



Patent dodatkowy
do patentu nr ———

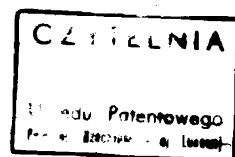
Int. Cl.⁴ C07D 471/04

Zgłoszono: 81 12 23 (P. 253540)

Pierwszeństwo: 81 09 24 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 84 01 02

Opis patentowy opublikowano: 89 01 31



Twórca wynalazku ———

Uprawniony z patentu: A.H. Robins Company,
Inc., Richmond (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych podstawionych fenylem pirydo [1,4] benzodiazepin

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych podstawionych fenylem pirydo [1,4] benzodiazepin.

W opisie patentowym Wielkiej Brytanii nr 907 646 ujawniono sposób wytwarzania pewnych dwubenzodiazepin podstawionych rodnikami fenyłowymi na węglu oraz rodnikami alkilowymi lub aminoalkilowymi na mostkowym atomie azotu pomiędzy pierścieniami fenyłowymi, Freig. M.E. i in., J. Med. Chem. **14**, nr 2, s. 153 /1971/ opisują dwubenzodiazepiny podobne do ujawnionych w powyższym opisie patentowym, przydatne jako środki przeciw wstrząsowi anafilaktycznemu. Opis patentowy Japonii nr 73/43520/CA **80**, 13350 in/ ujawnia 6 - fenylo - 2,3,4,4a - czterowodoro - 11H pirydo [2,3 - b] [1,4] benzodiazepiny, wykazujące działanie przeciwdrgawkowe, które przykładowo wytwarza się z 2 - aminobenzofenonów i ornityny.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe pirydo [1,4] benzodiazepiny o wzorze 1, w którym R oznacza grupę -alkil¹ -NR¹R², a R¹ i R² oznaczają niższą grupę alkilową, alkil¹ oznacza prosty lub rozgałęziony łańcuch węglowodorowy o 1 - 8 atomach węgla, Ar oznacza grupę 2-, 3- i 4 - pirydynylową, 2- lub 3 - tienylową, fenyłową lub fenyłową podstawioną 1 - 3 rodnikami, takimi samymi lub różnymi takimi jak chlorowiec, niższa grupa alkilowa, niższa grupa alkoksylowa, grupa trójfluorometylowa lub nitrowa, Z oznacza atom wodoru, atom chlorowca, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową, grupę hydroksylową lub nitrową, Y oznacza atom wodoru lub 1 - 2 rodniki oznaczające niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową lub hydroksylową, które mogą być takie same lub różne, n oznacza 0 lub 1, przy czym gdy n oznacza zero wówczas linia przerywana oznacza wiązanie podwójne, oraz ich sole addycyjne z kwasami.

Związki o wzorze 1 znajdują zastosowanie jako środki do leczenia depresji. W dalszej definicji symboli występujących w opisie oraz zastrzeżeniach, poszczególne określenia mają następujące znaczenie.

Określenie "alkil¹" oznacza prosty lub rozgałęziony łączący łańcuch węglowodorowy zawierający 1 - 8 atomów węgla, na przykład metylen, etylen, propylen, etylden, 1,2 - propylen, izopropylden lub 1,3 - butylen i podobne.

Określenie "niższa grupa alkilowa" oznacza rodniki węglowodorowe o prostym i rozgałęzionym łańcuchu, zawierające do ośmiu atomów węgla, na przykład takie grupy jak metylowa, etylowa, propylowa, izopropylowa, butylowa, izobutylowa, trzeciorzędowa butylowa, amylowa, izoamylowa, heksylowa, heptylowa, oktylowa i podobne.

Określenie "chlorowiec" obejmuje chlor, brom, fluor oraz jod, korzystnie chlor, brom i fluor.

Farmaceutycznie dopuszczalnymi solami addycyjnymi z kwasami są sole utworzone przez pirydobenzodiazepiny, wytworzone sposobem według wynalazku, z dowolnym kwasem zarówno mocnym jak i słabym, który jest fizjologicznie tolerowany przez zwierzęta ciepłokrwiste. Przykładami mocnych kwasów są kwas solny, siarkowy, i fosforowy. Przykładami słabych kwasów są kwas fumarowy, maleinowy, bursztynowy, szczawiowy, cykloheksaminowy i podobne.

6 - arylo - 11H - pirydo [2,3 - b] [1,4] benzodiazepiny oraz ich 5,6 - dwuwodoropochodne objęte wzorem 1 posiadają wzór lw. 6 - arylo - 11H - pirydo [3,5 - b] [1,4] benzodiazepiny oraz ich 5,6 - dwuwodoropochodne objęte wzorem 1 posiadają wzór lx. 10 - arylo - 5H - pirydo [4,3 - b] [1,4] benzodiazepiny oraz ich 10,11 - dwuwodoropochodne objęte wzorem 1 posiadają wzór ly. 10 - arylo - 5H - pirydo [3,2 - b] [1,4] benzodiazepiny oraz ich 10,11 - dwuwodoropochodne objęte wzorem 1 posiadają wzór lz. We wszystkich tych wzorach lw do lz symbole R, Ar, Z i Y mają wyżej podane znaczenie.

Sposób według wynalazku polega na tym, że przeprowadza się reakcję cyklizacji ogrzewając mieszaninę chlorowcoaminopirydyny o wzorze 4 i /aminofenylo/ arylometanonu o wzorze 3, względnie produkt ich reakcji o wzorze 2, w którym Y, Z i Ar mają wyżej podane znaczenie i usuwając powstającą wodę, następnie wytworzony związek o wzorze 1a, w którym Ar, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie redukuje się borocyjanohydryną sodu do związku o wzorze 1a - 1, po czym produkt o wzorze 1a lub 1a - 1 poddaje się reakcji z reagentem o wzorze chlorowiec -alkil¹Q, w którym Q oznacza chlorowiec, a otrzymany związek o wzorze 1b, w którym Q oznacza chlorowiec, poddaje się reakcji z dwualkiloaminą otrzymując związek o wzorze 1b - 3, który ewentualnie poddaje się reakcji z kwasem.

Związek o wzorze 4 ze związkiem o wzorze 3 lub produkt ich reakcji o wzorze 2 ogrzewa się korzystnie w temperaturze 170 - 200°C. Wodę powstającą w reakcji usuwa się korzystnie w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w rozpuszczalniku aprotowym.

Ciąg reakcji objęty równaniem przedstawiającym wytwarzanie związków sposobem według wynalazku ilustruje schemat przedstawiony na rysunku, w którym podstawniki mają wyżej podane znaczenie, a Q oznacza chlorowiec.

Metanony o wzorze 2, w którym podstawniki mają wyżej podane znaczenie zgodnie ze schematem wytwarza się przez ogrzewanie mieszaniny chlorowcoaminopirydyny i aminobenzofenonu przez czas krótszy niż wymagany do cyklizacji do pirydobenzodiazepiny, wskazywany metodą spektralnej analizy masowej z jonizacją chemiczną. Przykłady ich wytwarzania podano w zgłoszeniu patentowym nr P 234 426.

Niepodstawione pirydobenzodiazepiny o wzorach 1a i 1a - 1 /R = H/, w których podstawniki mają wyżej podane znaczenie zgodnie ze schematem, wytwarza się przez ogrzewanie w dalszym ciągu oczyszczonych lub nieoczyszczonych związków o wzorze 2 w aprotowym rozpuszczalniku celem doprowadzenia cyklizacji do związków o wzorze 1a, z usuwaniem wody z mieszaniny reakcyjnej konwencjonalnymi sposobami, na przykład przez ogrzewanie do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z zastosowaniem nasadki destylacyjnej do usuwania wody typu Dean - Star. Nie ma potrzeby przerywania ogrzewania na etapie pośrednim, zwykle wystarcza kontynuować ogrzewanie mieszaniny związków o wzorze 3 i 4 przez dłuższy okres, w trakcie którego zajdzie cyklizacja do związku o wzorze 1a. Na etapie cyklizacji, bez względu na to, którą alternatywę się stosuje, zależność temperatury od czasu będzie w pewnym stopniu ulegała zmianie, w zależności od zastosowanych reagentów, konieczne jest tylko ogrzewanie przez czas dostateczny do wytworzenia pożądanego produktu, co jest wskazywane metodą spektralnej analizy masowej z jonizacją chemiczną. Niepodstawione pirydobenzodiazepiny oczyszcza się przez podział pomiędzy odpowiedni rozpuszczalnik a bazę wodną, przemycie i wysuszenie warstwy rozpuszczalnika, odparowanie do sucha i chromatografowanie w odpowiednim układzie rozpuszczalników takim jak aceton -benzen. Odpowiadające dwuwodorodiazepiny otrzymuje się przez redukcję borocyjanohydryną sodu.

Podstawione pirydobenzodiazepiny o wzorach 1b i 1b - 1 /R = niższy alkil/, zgodnie ze schematem w których podstawniki mają wyżej podane znaczenie, otrzymuje się wychodząc ze związków o wzorze 1a /lub 1a - 1/, w którym R oznacza atom wodoru, które się alkiloaminuje lub do których wprowadza się rodniki, które prowadzą do alkiloaminowania, przez poddanie najpierw reakcji z wodorkiem sodu, a następnie z odpowiednim reagentem o wzorze chlorowiec - alkil¹Q, w którym symbole alkil¹ oraz Q mają wyżej podane znaczenie. Związki zawieszone w odpowiednim rozpuszczalniku, takim jak dwumetyloformamid, dodaje się do mieszanej zawiesiny wodorku sodu w tym samym rozpuszczalniku. Reagent o wzorze chlorowiec - alkil¹Q /środek alkiloaminujący lub środek prowadzący do alkiloaminowania/ dodaje się w temperaturze zbliżonej do temperatury pokojowej i mieszanie reakcyjną miesza się przez czas potrzebny do zakończenia reakcji, co określa się na przykład metodą chromatografii cienkowarstwowej. Nieprzereagowany wodorek sodu rozkłada się wprowadzając do wody i produkt ekstrahuje się odpowiednim rozpuszczalnikiem takim jak chlorek metylenu, po czym warstwę rozpuszczalnika ekstrahuje się wodnym roztworem kwasu i wyodrębnia się produkt z tej wodnej warstwy przez zubożenie i powtórna ekstrakcję chlorkiem metylenu, a następnie odparowanie i strącenie, korzystnie jako soli addycyjnej takiej jak fumaran, chlorowodorek, szczawian, maleinian itp. Po otrzymaniu i oczyszczeniu soli addycyjnej z kwasem, można zregenerować swobodną zasadę przez podzielenie soli między wodną fazę a odpowiedni rozpuszczalnik taki jak chlorek metylenu i odparowanie warstwy chlorku metylenu. Odpowiadające dwuwodorodiazepiny otrzymuje się przez redukcję borocyjanohydryny sodu. Związki o wzorach 1b, w których Q oznacza chlorowiec, można przetwarzać do związków, w których Q oznacza grupę - N - /niższy alkil/₂, przez poddanie reakcji z odpowiednią dwualkiloaminą, jak to przedstawia ciąg reakcji zgodnie ze schematem.

Dla zbadania działania związków otrzymywanych sposobem według wynalazku, jako leków przeciw depresji, zastosowano opisaną poniżej metodę, jaką podali Englehardt, E.L. i in., K. Med.-Chem. -11/2/, s. 325 /1968/, jako sprawdzoną w przeszłości do wskazywania przydatności związków do leczenia depresji u ludzi. Badany związek podawano w dawce 20 mg/kg pięciu dorosłym myszom -samicom /szczep ICR - DUB/ dootrzewnowo na 30 minut przed podaniem ptotycznej dawki /32 mg/kg dootrzewnowo/ tetrabenazyny/ w postaci soli, jako metanosulfonian/. W trzydzieści minut później z każdego zwierzęcia oceniano występowanie lub brak całkowitego zamknięcia powiek /ptoza/. Dla każdego badanego związku można ustalić ED₅₀ /dawkę skuteczną dla 50% przypadków / dla blokowania wywoływanej przez tetrabenazynę depresji u myszy, wykorzystując metodę podaną przez Litchfielda i in., J. Pharmacol. Exp. Therap. 96, 99 -113 /1949/.

W wyniku badań na zwierzętach stwierdzono, że związki o wzorze 1, w którym R oznacza grupę -alkil¹ -NR¹R², zaś R¹ i R² oznaczają niższą grupę alkilową wykazują niewielką częstość występowania efektów ubocznych w postaci działania antyhistaminowego, antycholinergicznego i karyotoksycznego.

Skutecznie działające ilości powyższych, farmakologicznie czynnych związków o wzorze 1, mogą być podawane ludziom w celach leczniczych wykorzystując zwykłe sposoby podawania i w zwykłych postaciach, to znaczy doustnie w roztworach, emulsjach, zawiesinach, pigułkach, tabletkach i kapsułkach, w farmaceutycznie dopuszczalnych nośnikach oraz pozajelitowo w postaci sterylnych roztworów.

Przykładami stałych nośników do podawania doustnego są laktoza, stearynian magnezu, glinka biała, sacharoza, talk, kwas stearynowy, żelatyna, agar, pektyna lub guma arabska. Przykładami ciekłych nośników do podawania doustnego są oleje roślinne i woda. Do podawania domięśniowego nośnikiem lub zaróbką może być sterylna, dopuszczalna do podawania pozajelitowo ciecz, np. woda, względnie dopuszczalne do podawania pozajelitowo np. olej arachidowy, zawarte w ampułkach.

Jakkolwiek w przypadkach przeprowadzania mniej poważnego leczenia lub w przypadkach podawania leków przy względnie niskiej wadze ciała wystarczają bardzo małe ilości czynnych materiałów wytwarzanych sposobem według wynalazku, to jednostkowe dawki wynoszą zwykle od 5 mg lub powyżej i korzystnie 10, 25, 50 lub 100 mg lub nawet jeszcze więcej, korzystnie podawane trzy lub cztery razy dziennie, oczywiście w zależności od powagi sytuacji, stosowanego związku, oraz konkretnego pożądanego wyniku. Wydaje się, że optymalna jednostkowa dawka wynosi 25 do

200 mg, zaś zwykle szersze zakresy dawek jednostkowych wynoszą od około 10 do 500 mg. Zwykle wymagane dzienne dawki powinny wynosić od około 0,3 do około 20 mg/kg/ dzień, korzystnie 0,3 do 10 mg/kg dla bardziej aktywnych związków.

Aktywne składniki wytwarzane sposobem według wynalazku można łączyć z innymi zgodnymi, farmakologicznie czynnymi środkami. Jest tylko rzeczą niezbędną, aby ten aktywny składnik stanowił skuteczną ilość, tzn. taką, że zostanie osiągnięta odpowiednia skuteczna dawka stosownie do zastosowanej postaci dawkowania. Oczywiście w tym samym czasie można podawać szereg postaci dawek jednostkowych. Dokładne wielkości dawek indywidualnych jak również dawek dziennych oczywiście określa się zgodnie z przyjętymi zasadami medycznymi pod kontrolą lekarza.

Poniższe przykłady ilustrują bliżej wynalazek.

Przykład I. Wytwarzanie 6 - fenylo - 11H - pirydo - [2,3 - b] [1,4] benzodiazepiny.

Mieszaninę 19,7 g /0,1 mola/ 2 - aminobenzofenonu i 15,0 g /0,12 mola/ 3 - amino - 2 - chloropirydyny ogrzewa się w atmosferze azotu w temperaturze 190°C przez 1,75 godz. Mieszaninę ochładza się do temperatury pokojowej i dzieli między 3N wodny roztwór wodorotlenku sodowego a chlorek metylenu. Połączone ekstrakty w chlorku metylenu przemywa się wodą, suszy się nad siarczanem magnezu i odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość w ilości 32,7 g rozpuszcza się w benzenie i chromatografuje się na kolumnie z florisilem upakowanym w benzenie, eluuje się benzenem i mieszaninami 1 - 2% aceton - benzen. Po odparowaniu stałą substancję krystalizuje się z benzenu otrzymując 7,3 g produktu o temperaturze topnienia 106 - 108°C.

Analiza elementarna dla $C_{18}H_{13}N_3$

wartości obliczone: C 79,68 H 4,83 N 15,49

wartości znalezione: C 79,70 H 4,81 N 15,42

Przykład II. Wytwarzanie 8 - chloro - 6 - fenylo - 11H - pirydo [2,3 - b] [1,4] benzodiazepiny.

Mieszaninę 15,0 g /0,0647 mola/ 2 - amino - 5 - chloro - benzofenonu i 9,1 g /0,068 mola/ 3 - amino - 2 - chloropirydyny ogrzewa się w temperaturze 200°C / na łaźni olejowej / przez 0,75 godz. w atmosferze azotu. Mieszaninę ochładza się i dodaje się chlorek metylenu. Mieszaninę miesza się przez 1 godz. i pozostawia w spokoju przez noc. Brązowy osad o wadze 8,7 g oddziela się przez filtrację. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość łączy się z tym brązowym osadem i dzieli się między wodny roztwór wodorotlenku sodowego a chlorek metylenu, wyodrębniając surowy produkt jak w przykładzie XVII, z tym wyjątkiem, że rozpuszczalnikiem użytym do krystalizacji był etanol. Po rekrystalizacji z etanolu i suszenia przez noc w temperaturze 82°C pod ciśnieniem 13,3 Pa otrzymano 3,0 g produktu o temperaturze topnienia 156,5 - 158,5°C.

Analiza elementarna dla $C_{18}H_{12}ClN_3$

wartości obliczone: C 70,71 H 3,96 N 13,74

wartości znalezione: C 70,24 H 4,01 N 13,76

Przykład III. Wytwarzanie 9 - chloro - 6 - fenylo - 11H - pirydo [2,3 - b] [1,4] benzodiazepiny.

Zawiesinę 6,6 g /0,02 mola/ [2 - [/ 3 - amino - 2 - pirydylo / amino] - 4 - chlorofenylo] - fenylo - metanonu / z przykładu II / w 200 ml toluenu ogrzewa się przez noc w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu. Mieszaninę reakcyjną odsącza się na gorąco i przesącz ponownie ogrzewa do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Osad utworzony podczas chłodzenia do temperatury pokojowej oddziela się przez filtrację, rekrystalizuje się z benzenu i suszy się 4 godz. w temperaturze 97 - 98°C pod ciśnieniem 13,3 Pa, a następnie przez noc w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem 13,3 Pa otrzymując 3,7 g produktu o temperaturze topnienia 250,5 do 252°C. Wyniki analizy elementarnej były zawyżone w odniesieniu do węgla i produkt suszono ponownie w temperaturze 139°C /ksyleny w zestawie do suszenia pod zmniejszonym ciśnieniem / przez 8 godz. Jakkolwiek wyniki oznaczenia zawartości węgla pozostawały zawyżone, to wyniki badania widma protonowego jądrowego rezonansu magnetycznego i widma masowego były zgodne z proponowaną budową związku.

Analiza elementarna dla $C_{16}H_{12}ClN_3$

wartości obliczone:	C 70,71	H 3,96	N 13,74
wartości znalezione:	C 71,46	H 4,06	N 13,46

Przykład IV. Wytwarzanie 8 - chloro - 6 - /2 - chlorofenylo/ - 5,6 - dwuwodoro - 11H - pirydo [2,3 - b] [1,4] benzodiazepiny.

Dalsza elucja wypełniona florisilem kolumny przy użyciu 10 - 15% acetonu w benzenie i 5 - 25% metanolu w benzenie dała dwie frakcje tytułowego produktu z niniejszego przykładu, 6,4 g i 5,7 g, produktu przy czym ten drugi jest mocno zanieczyszczony. Z frakcji 6,4 g po rekryształizacji z mieszaniny benzen - izooktan otrzymano 3,7 g substancji stałej o temperaturze topnienia 203 - 6°C /z rozkładem/, która metodą spektralnej analizy masowej z jonizacją chemiczną oraz przez badanie widma NMR 1H i ^{13}C została zidentyfikowana jako 8 - chloro - 6 - /2 - chlorofenylo/ - 5,6 - dwuwodoro - 11H - pirydo [2,3 - b] [1,4] benzodiazepina.

Przykład V. Wytwarzanie 6 - /4 - chlorofenylo/ - 11H - pirydo [2,3 - b] [1,4] benzodiazepiny.

Mieszaninę 23,3 g /0,10 mola/ 2 - amino - 4 - chlorobenzofenonu i 14,7 g /0,11 mola/ 3 - amino - 2 - chloropirydyny /96%/ ogrzewa się przez 1,5 godz. w temperaturze 180°C w atmosferze azotu. Mieszaninę ochładza się do temperatury pokojowej i dodaje się chlorek metylenu. Po mieszanii przez 30 minut odziera się przez filtrację substancje stałe i rozciera się je w gorącym 95% etanolu. Pozostały nierozpuszczalny materiał oddziela się przez filtrację i rekryształizuje się z mieszaniny benzen - izooktan, otrzymując 2,7 g produktu o temperaturze topnienia 203 - 204,5°C. Przed przystąpieniem do analizy produkt suszy się przez noc w temperaturze 97 - 98°C pod ciśnieniem 13,3 Pa.

Analiza elementarna dla $C_{18}H_{12}ClN_3$

wartości obliczone:	C 70,71	H 3,96	N 13,74
wartości znalezione:	C 70,76	H 3,92	N 13,95

Przykład VI. Wytwarzanie 6 - /4 - metylofenylo/ - 11H - pirydo [2,3 - b] [1,4] benzodiazepiny.

Roztwór 3,6 g /0,012 mola/ [2 - /3 - amino - 2 - pirydylo/ amino] fenylo] /4 - metylofenylo/ metanonu w 100 ml bezwodnego toluenu traktuje się katalitycznie działającą ilością kwasu p - tolenosulfonowego i ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez noc, usuwając wodę przy użyciu nasadki destylacyjnej typu Dean/Stark. Mieszaninę reakcyjną filtruje się na gorąco. Produkt wytrąca się podczas ochładzania przesącza do temperatury pokojowej i oddziela się go przez filtrację. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 2,5 g stałego produktu o temperaturze topnienia 203,5 - 205°C /z rozkładem/.

Analiza elementarna dla $C_{19}H_{15}N_3$

wartości obliczone:	C 79,98	H 5,30	N 14,73
wartości znalezione:	C	H 5,27	N 14,76

Przykład VII. Wytwarzanie 6 - /4 - metoksyfenylo/ - 11H - pirydo [2,3 - b] [1,4] benzodiazepiny.

Mieszaninę 20,0 g /0,088 mola/ 2 - amino - 4 - metoksy - benzofenonu i 13,0 g /0,097 mola/ 3 - amino - 2 - chloropirydyny /96%/ ogrzewa się w temperaturze 180°C przy stałym mieszanii w atmosferze azotu przez 2,0 godz. Mieszaninę reakcyjną ochładza się w przybliżeniu do 70°C i powoli dodaje się 100 ml chlorku metylenu. Po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury pokojowej dodaje się jeszcze 50 ml chlorku metylenu i mieszaninę miesza się przez noc. Zawieszone ciało stałe oddziela się przez filtrację, suszy się na powietrzu, rozpuszcza się w metanolu i alkalizuje 3N roztworem wodorotlenku sodowego. Zawiesinę rozcieńcza się 500 ml wody i ekstrahuje trzema porcjami po 250 ml chlorku metylenu. Połączone ekstrakty w chlorku metylenu suszy się nad siarczanem magnezu i odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Analiza metodą badania widma masowego /EI i CI/ wykazała, że pozostałość stanowiła mieszaninę [2 - [3 - amino - 2 - pirydylo/amino] fenylo] /4 - metoksyfenylo / metanonu i tytułowego związku. Pozostałość - mieszaninę rozpuszcza się w 250 ml toluenu z katalitycznie działającą ilością kwasu p - tolenosulfonowego i roztwór ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez noc w

atmosferze azotu, usuwając wodę przy użyciu nasadki destylacyjnej typu Dean - Stark. Mieszaninę reakcyjną filtruje się na gorąco. Produkt wytrąca się podczas ochładzania przesącza do temperatury pokojowej i oddziela się przez filtrację. Po rekrytalizacji z benzenu otrzymuje się 1,8 g produktu o temperaturze topnienia 198,5 - 200,5°C /z rozkładem/.

Analiza elementarna dla $C_{19}H_{15}N_3O$

wartości obliczone:	C 75,73	H 5,02	N 13,94
wartości znalezione:	C 75,65	H 4,98	N 14,03

Przykład VIII. Wytwarzanie szczawianu 8 - chloro - N,N - dwumetylo - 6 - fenylo - 11H - pirydo [2,3 - b] [1,4] benzenodiazepino - 11 - propanaminy [1:1].

Do mieszaney zawiesiny 1,05 g /0,044 mola/ wodorku sodu/ w oleju mineralnym/ w 50 ml bezwodnego dwumetyloformamidu, w atmosferze azotu, dodaje się porcjami 6,1 g /0,02 mola/ 8 -chloro - 6 - fenylo - 11H - pirydo [2,3 - b] [1,4] - benzodiazepiny. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej przez 1,5 godz., i w tym czasie zaprzestaje wydzielać się wodór. Do mieszaniny dodaje się porcjami 3,5 g /0,022 mola/ chlorowodorku 3 - dwumetyloaminopropylo - chlorku. Po mieszanu przez noc w temperaturze pokojowej, mieszaninę reakcyjną wylewa się do 1600 ml wody i ekstrahuje trzema porcjami po 250 ml chlorku metylenu. Połączone ekstrakty w chlorku metylenu przemywa się dwoma porcjami po 250 ml wody, suszy się nad siarczanem magnezu i odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w benzenie i chromatografuje mieszaniną aceton - benzen na kolumnie zawierającej 300 g florisilu upakowanego w benzenie. 1,6 g materiału wyjściowego odzyskano po elucji benzenem, a 3,6 g produktu w postaci wolnej zasady otrzymano z elucji mieszaniną acetonu - benzen, po odparowaniu rozpuszczalnika.

Część surowej wolnej zasady, 2,5 g, rozpuszcza się w gorącym alkoholu izopropylowym i poddaje reakcji z 0,8 g /0,0064 mola/ dwuwodzianu kwasu szczawowego. Wytrącający się przy chłodzeniu szczawian oddzielono przez filtrację i po rekrytalizacji z etanolu otrzymano 2,2 g produktu o temperaturze topnienia 206 - 208 °C. Przed przeprowadzeniem analizy produkt suszono 5 godz. w temperaturze 97 - 98°C pod ciśnieniem 2,66 Pa a następnie przez noc w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem 2,66 Pa.

Analiza elementarna dla $C_{25}H_{25}ClN_4O_4$

wartości obliczone:	C 62,43	H 5,24	N 11,65
wartości znalezione:	C 62,52	H 5,23	N 11,76

Przykład IX. Wytwarzanie fumaranu N,N - dwumetylo - 6 - fenylo - 11H - pirydo [2,3 - b] [1,4] benzodiazepino - 11 - propanaminy [1:1].

Do mieszaney zawiesiny 1,68 g /0,070 mola/ wodorku sodu /w oleju mineralnym/ w 25 ml bezwodnego dwumetyloformamidu, w atmosferze azotu, dodaje się porcjami zawiesinę 8,0 g /0,029 mola/ 6 - fenylo - 11H - pirydo [2,3 - b] [1,4] benzodiazepiny w 20 ml bezwodnego dwumetyloformamidu. Mieszaninę miesza się jeszcze przez 30 minut po zakończeniu dodawania, ogrzewa się do 65°C na 15 minut i ponownie ochładza do temperatury pokojowej. Do mieszaniny dodaje się 5,6 g /0,035 mola/ chlorowodorku 3 - dwumetyloaminopropylochorku. Po mieszanu przez noc w temperaturze pokojowej chromatografia cinkowarstwowa wykazywała, że reakcja zaszła prawie do końca. Mieszaninę reakcyjną wylewa się do 1500 ml wody i ekstrahuje 250 ml chlorku metylenu. Ekstrakt w chlorku metylenu przemywa się trzema porcjami po 250 ml wody, suszy się nad siarczanem magnezu i odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu i ekstrahuje się porcjami 100 ml i 150 ml 3N roztworze kwasu solnego. Nieprzereagowany materiał wyjściowy w postaci 6 - fenylo - 11H - pirydo [2,3 - b] [1,4] benzodiazepiny wytrąca się z wodnego zakwaszonego roztworu i oddziela się go przez ostrożne zdekantowanie cieczy z nad osadu. Wodny roztwór alkalizuje się 3N roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje się go trzema porcjami po 100 ml chlorku metylenu. Połączone ekstrakty w chlorku metylenu suszy się nad siarczanem magnezu i odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 7,7 g pozostałości - którą jest wolna zasada tytułowego związku. Roztwór 6,6 g tej pozostałości w gorącym alkoholu izopropylowym poddaje się reakcji z 2,15 g kwasu fumarowego i mieszaninę tę ogrzewa się aż do całkowitego rozpuszczenia. Po staniu przez 48 godz. strąca

się sól, którą oddziela się przez filtrację. Po rekryształizacji z mieszaniny alkohol izopropylowy - eter izopropylowy, otrzymuje się 5,9 g produktu o temperaturze topnienia 171 - 173°C. Przed przeprowadzeniem analizy produkt suszono 4 godz. w temperaturze 90°C pod ciśnieniem 13,3 Pa, a następnie przez noc w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem 13,3 Pa.

• Analiza elementarna dla $C_{27}H_{28}N_4O_4$

wartości obliczone: C 68,63 H 5,97 N 11,86

wartości znalezione: C 68,37 H 6,05 N 11,73

Przykład X. Wytwarzanie fumaranu N,N - dwumetylo - 6 - fenylo - 11H - pirydo [2,3 - b] [1,4] benzodiazepino - 11 - etanaminy [1:1].

Do mieszanej zawiesiny 1,48 g /0,062 mola/ wodoru sodu/ w oleju mineralnym/ w 35 ml bezwodnego dwumetyloformamidu, w atmosferze azotu, dodaje się porcjami 7,0 g /0,026 mola/ 6 - fenylo - 11H - pirydo [2,3 - b] [1,4] benzodiazepiny. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej, dodaje się porcjami 4,46 g /0,031 mola/ chlorowodoru chlorku 2 - dwumetyloaminoetylu i mieszanie kontynuuje się przez noc. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do 1500 ml wody i otrzymaną mieszaninę ekstrahuje się 250 ml chlorku metylenu. Ekstrakt w chlorku metylenu przemywa się trzema porcjami po 500 ml wody, suszy się nad siarczanem magnezu i odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 8,6 g oleju, którym jest wolna zasada tytułowego związku. Część tego oleju 6,9 g, poddano reakcji z równoważną molowo ilością kwasu fumarowego w alkoholu izopropylowym. Dodanie eteru izopropylowego dało oleisty osad. Mieszaninę tę odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość krystalizuje podczas stania. Kryształy te rozciera się z acetonem i rekryształizuje się z mieszaniny aceton - eter izopropylowy, otrzymując 4,3 g fumaranu, o temperaturze topnienia 175 - 177,5°C.

Analiza elementarna dla $C_{26}H_{26}N_4O_4$

wartości obliczone: C 68,11 H 5,72 N 12,22

wartości znalezione: C 67,88 H 5,72 N 12,17

Przykład XI. Wytwarzanie fumaranu 11 - [3 - /4 - morfolinylo/ - propylo] - 6 - fenylo - 11H - pirydo [2,3 - b] [1,4] benzodiazepiny [1:1].

Do mieszanej zawiesiny 1,10 g /0,046 mola/ wodoru sodu /w oleju mineralnym/ w 25 ml bezwodnego dwumetyloformamidu, w atmosferze azotu, dodaje się porcjami 5,0 g /0,0184 mola/ 6 - fenylo - 11H - pirydo [2,3 - b] [1,4] benzodiazepiny. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej przez 15 minut, ogrzewa się do 65-70°C na 10 minut i pozostawia do ochłodzenia do temperatury pokojowej. Do mieszaniny tej dodaje się porcjami 4,1 g /0,02 mola/ chlorowodoru 4 - /3 - chloropropylo/ morfoliny. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej przez 16 godz. i następnie wlewa się do 700 ml wody. Mieszaninę tę dwukrotnie ekstrahuje się porcjami po 200 ml chlorku metylenu. Połączone ekstrakty w chlorku metylenu ekstrahuje się porcjami 150 ml i 75 ml 3N roztworu kwasu solnego i połączone wodne ekstrakty alkalizuje się 3N roztworem wodorotlenku sodowego. Otrzymaną zawiesinę ekstrahuje się dwoma porcjami po 150 ml chlorku metylenu i te dwa ekstrakty łączy się, suszy się nad siarczanem magnezu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość, będąca wolną zasadą tytułowego związku, poddano reakcji z równoważną molowo ilością kwasu fumarowego w ciepłym alkoholu izopropylowym i mieszaninę tę traktuje się eterem izopropylowym. Fumaran oddziela się przez filtrację i rekryształizuje się z mieszaniny etanol-octan etylu, otrzymując 5,6 g produktu o temperaturze topnienia 154-7°C. Przed przeprowadzeniem analizy produkt suszono 4 godz., w temperaturze 97-98°C pod ciśnieniem 13,3 Pa a następnie przez noc w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem 13,3 Pa.

Analiza elementarna dla $C_{29}H_{30}N_4O_5$

wartości obliczone: C 67,69 H 5,88 N 10,88

wartość znalezione: C 67,52 H 5,84 N 10,90

Przykład XII. Wytwarzanie szczawianu N,N - dwumetylo - 6 - fenylo - 11H - pirydo [2,3 - b] [1,4] benzodiazepino - 11 - propanaminy [1:1].

Do mieszanej zawiesiny 1,10 g /0,0461 mola/ wodoru sodu w oleju mineralnym/ w 25 ml bezwodnego dwumetyloformamidu, w atmosferze azotu, dodaje się porcjami 5,0 g /0,0184 mola/ 6

- fenylo - 11H - pirydo [2,3 - b] [1,4] benzodiazepiny. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej przez 0,5 godz., ogrzewa się do 65 - 70°C i powoli ochładza się do temperatury pokojowej. Do mieszaniny tej dodaje się porcjami 3,77 g /0,020 mola/ chlorowodorku 3 - dwuetyloaminopropylochorku i mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej przez 16 godz. Mieszaninę wylewa się do 750 ml wody i ekstrahuje się trzema porcjami po 150 ml chlorku metylenu. Połączone ekstrakty w chlorku metylenu ekstrahuje się porcjami 150 ml i 75 ml 3N roztworu kwasu solnego. Połączone wodne ekstrakty alkalizuje się 3N roztworem wodorotlenku sodowego i następuje ekstrahuje się trzema porcjami po 100 ml chlorku metylenu. Połączone ekstrakty w chlorku metylenu suszy się nad siarczanem magnezu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 7,5 g wolnej zasady tytułowego związku. Część 5,6 g poddaje się reakcji z równoważną molowo ilością dwuwodzianu kwasu szczawiowego w gorącym alkoholu izopropylowym. Szczawian oddziela się przez filtrację, otrzymując 5,5 g produktu o temperaturze topnienia 196 - 199°C. Przed przeprowadzeniem analizy produkt suszono 1 godz. w temperaturze 97 - 98°C pod ciśnieniem 13,3 Pa.

Analiza elementarna dla $C_{27}H_{30}N_4O_4$

wartości obliczone:	C 68,34	H 6,37	N 11,81
wartości znalezione:	C 68,31	H 6,43	N 11,86

Przykład XIII. Wytwarzanie fumaranu 9 - chloro - N,N - dwumetylo - 6 - fenylo - 11H - pirydo [2,3 - b] [1,4] benzodiazepino - 11 - propanaminy [1:1].

Do mieszanej zawiesiny 0,98 g /0,041 mola/ wodoru sodu /w oleju mineralnym/ w 25 ml bezwodnego dwumetyloformamidu, w atmosferze azotu, dodaje się porcjami 5,0 g /0,016 mola/ 9 -chloro - 6 - fenylo - 11H - pirydo [2,3 - b] [1,4] benzodiazepiny w ciągu 45 minut. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej przez 1 godz., ogrzewa się do 70°C i następnie powoli ochładza się do temperatury pokojowej. Do mieszaniny tej dodaje się porcjami, w ciągu 30 minut, 2,84 g (C, 0,018 mola) chlorowodorku 3-dwumetyloaminopropylochorku i mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej przez 17 godz. Mieszaninę wlewa się do 750 ml wody i ekstrahuje się 150 ml i dwoma porcjami po 100 ml chlorku metylenu. Połączone ekstrakty w chlorku metylenu przemywa się dwoma porcjami po 100 ml wody, po czym ekstrahuje się porcjami 100 ml i 75 ml 3N roztworu kwasu solnego. Kwaśne ekstrakty łączy się i filtruje się, celem usunięcia utworzonego osadu, zaś przesącz alkalizuje się 3N roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje się trzema porcjami po 100 ml chlorku metylenu. Połączone ekstrakty w chlorku metylenu suszy się nad siarczanem magnezu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu i filtruje się przez 50 - 60 g florisilu w lejku z filtrem ze spiekane go szkła. Złoże to kolejno przemywa się mieszaninami 1%, 2%, 3% i 5% metanolu -chlorku metylenu, przesącze te łączy się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując wolną zasadę tytułowego związku. Wolną zasadę poddaje się reakcji i równoważną molowo ilością kwasu fumarowego w gorącym izopropanolu, otrzymując 3,3 g fumaranu o temperaturze topnienia 199 - 202°C.

Analiza elementarna dla $C_{27}H_{27}N_4O_4Cl$

wartości obliczone:	C 63,96	H 5,37	N 11,05
wartości znalezione:	C 63,63	H 5,36	N 11,00

Przykład XIV. Wytwarzanie fumaranu 6 - fenylo - 11 - [3 - /1 - piperydynylo/ propylo] -11H - pirydo [2,3 - b] [1,4] benzodiazepiny [1:1].

Do mieszanej zawiesiny 1,10 g /0,0461 mola/ wodoru sodu / w oleju mineralnym /w 25 ml bezwodnego dwumetyloformamidu, w atmosferze azotu, dodaje się porcjami 5,0 g /0,018 mola/ 6 -fenylo - 11H - pirydo [2,3 - b] [1,4] benzodiazepiny. Mieszaninę reakcyjną miesza się przez 30 minut, ogrzewa się do 70°C i ochładza się do temperatury pokojowej. Do mieszaniny tej dodaje się porcjami 4,14 g /0,0203 mola/ chlorowodorku N - /3 - chloropropylo/ - piperydyny i mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej przez 16 godz. Mieszaninę wlewa się do 750 ml wody, ekstrahuje się 150 ml chlorku metylenu mieszając przez 15 minut. Warstwę wodną ekstrahuje się dwoma dodatkowymi porcjami po 100 ml chlorku metylenu. Połączone ekstrakty w chlorku metylenu ekstrahuje się porcjami 150 ml i 75 ml 3N roztworu kwasu solnego i połączone kwaśne ekstrakty alkalizuje się 3N roztworem wodorotlenku sodowego, a następnie ekstrahuje się trzema porcjami po 100 ml chlorku metylenu.

Ekstrakty w chlorku metylenu łączy się, suszy się nad siarczanem magnezu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w minimalnej ilości chlorku metylenu i filtruje się przez złożę 100 g florisilu w lejku z filtrem ze spiekane szkła. Złożę to kolejno przemywa się mieszaninami 1%, 2%, 3% i 5% metanolu - chlorku metylenu. Wszystkie przesącze łączy się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość poddaje się reakcji z 1,3 g kwasu fumarowego w gorącym izopropanolu i dodaje się eter izopropylowy. Tworzy się wówczas bezpostaciowy osad. Całą mieszaninę odparowuje się do sucha i pozostałość rozpuszcza się w 200 ml etanolu. Roztwór ogrzewa się do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną, filtruje się i do przesącza dodaje się eter izopropylowy. Utworzone po staniu przez noc kryształki filtruje się, otrzymując 4,1 g fumaranu o temperaturze topnienia 153 - 6°C. Przed przeprowadzeniem analizy produkt suszono 4 godz. w temperaturze 97 - 98°C pod ciśnieniem 13,3 Pa.

Analiza elementarna dla $C_{30}H_{32}N_4O_4$

wartości obliczone:	C 70,29	H 6,29	N 10,93
wartości znalezione:	C 0,38	H 6,32	N 10,92

Przykład XV. Wytwarzanie fumaranu 6 - /4 - chlorofenilo / - N,N - dwumetylo - 11H - pirydo [2,3 - b] benzodiazepino - 11 - propanaminy [-1:1].

Do mieszaney zawiesiny 1,57 g /0,065 mola/ wodoru sodu /w oleju mineralnym w 25 ml bezwodnego dwumetyloformamidu dodaje się w atmosferze azotu 8,0 g /0,026 mola/ 6 - /4 -chlorofenilo/ - 11H - pirydo [2,3 - b] benzodiazepiny. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej przez 1 godz. Ogrzewa się do 80°C na 15 minut i ochładza się do temperatury pokojowej. Do mieszaniny tej dodaje się porcjami 4,55 g /0,029 mola/ chlorowodoru 3 - dwumetyloaminopropylchloru i mieszaninę tę miesza się przez noc w temperaturze pokojowej. Mieszaninę wlewa się do 750 ml wody i miesza się przez 30 minut ze 150 ml chlorku metylenu. Warstwę wodną ekstrahuje się następnie trzema porcjami po 100 ml chlorku metylenu. Połączone ekstrakty w chlorku metylenu suszy się nad siarczanem magnezu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując wolną zasadę tytułowego związku. Wolną zasadę poddaje się reakcji z równoważną molowo ilością kwasu fumarowego w gorącym izopropanolu. Przy chłodzeniu wytrąca się 3,6 g fumaranu o temperaturze topnienia 200,5 - 202,5°C. Produkt ten przed analizą suszy się na powietrzu.

Analiza elementarna dla $C_{27}H_{27}ClN_4O_4$

wartości obliczone:	C 63,96	H 5,37	N 11,05
wartości znalezione:	C 64,18	H 5,33	N 11,07

Przykład XVI. Wytwarzanie szczawianu 8 - chloro - N,N - dwumetylo - 6 - fenilo - 11H - pirydo [2,3 - b] benzodiazepino - 11 - etanaminy [1:1].

Do mieszaney zawiesiny 1,05 g /0,044 mola/ wodoru sodu /w oleju mineralnym/ w 5 ml bezwodnego dwumetyloformamidu dodaje się porcjami 6,1 g /0,02 mola/ 8 - chloro - 6 - fenilo - 11H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodiazepiny. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej przez 1,5 godz., i w ciągu tego czasu zanika wydzielanie się wodoru. Mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury 5°C i porcjami dodaje się 3,2 g /0,022 mola/ chlorowodoru chlorku 2 - dwumetylo - aminoetylu, po czym miesza się ją w temperaturze pokojowej przez około 60 godz. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do 1600 ml wody i mieszaninę tę ekstrahuje się trzykrotnie porcjami po 500 ml chlorku metylenu. Połączone ekstrakty przemywa się dwoma porcjami po 500 ml wody, suszy się nad siarczanem magnezu i odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Chromatografia cienkowarstwowa /mieszanina 20% metanol/ benzen na żelu krzemionkowym wykazała obecność wolnej zasady tytułowego związku oraz materiału wyjściowego.

Pozostałość rozpuszcza się w benzenie i chromatografuje się na kolumnie wypełnionej 200 g florisilu upakowanego w benzenie. Materiał wyjściowy 1,3 g 8 - chloro - 6 - fenilo - 11H - pirydo [2,3 - b] benzodiazepiny eluowano benzenem, podczas gdy wolna zasada tytułowego związku była eluowana mieszaninami acetonu w benzenie. Wolną zasadę poddaje się reakcji z równoważną molowo ilością dwuwodnianu kwasu szczawiowego w alkoholu izopropylowym ogrzewanym do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną i po rekryształizacji z alkoholu izopropylowego otrzymuje się 1,6 g produktu o temperaturze topnienia 228 - 232°C. Przed przeprowadzeniem analizy produkt suszono 6 godz. w temperaturze 82°C pod ciśnieniem 13,3 Pa, a następnie przez noc w temperaturze pokojowej.

Analiza elementarna dla $C_{24}H_{23}ClN_4O_4$

wartości obliczone: C 61,74 H 4,96 N 12,00
 wartości znalezione: C 61,62 H 4,95 N 11,98

Przykład XVII. Wytwarzanie 8 - chloro - 11 - metylo - 6 - fenylo - 11H - pirydo [2,3 - b] [1,4]benzodiazepiny.

Do mieszanej zawiesiny 0,25 g /0,01 mola/ wodorku sodu /w oleju mineralnym/ w 15 ml bezwodnego dwumetyloformamidu dodaje się porcjami 3,05 g /0,01 mola/ 8 - chloro - 6 - fenylo - 11H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodiazepiny. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 60°C przez 1 godz. Następnie w ciągu 0,5 godz. dodaje się kroplami roztwór 1,42 g /0,01 mola/ jodku metylu w 10 ml bezwodnego dwumetyloformamidu i mieszaninę reakcyjną miesza się przez noc w temperaturze pokojowej, po czym wlewa się ją do 400 ml wody i miesza się przez 2 godz. Wytrącony osad reakcyjny rekrytalizuje się dwukrotnie z alkoholu izopropylowego otrzymując 2,0 g produktu o temperaturze topnienia 153 - 6°C. Przed przeprowadzeniem analizy produkt suszono 1 godz. w temperaturze 82°C pod ciśnieniem 13,3 Pa.

Analiza elementarna dla $C_{19}H_{14}ClN_3$

wartości obliczone: C 71,36 H 4,41 N 13,14
 wartości znalezione: C 71,64 H 4,43 N 13,32

Przykład XVIII. Wytwarzanie fumaranu N,N - dwumetylo - 6 - /4 - metylofenylo/ - 11H - pirydo[2,3-b][1,4]benzodiazepino-11-propanaminy [1 : 1].

Do mieszanej zawiesiny 0,51 g /0,022 mola/ wodorku sodu w 25 ml bezwodnego dwumetyloformamidu dodaje się porcjami w ciągu 45 minut, w atmosferze azotu, 4,2 g /0,0147 mola/ 6 - /4 - metylofenylo/-11H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodiazepiny. Mieszaninę tę miesza się przez 1 godz. w temperaturze pokojowej, ogrzewa się na 1 godz. do temperatury 75 - 80°C, ochładza się do temperatury pokojowej i dodaje się kroplami roztwór 0,0184 mola chlorku 3 - dwumetyloamino propylu w 10 ml bezwodnego dwumetyloformamidu. Mieszaninę tę miesza się przez noc w temperaturze pokojowej i wlewa się do 1000 ml wody. Zawiesinę ekstrahuje się trzema porcjami po 150 ml chlorku metylenu i połączone ekstrakty w chlorku metylenu ekstrahuje się dwoma porcjami po 150 ml 3N roztworu kwasu solnego. W kwaśnym roztworze tworzy się osad, który usuwa się przez filtrację i odrzuca. Przesącz alkalizuje się 3N wodorotlenkiem sodowym i ekstrahuje się trzema porcjami po 100 ml chlorku metylenu. Połączone ekstrakty w chlorku metylenu suszy się nad siarczanem magnezu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując olej będący wolną zasadą tytułowego związku. Pozostały olej rozpuszcza się w gorącym alkoholu izopropylowym i poddaje się reakcji z równoważną molowo ilością kwasu fumarowego. Fumaran krystalizuje podczas chłodzenia roztworu do temperatury pokojowej i po dwukrotnej rekrytalizacji z mieszaniny alkohol izopropylowy - eter izopropylowy otrzymuje się 1,7 g produktu o temperaturze topnienia 187 - 189°C /z rozkładem/.

Analiza elementarna dla $C_{28}H_{30}N_4O_4$

wartości obliczone: C 69,12 H 6,22 N 11,52
 wartości znalezione: C 68,86 H 6,32 N 11,36

Przykład XIX. Wytwarzanie fumaranu 6 - /4 - metoksy - fenylo/ - N,N - dwumetylo - 11H - pirydo[2,3-b][1,4]benzodiazepino-11-propanaminy [1 : 1].

Do mieszanej zawiesiny 0,45 g /0,0187 mola/ wodorku sodu w 25 ml bezwodnego dwumetyloformamidu dodaje się w ciągu 30 minut 4,5 g /0,015 mola/ 6 - /4 - metoksyfenylo/ - 11H - pirydo - [2,3-b][1,4]benzodiazepiny. Mieszaninę tę miesza się przez 30 minut w temperaturze pokojowej, po czym ogrzewa się w temperaturze 80 - 90°C przez 1 godz., ochładza się do temperatury pokojowej i kroplami dodaje się roztwór 0,019 mola chlorku 3 - dwumetyloaminopropylu w 5 ml bezwodnego dwumetyloformamidu. Mieszaninę reakcyjną miesza się przez noc w temperaturze pokojowej i wlewa się do 800 ml wody. Zawiesinę ekstrahuje się dwoma porcjami po 150 ml chlorku metylenu. Połączone ekstrakty przemywa się 500 ml wody, a następnie ekstrahuje się dwoma porcjami po 100 ml 3N roztworu kwasu solnego. Osad wytrącony z połączonych kwaśnych ekstraktów odsacza się i odrzuca. Przesącz alkalizuje się 3N roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje się trzema porcjami po 100 ml chlorku metylenu.

Połączone ekstrakty w chlorku metylenu suszy się nad siarczanem magnezu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały, częściowo skryształizowany olej rozciera się w chlorku metylenu i filtruje, otrzymując pozostałość w ilości 0,32 g. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostały olej rozciera się w gorącym benzenie i filtruje, otrzymując pozostałość w ilości 0,8 g. Przesącz benzenowy odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostały olej poddaje się reakcji i z 1,02 g kwasu fumarowego w gorącym alkoholu izopropylowym. Podczas chłodzenia z roztworu wydziela się olej. Sklarowaną ciecz nad olejem dekantuje się, a olej zaszczepia się zarodkami krystalizacji. Po częściowej krystalizacji mieszaninę filtruje się otrzymując 2,5 g substancji stałej o temperaturze topnienia 157 - 60°C.

Podczas próby rekrytalizacji z mieszaniny alkohol izopropylowy - eter izopropylowy ponownie otrzymuje się mieszaninę olej - ciało stałe. Mieszaninę tę ponownie ogrzewa się z dodatkiem alkoholu izopropylowego, rozpuszcza się, filtruje się i ochładza. Strąca się fumaran, który po odfiltrowaniu daje 2,0 g produktu o temperaturze topnienia 159 - 161°C.

Analiza elementarna dla $C_{28}H_{30}N_4O_5$

wartości obliczone:	C 66,92	H 6,02	N 11,15
wartości znalezione:	C 66,90	H 6,08	N 11,08

P r z y k ł a d XX. Wytwarzanie 6-/3-chlorofenilo/-11H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodiazepiny. Mieszaninę 14 g /0,0433 mola/ [2 - [/3 - amino - 2 - pirydinylo/ - amino] fenilo] - 3-chlorofenilo /metanonu i 0,3 g kwasu p - toluenosulfonowego w 500 ml toluenu ogrzewa się przez noc w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, wykorzystując nasadkę destylacyjną typu Dean-Stark do zbierania wody. Przy końcu czasu ogrzewania pod chłodnicą zwrotną oddestylowuje się część toluenu /około 250 ml/ i gorący roztwór filtruje się. Następnie dodaje się eter naftowy /30 - 60°C/ do osiągnięcia temperatury mętnienia. Roztwór oziębia się przez noc i filtruje się, otrzymując po wysuszeniu na powietrzu 10 g /76%/ złocistych kryształów. Część z nich rekrytalizowano z mieszaniny alkohol izopropylowy - eter izopropylowy, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 160 - 160,5°C.

Analiza elementarna dla $C_{18}H_{12}N_3Cl$

wartości obliczone:	C 70,71	H 3,96	N 13,74
wartości znalezione:	C 70,47	H 3,98	N 13,62

Przykład XXI. Wytwarzanie fumaranu 6 - /3 - chlorofenilo/ - N,N - dwumetylo - 11H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodiazepino-11-propanaminy[1 : 1].

Do mieszaney zawiesiny 3,4 g /0,07 mola/ wodoru sodu /w oleju mineralnym/ w 250 ml bezwodnego dwumetyloformamidu dodaje się porcjami w atmosferze azotu 8,5 g /0,028 mola/ 6-/3-chlorofenilo/-11H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodiazepiny. Mieszaninę tę miesza się przez 30 minut. w temperaturze pokojowej. Temperaturę podnosi się do 80°C na 3 godz. i następnie odstawia do ochłodzenia do temperatury pokojowej. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się kroplami roztwór 4,9 g /0,031 mola/ chlorowodoru 3 - dwumetyloaminopropylchloru w 30 ml dwumetyloformamidu w ciągu 20 minut. Mieszaninę reakcyjną miesza się przez noc w temperaturze pokojowej w atmosferze azotu. Chromatografia cienkowarstwowa wykazała, że występuje jeszcze materiał wyjściowy. Dodano dodatkowo 1,4 g /0,03 mola/ wodoru sodu i po 15 minutach 4,7 g /0,03 mola/ chlorowodoru 3 - dwumetyloaminopropylchloru, po czym mieszanie kontynuowano przez 4 1/2 godz. Następnie kroplami dodano 20 ml wody i mieszaninę reakcyjną przefiltrowano i zatężono na obrotowej wyparce. Pozostałość podzielono między eter etylowy a rozcieńczony wodorotlenek sodowy. Warstwę eterową przemywa się trzy razy wodą i ekstrahuje się rozcieńczonym roztworem kwasu solnego. Warstwę wodną alkalizuje się pastylkami wodorotlenku sodowego i ekstrahuje się chlorkiem metylenu. Warstwę chlorku metylenu suszy się i zatęża, uzyskując pozostałość w ilości 7,5 g produktu. Wodną zasadę poddaje się reakcji z kwasem fumarowym i po rekrytalizacji z mieszaniny octan etylu - etanol otrzymuje się fumaran o temperaturze topnienia 167,5 - 168,5°C.

Analiza elementarna dla $C_{23}H_{23}N_4Cl$

wartości obliczone:	C 63,96	H 5,47	N 11,05
wartości znalezione:	C 63,95	H 5,39	N 11,00

Przykład XXII. Wytwarzanie 6-fluorofenilo/-11H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodiazepiny.

Mieszaninę 11,5 g /0,037 mola/ [2 - [/3 - amino - 2 - pirydinylo/ - amino]fenylo]/ 4 -fluorofenilo/ metanonu i 0,6 g kwasu p - toluenosulfonowego w toluenie ogrzewa się przez 24 godz. wykorzystując nasadkę destylacyjną typu Dean - Stark do zbierania wody. Przy końcu czasu ogrzewania pod chłodnicą zwrotną oddestylowuje się część toluenu /300 ml/ i gorący roztwór filtruje się. Następnie dodaje się eter naftowy /30 - 60°C/ do osiągnięcia temperatury mętnienia. Roztwór oziębia się przez noc /0°C/ i filtruje się, otrzymując 10,7 g kryształów. Część z tego materiału rekrytalizuje się z alkoholu izopropylowego i suszy się przez noc pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze 65°C, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 203 - 205°C.

Analiza elementarna dla $C_{18}H_{12}N_3F$

wartości obliczone: C 74,73 H 4,18 N 14,52

wartości znalezione: C 74,61 H 4,17 N 14,54

Przykład XXIII. Wytwarzanie półwodzianu chlorowodoru 6 - /4 - fluorofenilo/ - N,N -dwumetylo-11H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodiazepino-11-propanaminy.

Do mieszaney zawiesiny 3,6 g /0,075 mola/ wodoru sodu /w oleju mineralnym/ w 250 ml bezwodnego dwumetyloformamidu dodaje się porcjami w atmosferze azotu 8,7 g /0,03 mola/ 6 - /4 -fluorofenilo/-11H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodiazepiny. Mieszaninę tę miesza się przez 30 minut w temperaturze pokojowej. Temperaturę podnosi się do 80°C na 3,5 godz. i następnie mieszaninę pozostawia się do ostygnięcia do temperatury 45°C. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się kroplami roztwór 5,2 g /0,033 mola/ chlorowodoru 3 - dwumetyloaminopropylchloru w 30 ml dwumetyloformamidu. Po mieszanii przez noc w temperaturze pokojowej chromatografia cienkowarstwowa wykazała obecność materiału wyjściowego. Dodano dodatkowo 3,6 g /0,075 mola/ wodoru sodu i po 45 minutach mieszania mieszaninę reakcyjną ogrzano do 50 - 60°C na okres 1/2 godz. Mieszanina zabarwiła się na zielono z jednoczesnym wydzielaniem się gazu. Mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej przez 3 godz.

Następnie dodaje się kroplami roztwór 5,2 g /0,033 mola/ chlorku 3 - dwumetyloaminopropylu w 30 ml dwumetyloformamidu. W przybliżeniu w połowie dodawania pojawia się zielone zabarwienie i dodawanie wstrzymuje się na około godzinę. Mieszaninę reakcyjną miesza się przez noc w temperaturze pokojowej. Podczas chłodzenia do mieszaniny dodaje się 30 ml wody. Po zakończeniu wydzielania się gazu mieszaninę filtruje się i zatęża w obrotowej wyparce. Pozostałość dzieli się między eter etylowy a wodę i warstwę eterową ekstrahuje się rozcieńczonym wodnym roztworem kwasu solnego. Po upływie 1 - 1/2 godziny warstwę wodną filtruje się celem usunięcia osadu. Przesącz alkalizuje się pastylkami wodorotlenku sodowego i ekstrahuje się chlorkiem metylenu. Ekstrakt suszy się i zatęża. Pozostałość dzieli się na dwie równe części i oczyszcza się metodą chromatografii na suchej kolumnie, na dwu kolumnach 500x37,6 mm wypełnionych żel krzemionkowym, który został zdeaktywowany rozpuszczalnikiem rozwijającym /10% metanol, 1% stężony wodorotlenek amonowy, 89% chlorek metylenu/. Wycina się środkową część kolumny i ekstrahuje się rozpuszczalnikiem rozwijającym. Połączone ekstrakty zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie octan etylu - etanol i zakwasza stężonym kwasem solnym. Sól z kwasem solnym rekrytalizuje się z mieszaniny etanol - octan etylu. Substancję stałą uzyskaną przez filtrację suszy się w temperaturze 99°C przez 48 godz., otrzymując tytułowy związek jako półwodzian chlorowodoru o temperaturze topnienia 120 - 123°C.

Analiza elementarna dla $C_{46}H_{50}N_8F_2Cl_2O$

wartości obliczone: C 65,78 H 6,00 N 13,34

wartości znalezione: C 65,58 H 5,77 N 13,47

Przykład XXIV. Wytwarzanie 11 - [3 - /1,3 - dwuwodoro - 1,3 - diokso - 2H - izoindolilo - 2 /propylo]-6-fenilo-11H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodiazepiny.

Do mieszaney zawiesiny 0,56 g /0,023 mola/ wodoru sodu w 25 ml bezwodnego dwumetyloformamidu dodaje się porcjami 5,0 g /0,0184 mola/ 6 - fenylo - 11H - pirydo [2,3 - b] [1,4]benzodiazepiny. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury 80±2°C na okres 1 godz. i ochładza się do temperatury pokojowej. Następnie dodaje się kroplami roztwór 5,55 g /0,020 mola/ ftalimidu N - /3 - bromopropylu/ w 10 ml bezwodnego dwumetyloformamidu i po

mieszaniu przez 16 godz. mieszaninę reakcyjną wylewa się do 650 ml wody i miesza się przez 30 minut. Żółty osad oddziela się przez filtrację i trzykrotnie rekrytalizuje się z alkoholu izopropylowego, otrzymując 3,7 g produktu o temperaturze topnienia 170 - 172°C.

Analiza elementarna dla $C_{29}H_{22}N_4O_2$

wartości obliczone: C 75,97 H 4,84 N 12,22
wartości znalezione: C 76,25 H 4,87 N 12,34

Przykład XXV. Wytwarzanie półwodzianu dwuchlorowodoru 6 - fenilo - 11H - pirydo o[2,3-b][1,4]benzodiazepino-11-propanaminy.

Mieszaninę 16,2 g /0,035 mola/ 6-fenilo - 11 - [3 - /ftalimido / - propylo] - 11H - pirydo [2,3-b][1,4]benzodiazepiny i 2,29 g /0,0387 mola/ wodzianu hydrazyny, 85% w 175 ml 95% alkoholu etylowego ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 2,5 godz. i pozostawia się na 72 godz. Do mieszaniny tej dodaje się następnie roztwór 10 ml stężonego kwasu solnego w 50 ml wody. Mieszaninę miesza się przez noc. Stały osad oddziela się przez filtrację i odrzuca. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Wilgotną pozostałość zawiesza się w 200 ml wody, mieszaninę miesza się przez 2 godz. i filtruje przez celit. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość zawiesza się w 100 ml 100% alkoholu etylowego i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Operację tę powtarza się. Surową wilgotną pozostałość /42,1 g / rekrytalizuje się z izopropanolu odstawiając na około 15 godz. Osad oddzielony przez filtrację suszy się w temperaturze 82°C, przez 3 godz. pod ciśnieniem 13,3 Pa nad bezwodnikiem fosforowym, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 210 - 220°C. /z rozkładem/.

Analiza elementarna dla $C_{42}H_{46}Cl_4N_8O$

wartości obliczone: C 61,47 H 5,65 N 13,65
wartości znalezione: C 61,36 H 5,72 N 13,90

Przykład XXVI. Wytwarzanie dwuchlorowodoru N - metylo - 6 - fenilo - 11H - pirydo [2,3-b][1,4]benzodiazepino-11-propanaminy.

Syntezę rozpoczyna się od wytworzenia estru imidowego, sposobem jaki opisali Crochet, T. A. i Blanton, C. D. Jr., synthesis 1974 /1/, s. 55 - 56, 25 g /0,06 mola/ półwodzianu dwuchlorowodoru 6-fenilo-11H-pirydo[2,3-b][1,4]benzodiazepino-11-propanaminy z przykładu XLI przekształca się na wolną zasadę przez podział pomiędzy rozcieńczony wodorotlenek sodowy a chlorek metylenu, wysuszenie i odparowanie do suchości warstwy chlorku metylenu, dodanie suchego benzenu i ponowne zatężenie do odpędzania benzenu. Otrzymaną wolną zasadę rozpuszcza się w 300 ml /267 g; 1,8 mola/ świeżo przedestylowanego ortomrówczanu etylu i ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 9 godz. Mieszaninę zatęży się pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje się etanol i ponownie zatęży się mieszaninę.

23,4 g /0,061 mola/ wytworzonego tym sposobem amidu rozpuszcza się w 200 ml etanolu i przy stałym mieszanii w temperaturze 15 - 20°C dodaje się borowodorek sodowy, dopóki przy badaniu metodą chromatografii cienkowarstwowej nie ukaże się że reakcja została zakończona, na co wskazuje brak materiału wyjściowego. Przy stałym mieszanii dodaje się następnie 50 ml wody i kontynuuje się chłodzenie przez 15 minut po dodaniu wody. Mieszaninę zalewa się następnie 2 l wody i ekstrahuje się octanem etylu. Warstwę octanu etylu przemywa się wodą aż do uzyskania obojętnego odczynu wody i następnie nasycą się chlorkiem sodu. Otrzymaną warstwę octanu etylu suszy się i zatęży, po czym dodaje się eter etylowy i oziębia się mieszaninę. Nierozpuszczalny materiał odfiltrowuje się i odrzuca. Warstwę esterową zatęży się i produkt chromatografuje się na kolumnie wypełnionej tlenkiem glinowym /neutralnym, aktywność - 1/, elując mieszaniną octan etylu + metanol + ślady trójetyloaminy. Frakcje zawierające głównie produkt /chromatografia cienkowarstwowa/ podzielono między octan etylu a wodny roztwór wodorotlenku sodowego. Do warstwy octanu etylu dodaje się nasycony gazowym chlorowodorem eter i krystaliczny produkt rekrytalizuje się z mieszaniny acetonitryl - woda, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 139 - 141°C.

Analiza elementarna dla $C_{22}H_{24}N_4Cl_2$

wartości obliczone: C 63,62 H 5,82 N 13,49
wartości znalezione: C 63,81 H 6,15 N 13,60

Przykład XXVII. Wytwarzanie półwodzianu dwuchlorowodoru 5,6 - dwuwodoro - N,N - dwumetylo - 6 - fenylo - 11H - pirydo - [2,3 - b] [1,4] beznodiazepino - 11 - propanaminy.

Roztwór 3,0 g /0,0064 mola/ N,N - dwumetylo - 6 — fenylo - 11H - pirydo [2,3 - b] [1,4] benzodiazepino - 11 - propanaminy w metanolu absolutnym doprowadza się do pH 5,6 przy pomocy metanolowego roztworu chlorowodoru. Do tego roztworu dodaje się jednorazowo 0,7 g /0,011 mola/ NaBH₃CN i mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 20 minut. Etanol usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość dzieli się między rozcieńczony roztwór wodorotlenku sodowego i chlorek metylenu. Warstwę chlorku metylenu suszy się nad siarczanem magnezu i zatęża się otrzymując pozostałość, którą dwukrotnie krystalizuje się z propanolu - 2 - i eteru izopropylowego. Otrzymuje się żółte ciało stałe w ilości 1,6 g /57%/, które traci strukturę krystaliczną podczas ogrzewania poczynając od 156 - 160°C, z rozkładem w temperaturze 180 - 195°C.

Analiza elementarna dla C₄₆H₅₈N₈OCl₄

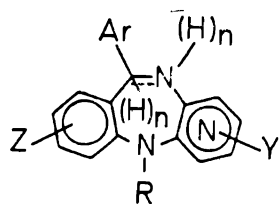
wartości obliczone:	C 62,73	H 6,64	N 12,72
wartości znalezione:	C 62,40	H 6,90	N 12,61

Zastrzeżenia patentowe

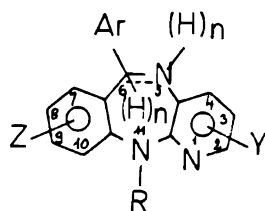
1. Sposób wytwarzania nowych podstawionych fenylem pirydo [1,4] benzodiazepin o wzorze 1, w którym R oznacza grupę -alkil¹ - NR¹R², a R¹ i R² oznaczają niższą grupę alkilową, alkil¹ oznacza prosty lub rozgałęziony łańcuch węglowodorowy o 1 - 8 atomach węgla, Ar oznacza grupę 2-, 3- lub 4 -pirydynylową, 2- lub 3 - tienylową, fenyłową lub fenyłową podstawioną 1 - 3 takimi samymi lub różnymi rodnikami, takimi jak chlorowiec, niższa grupa alkilowa, niższa grupa alkoksylowa, grupa trójfluorometylowa lub nitrowa, Z oznacza atom wodoru, atom chlorowca, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową, grupę hydroksylową lub nitrową, Y oznacza atom wodoru lub jeden lub dwa rodniki oznaczające niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową lub hydroksylową i które mogą być takie same lub różne, n oznacza 0 lub 1, czym gdy n oznacza zero, wówczas linia przerywana oznacza wiązanie podwójne, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że przeprowadza się reakcję cyklizacji ogrzewając mieszaninę chlorowcoaminopirydyny o wzorze 4 i /aminofenylo/ arylometanonu o wzorze 3, względnie produkt ich reakcji o wzorze 2, w którym Y, Z i Ar mają wyżej podane znaczenie, usuwając powstającą wodę, następnie wytworzony związek o wzorze 1a, w którym Ar, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie redukuje się borocyjanohydryną sodu do związku o wzorze 1a - 1, po czym produkt o wzorze 1a lub 1a - 1 poddaje się reakcji z reagentem o wzorze chlorowiec alkil¹Q, w którym Q oznacza chlorowiec, a otrzymany związek o wzorze 1b, w którym Q oznacza chlorowiec, poddaje się reakcji z dwualkiloaminą otrzymując związek o wzorze 1b - 3, który ewentualnie poddaje się reakcji z kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 4 ze związkiem o wzorze 3 lub produkt ich reakcji o wzorze 2 ogrzewa się w temperaturze 170 - 200°C.

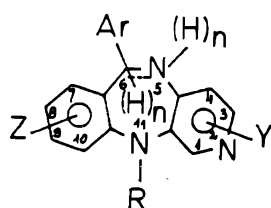
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wodę usuwa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w rozpuszczalniku aprotonowym.



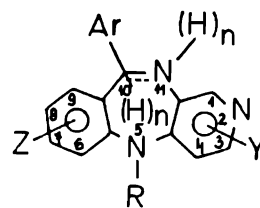
WZOR 1



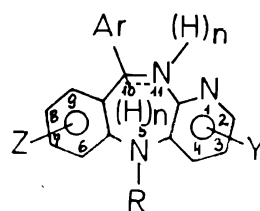
WZOR 1w



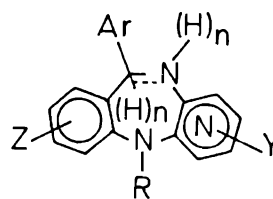
WZOR 1x



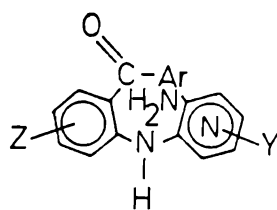
WZOR 1y



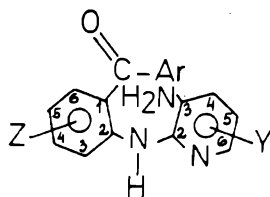
WZOR 1z



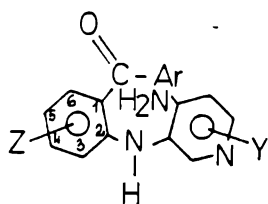
WZOR 1p



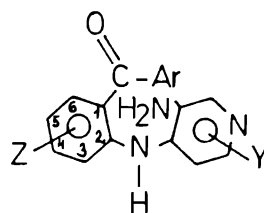
WZOR 2



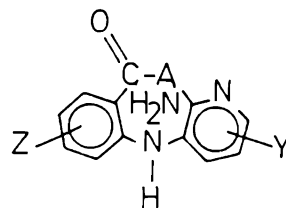
WZOR 2a



WZOR 2b



WZOR 2c



WZOR 2d

