne også hos rotter iagttages, at de atropinagtige bivirkninger, såsom hæmning af spytksekretionen, slet ikke var til stede hos stofferne A til E eller var tydeligt nedsat.

Den akutte toxicitet blev bestemt hos fastende hvide mus med en legemsvægt på 18-20 g efter peroral indgift af de virksomme stoffer. Iagttagelsestiden androg 14 dage.

De fundne værdier er anført i nedenstående tabel.

TABEL					
Stof	Ulcushæmning i % (rotte) efter peroral indgift af			Spasmolyse (acetylcholin) henført 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 døde to af 4 dyr

** ved 1000 mg/kg døde to af 5 dyr

*** ved 1000 mg/kg døde et af 5 dyr

**** ved 2000 mg/kg døde tre af 5 dyr

***** ved 1500 mg/kg døde et af 6 dyr

Den spasmolytiske virkning af stofferne A til E er betydelig svagere end atropinsulfatets, og det samme gælder således de atropinagtige bivirkninger.

En række typiske repræsentanter for forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen - forbindelserne A'-I' nedenfor - blev endvidere med hensyn til ulcushæmmende virkninger ved små doseringer sammenlignet med to kendte forbindelser - K og L nedenfor. Samtidig

bestemtes den akutte toxicitet.

Undersøgelsen for ulcushæmmende virkning skete på den ovenfor angivne måde.

Den akutte toxicitet blev bestemt ved peroral indgift af prøveforbindelserne i en xylosesuspension eller i en vandig opløsning til grupper hver på 5 NMRI-hanmus og 5 NMRI-hunmus med en gennemsnitsvægt på 18 til 20 g. Ud fra de værdier, der blev fundet ved forskellige doseringer, bestemtes efter Litchfield og Wilcoxon's metode den dosis som LD₅₀, der medførte, at 50% af dyrene døde i løbet af 14 dage.

- 5,11-Dihydro-5-methyl-11-[(1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on (jvf. eksempel 64) = A'
- 5,11-Dihydro-11-[(1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on (jvf. eksempel 45) = B'
- 5,11-Dihydro-11-[3-(1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)propionyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on (jvf. eksempel 65) = C'
- 11-[[2-(1-Methyl-2-pyrrolidinyl)ethylamino]acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on (jvf. eksempel 61) = D'
- 5,11-Dihydro-5-methyl-11-[[2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)-ethylamino]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on (jvf. eksempel 66) = E'
- 5,11-Dihydro-11-[[1-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)methylamino]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on (jvf. eksempel 56) = F'
- 11-[[1-(1-Ethyl-2-pyrrolidinyl)methylamino]acetyl]-5,11-dihydro-5-methyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on (jvf. eksempel 1) = G'
- 5,11-Dihydro-5-methyl-11-[[1-(n-propyl-2-pyrrolidinyl)-methylamino]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on (jvf. eksempel 69) = H'
- 11-[[1-(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methylamino]acetyl]-5,11-dihydro-5-methyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on (jvf. eksempel 70) = I'

Sammenligningsforbindelser:

5,11-Dihydro-11-[(4'-methyl-piperaziny1)acetyl]-6H-pyrido-
[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-dihydrochlorid (jvf. dansk
fremlæggeskrift nr. 123.600, eksempel 8) = K

11-(3'-Diallylamino-propionyl)-5,11-dihydro-6-H-pyrido-
[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on (jvf. dansk fremlæggeskrift
nr. 135.285, eksempel 5) = L

Nedenstående tabel indeholder de fundne værdier:

Forbin- delse	Ulcushæmning i % efter				peroralind- gift af	LD ₅₀ , peroral mg/kg mus, i parentes konfidensgrænser ved 95% sandsynlighed
	12,5	6,25	3,12	1,56		
	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	0	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 ⁺⁺⁺⁺⁺
Sammenligningsforbindelser						
K	23	0	0	0	0	3100 (2804-4243)
L	10	0	0	0	0	3200 (2424-4224)

Betydninger:

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

Som det fremgår er de ifølge opfindelsen fremstillede
forbindelser de kendte forbindelser klart overlegne med hensyn
til ulcushæmmende virkning samtidig med, at de har en meget lav
akut toxicitet.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen skal belyses nærmere gennem nedenstående eksempler.

Eksempel 1

11-[[(Ethyl-2-pyrrolidinyl)methylamino]acetyl]-5,11-dihydro-5-methyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on.

9,0 g 11-chloracetyl-5,11-dihydro-5-methyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, 3,5 g natriumcarbonat og 4 g 1-ethyl-2-aminomethyl-pyrrolidin blev kogt i 1 1/2 time under tilbagesvaling i 100 ml ethanol. Der blev frasuget varmt, filtratet blev inddampet til tørhed, og remanensen blev omkrystalliseret af acetonitril og derpå af eddikeester.

Smp.: = 169-171°C

Udbytte: 48% af det teoretiske

Dihydrochlorid: smp.: = 196-198°C (af ethanol).

Eksempel 2

5,11-Dihydro-11-[(4-methoxypiperidino)acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on.

5,8 g 11-chloracetyl-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on og 15 ml 4-methoxypiperidin blev kogt i 15 timer under tilbagesvaling i 200 ml benzen. Der blev frasuget varmt, opløsningsmidlet blev afdestilleret, og remanensen blev omkrystalliseret af isopropanol.

Smp.: = 219-220°C.

Udbytte: 55% af det teoretiske.

Eksempel 3

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

6 g 11-chloracetyl-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, 4,2 g dibenzylamin og 2,1 g triethylamin blev opvarmet under tilbagesvaling i 15 timer i 100 ml absolut dioxan. Efter afkøling blev det dannede triethylamin-hydrochlorid fraskilt, og filtratet blev inddampet til tørhed i vakuum. Remanensen blev omkrystalliseret 2 gange af ethanol.

Smp.: = 187-189°C.

Udbytte: 60% af det teoretiske.

11

Eksempel 4

5,11-Dihydro-11-[3-(2-methylpiperidino)propionyl]-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on.

16 g 11-(3-chlorpropionyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on blev efter tilsætning af 20 ml 2-methylpiperidin kogt 1 time under tilbagesvaling i 200 ml isopropanol og inddampet til tørhed i vakuum. Der blev sat vand til remanensen, gjort ammoniakalsk og udrystet med chloroform. Remanensen fra chloroformekstrakten blev rensat over en kiselgelsøjle. Eluatet blev inddampet i vakuum, og remanensen blev omkrystalliseret af isopropanol.

Smp.: = 197-199°C (under sønderdeling).

Udbytte: 65% af det teoretiske.

Eksempel 5

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

4,9 g 11-acryloyl-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on blev efter tilsætning af 15 ml piperidin opvarmet 2 timer under tilbagesvaling i 150 ml dioxan. Opløsningsmidlet og overskud af amin blev afdestilleret i vakuum, og remanensen blev omkrystalliseret af n-propanol.

Smp.: 230°C (under sønderdeling).

Udbytte: 72% af det teoretiske.

11-Acryloyl-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onen blev fremstillet på følgende måde: 5,0 g 11-(3-chlorpropionyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on blev opløst i 25 ml dioxan og der blev tilsat 5 g triethylamin. Reaktionsblandingen blev derpå opvarmet til tilbagesvalingstemperatur under omrøring og holdt ved denne temperatur i 1 time. Efter afkøling blev der frafiltreret, filtratet blev befriet for opløsningsmidlet, og remanensen blev omkrystalliseret af acetonitril. Udbytte: 76% af det teoretiske, smp. 235°C (sønd.).

Eksempel 6

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

6,0 g 11-(3-chlorpropionyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, 2,3 g natriumcarbonat og 4,4 g benzylamin

blev kogt under tilbagesvaling i 4 timer i 80 ml ethanol. Der blev frasuget varmt, alkoholen blev afdestilleret, og remanensen blev rensset over en kiselgelsøjle. Det inddampede eluat blev omkrystalliseret 2 gange af n-propanol.

Smp.: = 155-158°C.

Udbytte: 41% af det teoretiske.

Eksempel 7

11-(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 (fremstillet ifølge eksempel 6) blev hydrogeneret med 3 g palladium-carbon i 300 ml absolut ethanol i 7 timer ved 70°C og 5 atm.. Der blev suget fra katalysatoren, alkoholen blev afdestilleret, og remanensen blev rensset over en søjle. Efter inddampning af eluatet blev remanensen omkrystalliseret af ethanol.

Smp.: 198-200°C.

Udbytte: 37% af det teoretiske.

Eksempel 8

11-[4-(Diethylamino)butyryl]-5,11-dihydro-5-methyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-hydrochlorid.

Man lod 4,3 g 11-(4-chlorbutyryl)-5,11-dihydro-5-methyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on og 1,9 g diethylamin henstå ved stuetemperatur i 3 uger i 70 ml dimethylformamid. Derpå blev der inddampet til tørhed i vakuum, og remanensen blev omkrystalliseret af isopropanol. Man opnåede hydrochloridet med smp. = 233-235°C.

Udbytte: 54% af det teoretiske.

Eksempel 9

5,11-Dihydro-11-(4-pyrrolidino-butyryl)-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on.

5,5 g 11-(4-chlorbutyryl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, 1,4 g pyrrolidin og 2,1 g natriumcarbonat blev opvarmet under tilbagesvaling i 10 timer i en blanding af 80 ml absolut ethanol og 20 ml absolut dioxan. Der blev frasuget varmt, filtratet blev indampet til tørhed i vakuum, og remanensen blev rensed over en kiselgelsøjle. Eluatet blev indampet til tørhed, og remanensen omkrystalliseret af acetonitril.

Smp.: 163-165°C.

Udbytte: 55% af det teoretiske.

Eksempel 10

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

7,2 g 11-chloracetyl-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, 2,8 g natriumcarbonat og 3,8 g 1-ethyl-3-aminopiperidin blev opvarmet under tilbagesvaling i 5 timer i 100 ml ethanol. Der blev frasuget varmt, filtratet blev indampet til tørhed, og remanensen blev rensed over en kiselgelsøjle. Det indampede eluat blev omkrystalliseret af eddikeester.

Smp.: 147-148°C.

Udbytte: 58% af det teoretiske.

Eksempel 11

5,11-Dihydro-11-[(hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-dihydrochlorid.

8,6 g 11-chloracetyl-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, 3,5 g natriumcarbonat og 4,5 g hexahydro-1-methyl-1H-1,4-diazepin blev kogt under tilbagesvaling i 2 1/2 time i 100 ml ethanol. Der blev frasuget varmt, alkoholen blev afdestilleret, og remanensen blev udrevet med dioxan. De udskilte krystaller blev opløst i ethanol og overført i dihydrochloridet ved tilsætning af koncentreret saltsyre. Efter omkrystallisation af 94%'s ethanol var smp.: = 241-243°C (under sønderdeling).

Udbytte: 47% af 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-chlorvaleryl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on og 10 ml pyrrolidin blev opvarmet under tilbagesvaling i 12 timer i 100 ml ethanol. Alkoholen blev afdestilleret, remanensen blev opløst i chloroform/vand, den organiske fase blev indampet til tørhed, og remanensen blev omkrystalliseret af eddike-ester.

Smp.: = 157-159°C.

Udbytte: 45% af det teoretiske.

Den søjlechromatografiske rensning af råprodukterne skete ved de pågældende eksempler på kiselgelsøjler under anvendelse af en blanding af chloroform, methanol, cyclohexan og koncentreret ammoniak i forholdet 68:15:15:2 som opløsningsmiddel og elueringsmiddel.

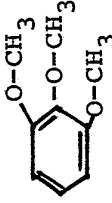
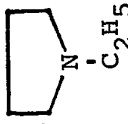
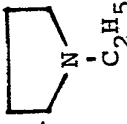
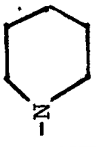
Eksempel 13

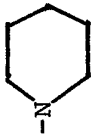
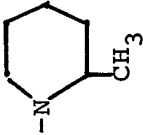
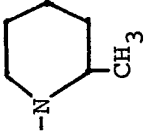
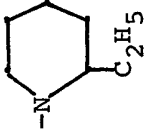
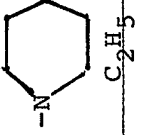
11-[[(1-benzyl-2-pyrrolidinyl)methylamino]acetyl]-5,11-dihydro-5-methyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on.

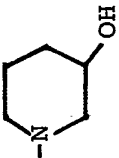
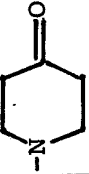
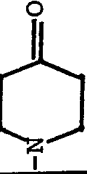
14,3 g 11-chloracetyl-5,11-dihydro-5-methyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, 5,3 g natriumcarbonat og 11,4 g 2-amino-methyl-1-benzyl-pyrrolidin blev kogt under tilbagesvaling i 2 timer i 300 ml absolut dioxan. Der blev frasuget varmt, dioxanen blev afdestilleret, og remanensen blev rensat over en kiselgelsøjle. Det inddampede eluat blev omkrystalliseret 2 gange af eddikesyreethylester. Smp.: 123-124°C.

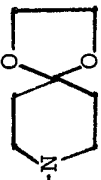
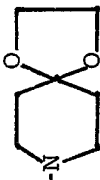
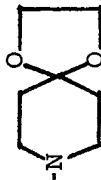
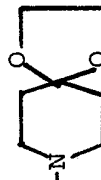
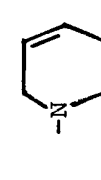
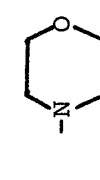
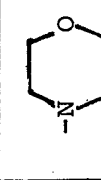
Udbytte: 47% af det teoretiske.

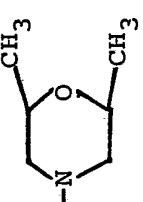
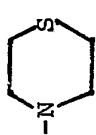
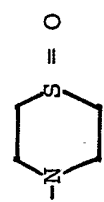
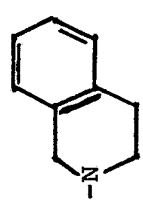
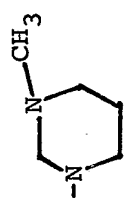
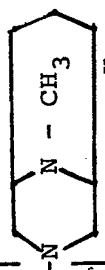
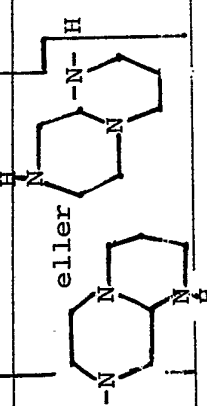
Eksempel	R ¹	R ²	A	Smeltepunkt (omkrystalliseret af)	Udbytte %	Fremstillet ifølge eksempel
14		H	$-(CH_2)_3-$	Hydrochlorid: Smp.: = 207-209°C (sønd.) (Acetonitril)	48	8
15		CH ₃	$-CH_2-CH_2-$	Hydrochlorid: Smp.: = 230-232°C (Ethanol/isopropanol)	39	2
16		H	$-(CH_2)_3-$	Hydrochlorid: Smp.: = 209-211°C (Acetonitril)	44	8
17		CH ₃	$-(CH_2)_3-$	Smp.: = 145-147°C (Cyclohexan)	30	3
18		H	$-CH_2-$	Smp.: = 198-200°C (Eddikeester/ chloroform)	37	6
19		H	$-CH_2-$	Smp.: = 213-215°C (Isopropanol)	63	2
20		H	$-CH_2-$	Smp.: = 170-174°C (Acetonitril)	35	6

Eksempel	R ¹	R ²	A	Smeltepunkt (omkrystalliseret af)	Udbytte %	Fremstillet ifølge eksempel
21	$\text{-NH-CH}_2\text{-}$ 	H	$\text{-CH}_2\text{-}$	Smp.: =198-200°C (Sønd.) (n-propanol)	36	6
22	$\text{-NH-CH}_2\text{-}$ 	H	$\text{-CH}_2\text{-}$	Smp.: =173-174°C (Isopropanol)	79	6
23	$\text{-NH-CH}_2\text{-}$ 	H	$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	Smp.: =140-143°C (Eddikeester)	48	6
24		H	$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	Smp.: =204-207°C (Sønd.) (Acetonitril)	83	4
25		CH ₃	$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	Smp.: =155-156°C (Xylen)	88	4
26		CH ₃	$\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$	Smp.: =122-123°C (Butylacetat)	21	3
27		CH ₃	$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	Smp.: =160-162°C (Xylen)	53	4

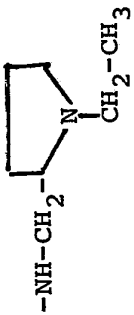
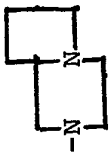
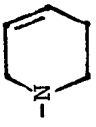
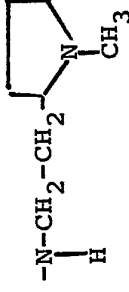
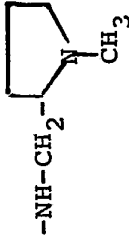
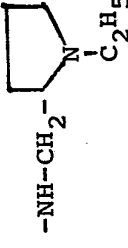
Eksempel	R ¹	R ²	A	Smeltepunkt (omkrystalliseret af)	Udbytte %	Fremstillet ifølge eksempel
28		H	-(CH ₂) ₃ -	Smp.: =157-158°C (Acetonitril)	33	3
29		CH ₃	-(CH ₂) ₃ -	Smp.: =124-125°C (Isopropanol)	26	3
30		CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	Smp.: =104-106°C (Isopropanol) Hydrochlorid: Smp.: =260-262°C (Methanol/ethanol)	90	4
31		H	-(CH ₂) ₃ -	Smp.: =174-175°C (Acetonitril)	29	8
32		H	-CH ₂ -CH ₂	Smp.: =185-187°C (Sønd.) (Acetonitril)	78	4
33		CH ₃	-CH ₂ -	Smp.: =115-116°C (Cyclohexan)	53	4

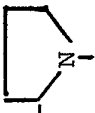
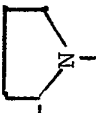
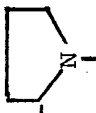
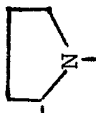
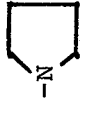
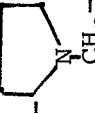
Eksempel	R ¹	R ²	A	Smeltepunkt (omkrystalliseret af)	Udbytte %	Fremstillet ifølge eksempel
34		H	-CH ₂ -	Smp.: =218-219°C (Ethanol/ether)	63	2
35		H	-CH ₂ -	Smp.: =247-248°C (Ethanol/ether)	54	2
36		H	-CH ₂ -	Smp.: =228-230°C (Ethanol)	60	6
37		H	-CH ₂ -	Smp.: =216-218°C (Acetonitril)	59	2
38		H	-CH ₂ -	Smp.: =223-225°C (Sønd.) (Ethanol)	43	6
39		CH ₃	-CH ₂ -	Smp.: =177-178°C (Isopropanol)	39	6
40		H	-CH ₂ -CH ₂ -	Smp.: =210-212°C (Sønd.) (Ethanol)	24	6

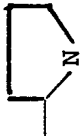
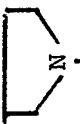
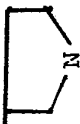
Eksempel	R ¹	R ²	A	Smeltepunkt (omkrystalliseret af)	Udbytte %	Fremstillet ifølge eksempel
41		H	-CH ₂ -	Smp.: =219-221°C (Isopropanol)	72	6
42		CH ₃	-CH ₂ -	Smp.: =191-192°C (Ethanol)	83	6
43		H	-CH ₂ -CH ₂ -	Smp.: =228-230°C (Ethanol)	18	2
44		H	-(CH ₂) ₃ -	Smp.: =138-140°C (Eddikeester)	27	6
45		H	-CH ₂ -	Smp.: =217-219°C (Isopropanol)	58	6
46		H	-CH ₂ -CH ₂ -	Smp.: =208-210°C (Sønd.) (Acetonitril)	85	4
47		CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	Smp.: =200-202°C (Xylen)	55	4

Eksempel	R ¹	R ²	A	Smeltepunkt (omkrystalliseret af)	Udbytte %	Fremstillet ifølge eksempel
48		H	-CH ₂ -	Smp.: =262-264°C (Isopropanol)	51	4
49		H	-CH ₂ -	Smp.: =246-248°C (n-Propanol)	62	6
50		H	-CH ₂ -	Smp.: =245-246°C (n-Propanol)	59	6
51		H	-CH ₂ -	Smp.: =210-211°C (Isopropanol)	72	2
52		H	-CH ₂ -	Smp.: =214-216°C (Isopropanol)	45	6
53		H	-CH ₂ -	Smp.: =237-240°C (Sønd.) (Isopropanol)	57	6
54	 eller	H	-CH ₂ -	Smp.: =237-239°C (Ethanol)	46	6

Eksempel	R ¹	R ²	A	Smeltepunkt (omkrystalliseret af)	Udbytte %	Fremstillet ifølge eksempel
55		CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	Hydrochlorid: Smp.: =220-221°C (Acetonitril)	47	3
56		H	-CH ₂ -	168-170°C (Eddikesyreethylester)	49	6
57		H	-CH ₂ -	181-183°C (Ethanol)	50	1
58		H	-CH ₂ -	179-180°C (Ethanol)	30	13
59		H	-CH ₂ -	169-171°C (Acetonitril)	51	5
60		H	-CH ₂ -	143-145°C (Cyclohexan/eddikeyreethylester)	43	13
61		H	-CH ₂ -	154-156°C (Butylacetat)	31	13

Eksempel	R ¹	R ²	A	Smeltepunkt (omkrystalliseret af)	Udbytte %	Fremstillet ifølge eksempel
62		CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	84-86°C (Cyclohexan/eddikesyre- ethylester)	49	13
63		H	-CH ₂ -	219-221°C (Isopropanol)	63	1
64		CH ₃	-CH ₂ -	162-163°C (Isopropanol)	81	1
65		H	-CH ₂ -CH ₂ -	207-209°C (Ethanol)	65	1
66		CH ₃	-CH ₂ -	141-144°C (Eddikesyreethylester)	32	1
67		CH ₃	-CH ₂ -	179-181°C (Isopropanol)	54	1
68		C ₂ H ₅	-CH ₂ -	119-120°C (Acetonitril)	46	1

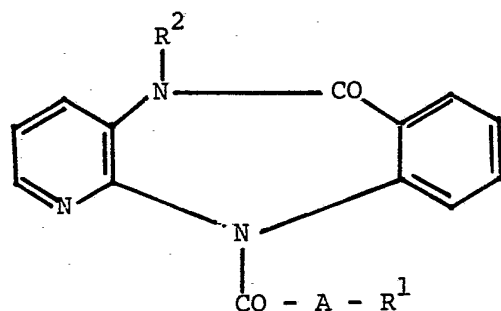
Eksempel	R ¹	R ²	A	Smeltepunkt (omkrystalliseret af)	udbytte %	Fremstillet ifølge eksempel
69	$\text{-NH-CH}_2\text{-}$  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	CH ₃	-CH ₂ -	147-148°C (Eddikesyre- ethylester)	52	1
70	$\text{-NH-CH}_2\text{-}$  $\text{-CH}_2\text{-CH=CH}_2$	CH ₃	-CH ₂ -	123-125°C (Eddikesyreethyl- ester/cyclohexan)	45	6
71	$\text{-NH-CH}_2\text{-}$  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	CH ₃	-CH ₂ -	64-67°C (Eddikesyreethyl- ester/cyclohexan)	34	6
72	$\text{-NH-CH}_2\text{-}$  $\text{-C}_2\text{H}_5$	CH ₃	-(CH ₂) ₅ -	Hydrobromid 186-188°C (Isopropanol/ethanol)	50	5
73		H	-(CH ₂) ₅ -	140-142°C (Eddikesyreethylester)	58	5
74	$\text{NH-CH}_2\text{-}$  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	H	-CH ₂ -	150-152°C Acetonitril	41	6

Eksempel	R ¹	R ²	A	Smeltepunkt (omkrystalliseret af)	Udbytte %	Fremstillet ifølge eksempel
75	$\text{NH}-\text{CH}_2-$  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	H	$-\text{CH}_2-$	126-128°C Eddikesyreethyl- ester/cyclohexan	35	6
76	$\text{NH}-\text{CH}_2-$  $-\text{C}_2\text{H}_5$	CH ₃	$-\text{CH}_2-$	97-100°C Diethylether	41	6
77	$\text{NH}-\text{CH}_2-$  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	$-\text{CH}_2-$	114-116°C Butylacetat	31	6
78	$\text{NH}-\text{CH}_2-$  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	CH ₃	$-\text{CH}_2-$	78-81°C Diethylether	27	6
79	$\text{NH}-\text{CH}_2-$  $-\text{C}_2\text{H}_5$	H	$-\text{CH}_2-$	86-88°C (Diethylether)	32	6

Forbindelserne med den almene formel I og deres salte kan på i og for sig kendt måde indarbejdes i de sædvanlige farmaceutiske tilberedningsformer, f.eks. i opløsninger, suppositorier, tabletter eller tetilberedninger. Enkeltdosis andrager for voksne ved peroral indgift 5 til 50 mg, idet den foretrukne enkeltdosis er 10 til 30 mg, dagsdosis andrager 20 til 100 mg, idet den foretrukne dagsdosis er 30 til 100 mg.

P A T E N T K R A V

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 5,11-dihydro-6H-pyrido-[2,3-b] [1,4]benzodiazepin-6-enderivater med den almene formel I



I

hvor

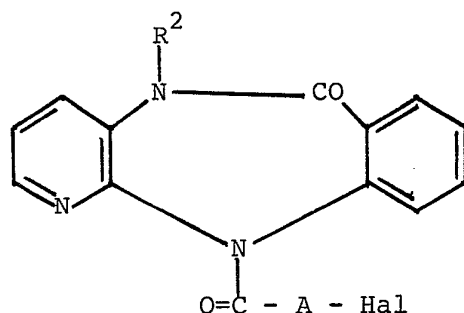
R^1 betegner en fri amino-, tert.-butylamino-, N-cyclohexyl-N-methylamino-, dibenzylamino-, benzylamino-, trimethoxybenzylamino-, 1-ethyl-2-pyrrolidinylmethylamino-, 1-ethyl-3-piperidinylamino-, 9-methyl-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-yl-, 1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl-, 4-benzylpiperidino-, 1,2,3,6,7,8,9,9a-octahydro-4H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-1(eller 8)yl-, en 3- eller 4-hydroxypiperidino- eller methoxypiperidino-, en 1,2,3,4-tetrahydro-2-isoquinolyl- eller 3-azaspiro[5.5]undecan-3-yl-gruppe, en 4-oxopiperidino-gruppe eller dens ethylenketal, en hexahydro-3-methyl-1-pyrimidinyl-, thiomorpholino- eller 1-oxido-thiomorpholinogruppe, en hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl- eller 2,6-dimethylmorpholino-gruppe, en 1,4-diazabicyclo[4.3.0]nonan-4-yl-, 1,2,5,6-tetrahydro-pyrid-1-yl-, (1-methyl-pyrrolidin-2-yl)ethylamino-, (1-methyl-pyrrolidin-2-yl)methylamino-, (1-n-propyl-pyrrolidin-2-yl)methylamino-, (1-allyl-pyrrolidin-2-yl)methylamino-, (1-n-butylpyrrolidin-2-yl)methylamino-, (1-benzyl-pyrrolidin-2-yl)methylamino-, (furan-2-yl)methylamino-, (tetrahydrofuran-2-yl)methylamino- eller N-[(1-ethyl-pyrrolidin-2-yl)methyl]methylaminogruppe, en (1-ethyl-pyrrolidin-3-yl)-methylamino- eller (1-allyl-pyrrolidin-3-yl)-methylaminogruppe,

A betegner en ligekædet eller forgrenet alkylengruppe med 1-5 carbonatomer og

R^2 betegner et hydrogenatom eller en methyl- eller ethylgruppe, idet

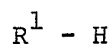
R^1 også kan betegne en dimethylamino-, diethylamino-, dipropylamino-, di-isopropylamino-, di-n-butylamino-, di-isobutylamino-, pyrrolidino-, piperidino-, en med methyl eller ethyl substitueret piperidinogruppe eller en morpholinogruppe, såfremt A betegner en lige-

- kædet eller forgrenet alkylengruppe med 2-5 carbonatomer, eller deres fysiologisk acceptable syreadditionssalte med uorganiske eller organiske syrer, k e n d e t e g n e t v e d , a t
- a) en 11-halogenacyl-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on med den almene formel II



II

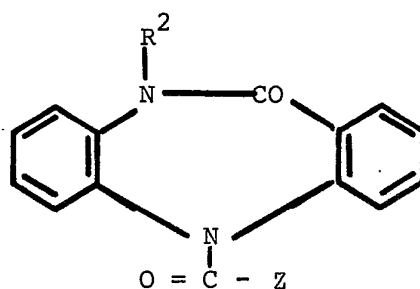
hvor R^2 og A har den ovenfor angivne betydning, og Hal betegner et halogenatom, omsættes med en amin med den almene formel III



III

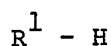
hvor R^1 har den ovenfor angivne betydning, eller

- b) til fremstilling af forbindelser med formel I, hvor A betegner en alkylengruppe med 2-5 carbonatomer, en 11-alkenoyl-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on med den almene formel II'



II'

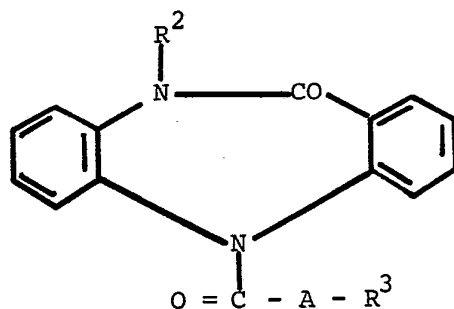
hvor R^2 har den ovenfor angivne betydning og Z betegner en lige-kædet eller forgrenet alkenylgruppe med 2-5 carbonatomer, omsættes med en amin med den almene formel III



III

hvor R^1 har den ovenfor angivne betydning, eller

- c) til fremstilling af forbindelser med formel I, hvor R^1 betegner en fri aminogruppe, en 5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on med den almene formel IV



IV

hvor R^2 og A har den ovenfor angivne betydning og R^3 betegner en benzylaminogruppe eller kernesubstitueret benzylaminogruppe, overføres i en forbindelse med den almene formel I, hvor R^1 betegner en fri aminogruppe, og at en således opnået forbindelse med den almene formel I derpå om ønsket overføres i syreadditionssalte med uorganiske eller organiske syrer.

Fremdragne publikationer:

DK patenter nr. 123600, 135285.