



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 282 226 A5

5(51) C 07 D 471/04

C 07 D 495/04

A 61 K 31/395

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 318 853 3

(31) P3726908.9

(22) 11.08.88

(32) 13.08.87

(44) 05.09.90

(33) DE

(71) siehe (73)

(72) Engel, Wolfhard, Dr. Dipl.-Chem., DE; Trummlitz, Günter, Dr. Dipl.-Chem., DE; Eberlein, Wolfgang, Dr. Dipl.-Chem., DE; Mihm, Gerhard, Dr. Dipl.-Chem., DE; Mayer, Norbert, Dr., AT; de Jonge, Adriaan, Dr., NL; Rudolf, Klaus, Dr., DE

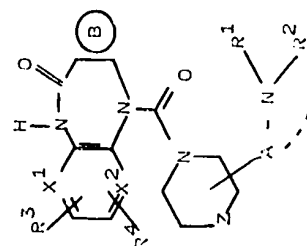
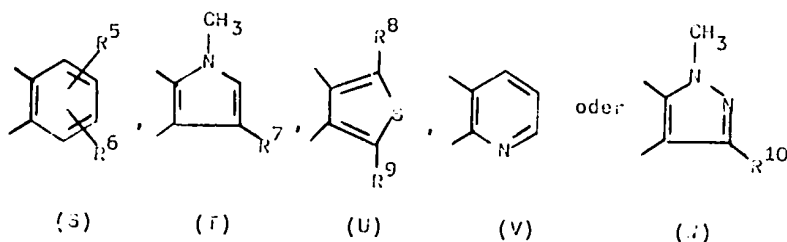
(73) Dr. Karl Thomae GmbH, 7950 Biberach an der Riss, DE

(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

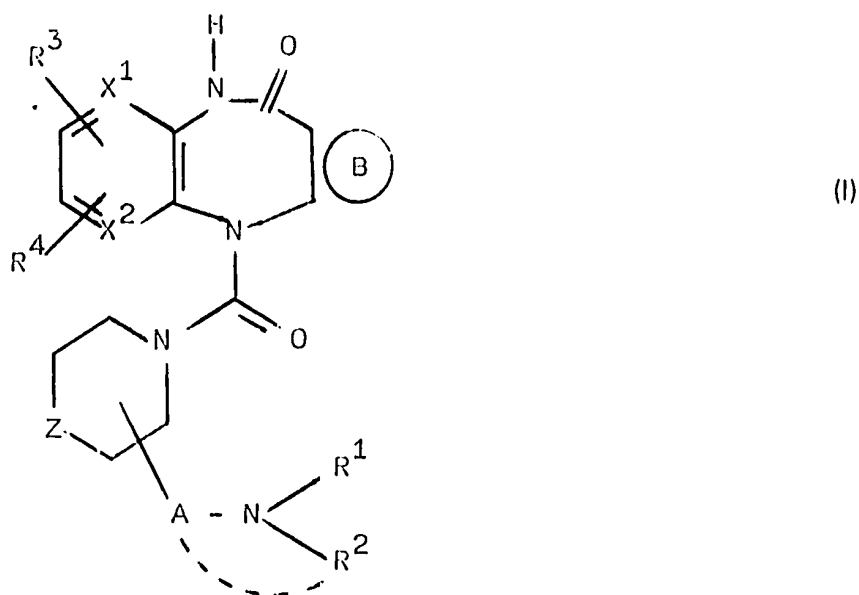
(54) Verfahren zur Herstellung kondensierter Diazepinone

(55) günstige Effekte auf die Herzfrequenz; Anwendung als Arzneimittel; Behandlung von Bradycardien und Bradyarrhythmien

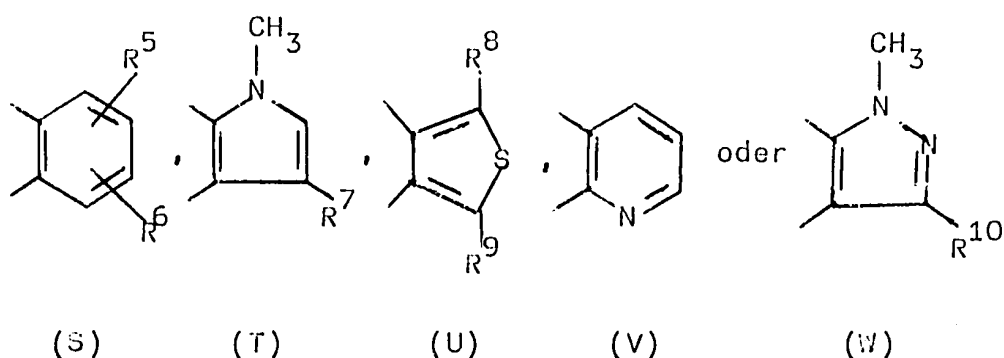
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung kondensierter Diazepinone. Erfindungsgemäß werden neue, kondensierte Diazepinone der allgemeinen Formel I hergestellt, in der } (B) einen der zweiwertigen Reste



darstellt und die anderen Substituenten die in der Beschreibung und den Ansprüchen angegebene Bedeutung besitzen. Die neuen Diazepinone sind angesichts fehlender mydriatischer Einflüsse als vagale Schrittmacher zur Behandlung von Bradycardien und Bradyarrhythmien in der Human- und Veterinärmedizin geeignet. Formel I

Patentansprüche:**1. Verfahren zur Herstellung kondensierter Diazepinone der allgemeinen Formel I**

in der einen der zweiwertigen Reste



darstellt und

X^1 , X^2 , A, R^1 bis R^{10} und Z die folgenden Bedeutungen besitzen:

X^1 und X^2 stellen eine =CH-Gruppe dar oder, sofern die Bedeutungen der oben genannten, zweiwertigen Reste (S), (U) oder (W) annimmt, können beide oder nur X^1 oder nur X^2 auch ein Stickstoffatom darstellen;

A ist ein geradkettiger oder verzweigter gesättigter Alkylrest mit zwei bis sieben Kohlenstoffatomen;

der auch durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch die Methylimino- oder Ethyliminogruppe unterbrochen sein kann;

Z eine Einfachbindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, die Methylene- oder 1,2-Ethylengruppe;

R^1 ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder die Benzylgruppe;

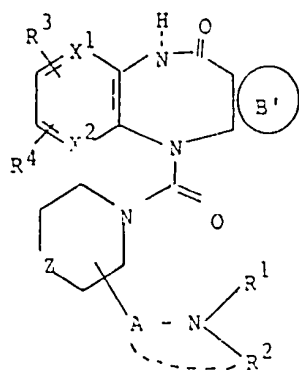
R^2 ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls noch an seinem 2. bis 7. Kohlenstoffatom durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, ein Cycloalkyl- oder ein Cycloalkylmethylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Ring, wobei der Cycloalkylring gegebenenfalls noch durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann;

R^1 und R^2 können aber auch zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen 4- bis

7gliedrigen gesättigten, monocyclischen, heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom oder durch die N-CH₃-Gruppe unterbrochen sein kann;
 R² kann aber auch mit A über eine Alkylenbrücke in der Weise verknüpft sein, daß zusammen mit der Gruppe NR¹ ein gesättigtes, 5-, 6- oder 7gliedriges heterocyclisches Ringsystem entsteht;
 R³ ist eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, ein Chloratom oder ein Wasserstoffatom;
 R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe;
 R⁵ und R⁶ bedeuten jeweils ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen;
 R⁷ ein Wasserstoff- oder Chloratom oder eine Methylgruppe;
 R⁸ ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;
 R⁹ ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und
 R¹⁰ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, unter der Voraussetzung, daß wenn

den zweiwertigen Rest (T) darstellt und R⁷ ein Wasserstoffatom ist, R³ die oben genannten Bedeutungen mit Ausnahme eines Chloratoms und Z die oben genannten Bedeutungen mit Ausnahme eines Schwefelatoms innehaben und von ihren optisch aktiven Isomeren und physiologisch verträglichen Salzen mit anorganischen oder organischen Säuren, **dadurch gekennzeichnet**, daß

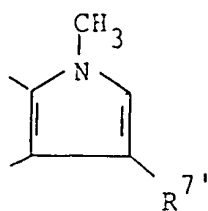
a) zur Herstellung von basisch substituierten, kondensierten Diazepinonen der allgemeinen Formel Ia



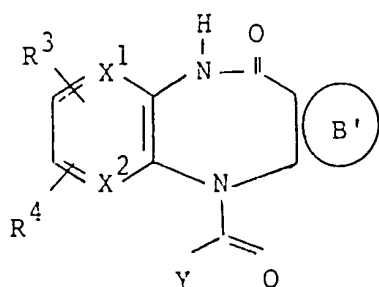
(Ia)

in der

R¹, R², R³, R⁴, X¹, X², A und Z die oben angegebenen Bedeutungen haben und } (B') einen der zweiwertigen Reste (S), (U), (V), (W) oder (T')



darstellt, wobei R^{7'} ein Chloratom oder eine Methylgruppe ist, Kohlensäurederivate der allgemeinen Formel II,



(II)

in der $\left. \begin{matrix} R^3, R^4, \\ \end{matrix} \right\} \textcircled{B'}$, X^1, X^2 die angegebenen Bedeutungen haben und

Y ein Halogenatom, bevorzugt das Brom- oder Chloratom, oder den Rest OR^{11} bedeutet, wobei R^{11} einen gegebenenfalls halogensubstituierten Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, einen gegebenenfalls durch Halogenatome oder Nitrogruppen substituierten Phenylrest oder einen Aralkylrest mit 7 bis 15 Kohlenstoffatomen darstellt, mit Verbindungen der allgemeinen Formel III,



oder den entsprechenden Metallverbindungen der allgemeinen Formel III a

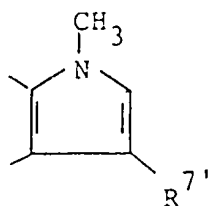


wobei in den allgemeinen Formeln III und III a M ein Alkalimetallatom oder ein Äquivalent eines Erdalkalimetallatoms bedeutet und R^1, R^2, A und Z wie vorstehend definiert sind, bei Temperaturen zwischen -10°C und $+100^\circ\text{C}$, gegebenenfalls in Gegenwart von Basen oder eines Überschusses einer Verbindung der allgemeinen Formel III und eines Lösungsmittels, umgesetzt werden, oder b) zur Herstellung von basisch substituierten, kondensierten Diazepinonen der allgemeinen Formel Ia



in der $R^1, R^2, R^3, R^4, X^1, X^2, A$ und Z die oben angegebenen Bedeutungen haben und $\left. \begin{matrix} \\ \end{matrix} \right\} \textcircled{B'}$ einen der zweiwertigen Reste (S), (U), (V), (W) oder (T')

(T')



darstellt, wobei R^7 ein Chloratom oder eine Methylgruppe ist,

eine tricyclische Verbindung der allgemeinen Formel IV,

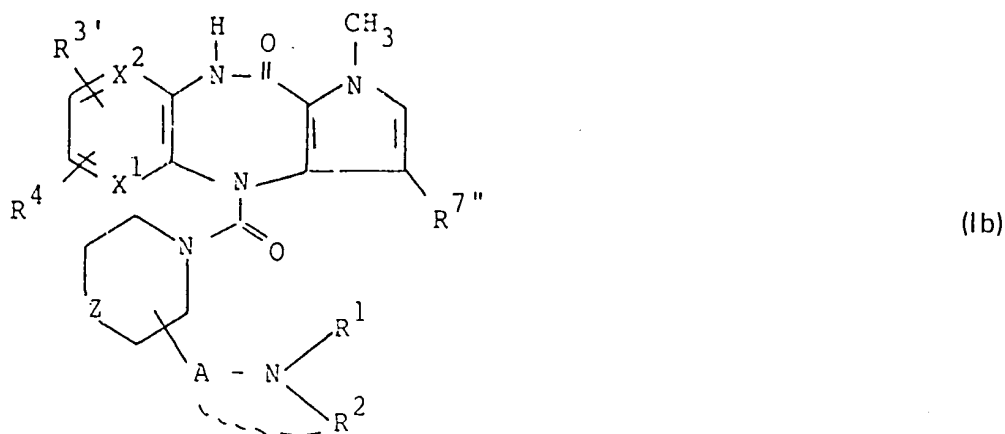


in der die Reste R^3 , R^4 , X^1 , X^2 und B' wie oben definiert sind, mit einem Chlorkohlensäurederivat der allgemeinen Formel V



worin R^1 , R^2 , A und Z die oben erwähnten Bedeutungen haben, bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches, gegebenenfalls in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels und/oder einer Base umgesetzt wird, oder

c) zur Herstellung eines pyrrolo-kondensierten Diazepinons der allgemeinen Formel Ib



worin

R^1 , R^2 , R^4 , X^1 , X^2 , A und Z die eingangs erwähnten Bedeutungen, für Z mit Ausnahme der eines Schwefelatoms, haben, $R^{7''}$ ein Wasserstoffatom und $R^{3'}$ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen oder ein Wasserstoffatom darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel Ib, in der R^7 ein Chloratom bedeutet, hydrogenolysiert wird entweder mit Wasserstoff in Gegenwart von Katalysatoren und Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 0 und 130°C mit Wasserstoffdrucken von 1 bis 300 bar oder mit Ameisensäure in Gegenwart von Lösungsmitteln und Palladium oder Palladiumacetat als Katalysator bei Temperaturen zwischen 40 und 110°C, und gegebenenfalls erhaltene Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, oder erhaltene Säureadditionssalze, in die freien Basen übergeführt werden und/oder erhaltene Racemate, gewünschtenfalls in ihre Isomeren mittels optisch aktiver Säuren aufgetrennt werden.

- Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung in Gegenwart aprotischer polarer Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 40 und 100°C in Gegenwart von Alkali- oder Erdalkalihydroxiden, -alkoholaten oder -carbonaten oder von tertiären Aminen durchgeführt wird.
- Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung in Gegenwart von aromatischen Kohlenwasserstoffen, in Äthern, in Ketonen, in chlorierten aliphatischen Kohlenwasserstoffen, in Acetonitril oder Dimethylformamid oder in Gemischen dieser

Lösungsmittel und in Gegenwart von tertiären Aminen bei Temperaturen zwischen 30 und 100°C durchgeführt wird.

4. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Hydrogenolyse in Gegenwart von Metallen der VIII. Nebengruppe des Periodensystems der Elemente, gegebenenfalls in Gegenwart von Chlorwasserstoff-Akzeptoren oder mit Hilfe von Ameisensäure in Gegenwart von Dimethylformamid und Palladium auf Kohle oder mit Hilfe von Triethylammoniumformiat in Gegenwart überschüssigen Triethylamins und Palladium auf Tierkohle oder von Palladiumacetat und Triarylphosphinen bei Temperaturen zwischen 40 und 110°C durchgeführt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer kondensierter Diazepinone und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Aus EP-A0 039519 und 0057428 sowie aus US A 3.660.380; 3.691.159; 4.213.984; 4.213.985; 4.210.648; 4.410.527; 4.424.225; 4.424.222 und 4.424.226 sind bereits kondensierte Diazepinone mit ulcushemmenden und magensaftsekretionshemmenden Eigenschaften bekannt.

In EP-A0 156 191 ist beschrieben, daß durch Einführung neuartiger Aminoacrylreste gegenüber den Verbindungen der obengenannten Publikationen völlig andersartige, wertvolle pharmakologische Eigenschaften induziert werden können.

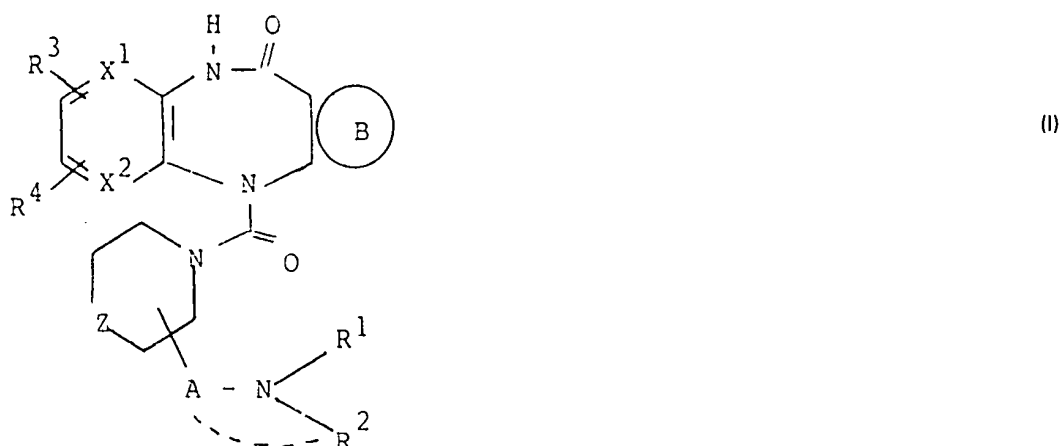
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer kondensierter Diazepinone mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften.

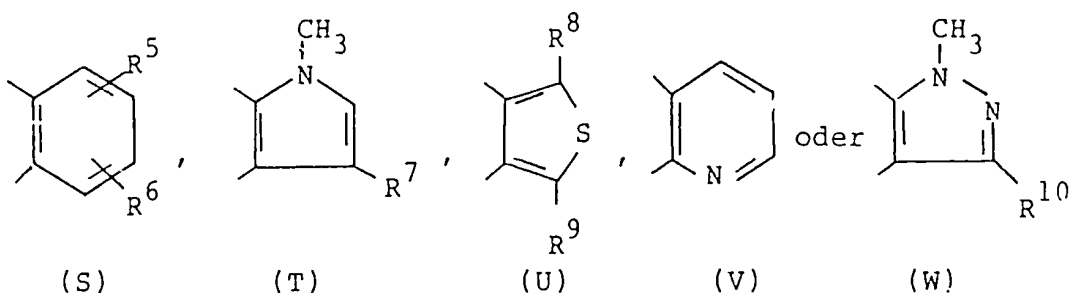
Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue kondensierte Diazepinone mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Die neuen kondensierten Diazepinone besitzen die allgemeine Formel I,



in der  einen der zweiwertigen Reste



darstellt und

X^1 , X^2 , A, R^1 bis R^{10} und Z die folgenden Bedeutungen besitzen:

X^1 und X^2 stellen eine =CH-Gruppe dar oder, sofern  die Bedeutungen der oben genannten, zweiwertigen Reste (S),

(U) oder (W) annimmt, können beide oder nur X^1 oder nur X^2 auch ein Stickstoffatom darstellen;

A ist ein geradkettiger oder verzweigter gesättigter Alkylrest mit zwei bis sieben Kohlenstoffatomen;

der auch durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch die Methylimino- oder Ethyliminogruppe unterbrochen sein kann;

Z eine Einfachbindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, die Methylen- oder 1,2-Ethylengruppe;

R^1 ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder die Benzylgruppe;

R^2 ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls noch an seinem 2. bis 7. Kohlenstoffatom durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, ein Cycloalkyl- oder ein Cycloalkylmethylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Ring, wobei der Cycloalkylring gegebenenfalls noch durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann;

R^1 und R^2 können aber auch zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen 4- bis 7gliedrigen gesättigten, monocyclischen, heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom oder durch die N-CH₃-Gruppe unterbrochen sein kann;

R^2 kann aber auch mit A über eine Alkylbrücke in der Weise verknüpft sein, daß zusammen mit der Gruppe NR¹ ein gesättigtes, 5-, 6- oder 7gliedriges heterocyclisches Ringsystem entsteht;

R^3 ist eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, ein Chloratom oder ein Wasserstoffatom;

R^4 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe;

R^5 und R^6 bedeuten jeweils ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen;

R^7 ein Wasserstoff- oder Chloratom oder eine Methylgruppe;

R^8 ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

R^9 ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

R^{10} ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe.

Für den Fall, daß  den zweiwertigen Rest (T) darstellt und R^7 ein Wasserstoffatom ist, können R^3 kein Chloratom und Z kein Schwefelatom bedeuten.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind solche, in denen **entweder**

X^1 eine =CH-Gruppe,

X^2 ein Stickstoffatom und  den zweiwertigen Rest (S) darstellt, mit der Maßgabe, daß R^3 , R^4 und R^5 Wasserstoffatome sind und R^6 ein Wasserstoffatom, ein Chlor- oder Bromatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe in 8- oder 9-Stellung des Heterocyclus ist,

oder X^1 und X^2 =CH-Gruppen darstellen und  die Bedeutung des zweiwertigen Restes (U) annimmt, wobei R^8 ein Wasserstoffatom und R^9 die Methylgruppe ist, oder den Rest (V) darstellt, wobei mindestens einer der Reste R^3 und R^4 ein Wasserstoffatom ist,

A eine zwei- bis viergliedrige Alkylkette in 3- oder 4-Stellung des gesättigten heterocyclischen Ringes,

Z die Methylengruppe und

R^1 und R^2 Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom den 1-Pyrrolidiny-, 1-Piperidiny-, 4-Morpholiny- oder Hexahydro-1H-1-azepiny-Rest bedeuten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können nach Umsetzung mit anorganischen oder organischen Säuren auch in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze vorliegen. Als Säuren haben sich beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methylschwefelsäure, Phosphorsäure, Weinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Gluconsäure, Äpfelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Amidosulfonsäure als geeignet erwiesen.

Zur Erläuterung des Erfindungsgegenstandes seien als Beispiele folgende Verbindungen genannt:

6,11-Dihydro-11-[[3-[3-(1-piperidinyl)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

11-[[3-[2-(Cyclopentylmethylamino)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

6,11-Dihydro-11-[[3-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

6,11-Dihydro-11-[[3-[2-(hexahydro-1H-1-azepinyl)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on-methansulfonat

D,L-6,11-Dihydro-11-[[3-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

(+)-6,11-Dihydro-11-[[3-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

(-)-6,11-Dihydro-11-[[3-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

11-[[3-[2-(Diethylamino)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

11-[[3-[3-(Diethylamino)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

6,11-Dihydro-11-[[4-[4-(1-pyrrolidinyl)butyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on-hydrochlorid

6,11-Dihydro-11-[[3-[3-(4-morpholiny)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

11-[[2-[[3-(Diethylamino)propyl]methylamino]methyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on-dihydrochlorid

11-[[2-[2-[[3-(Diethylamino)propyl]methylamino]ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

6,11-Dihydro-11-[[3-[3-(1-piperidinyl)propyl]-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

6,11-Dihydro-11-[[3-[3-(1-piperidinyl)propyl]-hexahydro-1H-1-azepinyl]carbonyl]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

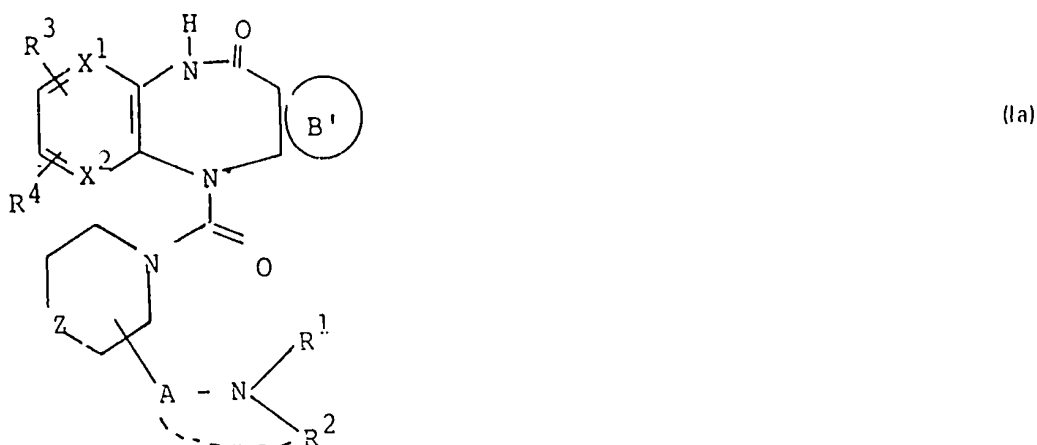
11-[[3-[2-[(Cyclopentyl)ethylamino]ethyl]-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

11-[[3-[2-[(Cyclobutylmethyl)methylamino]ethyl]-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

6,11-Dihydro-11-[[3-[4-(1-pyrrolidinyl)butyl]-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on
6,11-Dihydro-11-[[3-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-hexahydro-1H-1-azepinyl]carbonyl]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on
6,11-Dihydro-11-[[3-[2-(hexahydro-1H-1-azepinyl)ethyl]-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on
6,11-Dihydro-11-[[3-[2-(hexahydro-1H-1-azepinyl)ethyl]-hexahydro-1H-1-azepinyl]carbonyl]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on
11-[[2-(Diethylamino)ethyl]-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on
11-[[3-[2-(Diethylamino)ethyl]hexahydro-1H-1-azepinyl]carbonyl]-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on
6,11-Dihydro-11-[[3-[4-(dimethylamino)butyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on
11-[[3-[2-(Butylethylamino)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on
6,11-Dihydro-11-[[3-[3-(dipropylamino)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on
11-[[3-[2-(Dibutylamino)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on
6,11-Dihydro-11-[[3-[[1-methyl-4-piperidinyl)methylamino)methyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on
6,11-Dihydro-11-[[2-[[1-methyl-4-piperidinyl)methylamino)methyl]-4-morpholinyl]carbonyl]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on
6,11-Dihydro-11-[[4-[3-(1-piperidinyl)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on
11-[[4-[3-(Diethylamino)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on
11-[[4-[4-(Diethylamino)butyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on
5,11-Dihydro-11-[[4-[3-(1-piperidinyl)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
5,11-Dihydro-11-[[3-[3-(1-piperidinyl)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
5,11-Dihydro-11-[[4-[4-(1-piperidinyl)butyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
11-[[3-[2-[(Cyclopentyl)methylamino)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
5,11-Dihydro-11-[[3-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
5,11-Dihydro-11-[[4-[4-(1-pyrrolidinyl)butyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
5,11-Dihydro-11-[[3-[4-(1-pyrrolidinyl)butyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
5,11-Dihydro-11-[[3-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]-hexahydro-1H-1-azepinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
(+)-5,11-Dihydro-11-[[3-[3-(1-piperidinyl)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
(-)-5,11-Dihydro-11-[[3-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
5,11-Dihydro-11-[[3-[2-(hexahydro-1H-1-azepinyl)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-methansulfonat
11-[[3-[2-(Diethylamino)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
11-[[3-[3-(Diethylamino)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
11-[[2-[3-(Diethylamino)propyl]-4-morpholinyl]carbonyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
11-[[4-[3-(Diethylamino)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
8-Chlor-5,11-dihydro-11-[[3-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
9-Chlor-5,11-dihydro-11-[[3-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
5,11-Dihydro-8-methyl-11-[[3-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
5,11-Dihydro-8-ethyl-11-[[3-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
5,11-Dihydro-9-methyl-11-[[3-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
5,11-Dihydro-11-[[3-[3-(4-morpholinyl)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
11-[[2-[[3-(Diethylamino)propyl)methylamino)methyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-dihydrochlorid
5,11-Dihydro-11-[[3-[2-(dipropylamino)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-hydrochlorid
5,11-Dihydro-11-[[3-[2-[(2-methylpropyl)methylamino)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-hydrochlorid
5,11-Dihydro-11-[[3-[2-[(methylethyl)methylamino)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
5,10-Dihydro-5-[[3-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on
6-Chlor-5,10-dihydro-5-[[3-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on
4,9-Dihydro-3-methyl-4-[[3-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on
1,3-Dimethyl-4-[[3-[4-(1-piperidinyl)butyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-1,4,9,10-tetrahydropyrrolo[3,2-b][1,5]benzodiazepin-10-on
3-Chlor-1-methyl-4-[[3-[4-(1-piperidinyl)butyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-1,4,9,10-tetrahydropyrrolo[3,2-b][1,5]benzodiazepin-10-on
1-Methyl-4-[[3-[4-(1-piperidinyl)butyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-1,4,9,10-tetrahydropyrrolo[3,2-b][1,5]benzodiazepin-10-on
4-[[3-[3-(Diethylamino)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on
4-[[3-[3-(Diethylamino)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on
4-[[3-[3-(Diethylamino)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-e]pyrido[3,2-b][1,4]diazepin-10-on

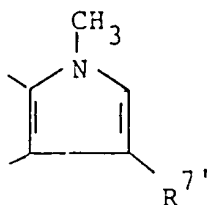
Erfindungsgemäß erhält man die neuen basisch substituierten kondensierten Diazepinone der allgemeinen Formel I nach folgenden Verfahren:

a) Basisch substituierte kondensierte Diazepinone der allgemeinen Formel Ia

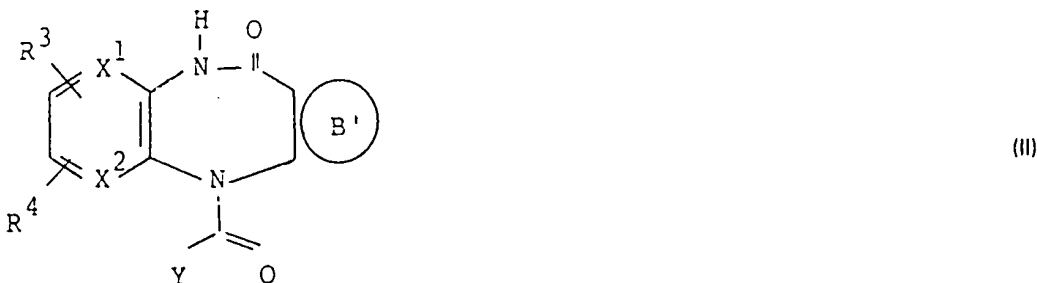


in der

$R^1, R^2, R^3, R^4, X^1, X^2, A$ und Z die oben angegebenen Bedeutungen haben und $\bigcirc B'$ einen der zweiwertigen Reste (S), (U), (V), (W) oder (T')



darstellt, wobei $R^{7'}$ ein Chloratom oder eine Methylgruppe ist, erhält man durch Umsetzung von Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel II,



in der

$R^3, R^4, \bigcirc B'$ X^1, X^2 die angegebenen Bedeutungen haben und

Y ein Halogenatom, bevorzugt das Brom- oder Chloratom, oder den Rest OR^{11} bedeutet, wobei R^{11} einen gegebenenfalls halogensubstituierten Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, einen gegebenenfalls durch Halogenatome oder Nitrogruppen substituierten Phenylrest oder einen Aralkylrest mit 7 bis 15 Kohlenstoffatomen darstellt, mit Verbindungen der allgemeinen Formel III,



in der

R^1, R^2, A und Z wie vorstehend definiert sind.

Die Umsetzung wird ohne oder bevorzugt in Gegenwart von Lösungsmitteln, wie z. B. von Wasser, Toluol oder von Alkoholen, wie z. B. Methanol, Ethanol oder Isopropanol, ganz bevorzugt jedoch in Gegenwart aprotischer polarer Lösungsmittel, z. B. von Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, oder von Gemischen davon und bei Temperaturen zwischen -10°C und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches, bevorzugt

zwischen 40 und 100°C durchgeführt. Bewährt hat sich die Verwendung zusätzlicher anorganischer oder organischer Basen, z. B. von Alkali- oder Erdalkalihydroxiden, -alkoholaten oder -carbonaten, etwa von Natriumhydroxid, Natriummethanolat, Kalium-tert.butanolat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat; von tertiären Aminen, z. B. von Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N,N-Dimethylanilin, Pyridin oder von 4-(Dimethylamino)pyridin; sowie die Umsetzung in Gegenwart eines Überschusses einer Verbindung der allgemeinen Formel II.

Verwendet man die Amine der allgemeinen Formel III und die Kohlensäurederivate der allgemeinen Formel II in äquimolaren Mengenverhältnissen, so erhält man – sofern Y ein Halogenatom bedeutet – direkt die halogenwasserstoffsäuren Salze der gesuchten Verbindungen der allgemeinen Formel Ia.

Die Umsetzung kann jedoch auch mit einer Metallverbindung der allgemeinen Formel IIIa,



in der

M ein Alkalimetallatom oder 1 Äquivalent eines Erdalkalimetallatoms bedeutet, durchgeführt werden. Dabei lassen sich Metallverbindungen der allgemeinen Formel IIIa aus III durch Umsetzung mit Alkali- oder Erdalkalimetallen, etwa mit Natrium, Kalium oder Barium, oder mit Alkali- oder Erdalkalihydriden, etwa mit Natrium-, Kalium- oder Calciumhydrid, oder durch Reaktion mit Alkali- oder Erdalkaliorganen, z. B. mit n-Butyllithium oder Phenyllithium, in situ leicht herstellen.

b) Basisch substituierte kondensierte Diazepinone der allgemeinen Formel Ia lassen sich auch durch Umsetzung von Tricyclen der allgemeinen Formel IV,



in der

die Reste R³, R⁴, X¹, X² und $\bigcirc B'$ wie oben definiert sind, mit einem Chlorkohlensäurederivat der allgemeinen Formel V



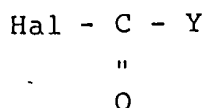
worin die Reste R¹, R², A und Z die oben erwähnten Bedeutungen haben, erhalten.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in inerten organischen Lösungsmitteln, beispielsweise in aromatischen Kohlenwasserstoffen wie Toluol, Xylol, in Äthern wie Diisopropyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan, in Ketonen wie 3-Pentanon, in chlorierten aliphatischen Kohlenwasserstoffen, wie 1,2-Dichlorethan oder in anderen Lösungsmitteln, wie Acetonitril oder Dimethylformamid oder in Gemischen davon, gegebenenfalls in Gegenwart tertiärer organischer Basen, wie Pyridin, und bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches, bevorzugt bei Temperaturen zwischen +30°C und +100°C, durchgeführt.



in der

die Reste R^3, R^4, X^1, X^2 und $\left. \begin{array}{c} \text{---} \end{array} \right\} \textcircled{B^1}$ wie oben definiert sein, mit einem Halogenkohlen säurederivat der allgemeinen Formel VI,



(VI)

in der

Hal das Brom- oder Chloratom, bevorzugt das Chloratom, bedeutet und Y die oben angegebenen Bedeutungen hat.

Die Reaktion wird in inerten organischen Lösungsmitteln, beispielsweise aromatischen Kohlenwasserstoffen, wie Toluol, Chlorbenzol oder Xylol; offenkettigen oder cyclischen Ethern, wie Diisopropylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan; offenkettigen oder cyclischen aliphatischen Ketonen, beispielsweise 3-Pentanon; chlorierten aliphatischen Kohlenwasserstoffen, wie 1,2-Dichlorathan oder anderen Lösungsmitteln, wie Acetonitril oder Dimethylformamid oder in Gemischen davon und bevorzugt in Gegenwart tertiärer organischer Basen, bevorzugt von Pyridin, und bei Temperaturen bis höchstens zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches, bevorzugt zwischen +30 und +80°C, durchgeführt.

Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel III, die einen in β -Stellung zum gesättigten Heterocyclus durch ein Heteroatom unterbrochenen Alkylrest A besitzen, können in Analogie zu im E-A-3626095 ausführlich diskutierten Methoden synthetisiert werden.

Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel III, in der Z eine Methylengruppe bedeutet, bereitet man zweckmäßig aus entsprechend substituierten Pyridinen, beispielsweise durch katalytische Hydrierung in ethanolisch-salzsaurer Lösung und unter Verwendung von Platin(IV)-oxid als Katalysator (siehe auch: F. F. Blicke u. a., J. Org. Chemistry 26, 3258 [1961]) oder in Eisessig und in Gegenwart von Platin(IV)oxid (siehe auch W. F. Minor u. a., J. Med. Pharm. Chem. 5, 96, 105 ff. [1962] und A. H. Sommers u. a., J. Amer. Chem. Soc. 75, 57, 58 ff. [1953]). Die substituierten Pyridine ihrerseits lassen sich nach dem Fachmann geläufigen Methoden leicht synthetisieren, z. B. durch Addition entsprechender sekundärer Amine, Dialkylaminoalkanoole oder Dialkylaminoalkanthiole an Vinylpyridine, durch Reduktion von geeigneten Pyridinalkansäureamiden mit Lithiumaluminiumhydrid, durch Alkylierung von Picolinen mit Dialkylaminoalkylhalogeniden in Gegenwart von Lithiumdiisopropylamid oder Natriumamid (siehe auch A. E. Tschitschibabin, Bull. Soc. Chim. France 1938, 436) oder auch durch Umsetzung von (ω -Halogenalkyl)-pyridinen mit Dialkylaminoalkanol, Dialkylaminoalkanthiolen oder sekundären Aminen (siehe auch L. Rondahl, Acta Pharm. Suec. 13, 229-234 [1975]) bzw. deren metallierten Derivaten.

Ein allgemein anwendbares Verfahren zur Synthese von Aminen der allgemeinen Formel III besteht in der Reduktion geeigneter heterocyclisch substituierter und gegebenenfalls im Alkylrest durch Heteroatome unterbrochener

Alkancarbonsäuredialkylamide, beispielsweise durch Lithiumaluminiumhydrid. Von den Vorstufen her gegebenenfalls an der Stickstofffunktion des gesättigten Heterocyclus noch vorhandene Schutzgruppen können abschließend in üblicher Weise abgespalten werden, ein Benzylrest z. B. durch Hydrogenolyse in Gegenwart von Palladium/Tierkohle. Beispielsweise kann man 5-Oxo-2-pyrrolidinessigsäure (G. L. Evans u. a., J. Amer. Chem. Soc., 72, 2727 [1950]) nacheinander mit Thionylchlorid und einem interessierenden Dialkylamin umsetzen und das so hergestellte N,N-Dialkyl-5-oxo-2-pyrrolidinacetamid anschließend mit Lithiumaluminiumhydrid zum gewünschten 2-(2-(Dialkylamino)ethyl)pyrrolidin reduzieren; oder man kann das aus 4-Benzyl-3-(hydroxymethyl)-morpholin (G. R. Brown u. a., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1985, 2577) durch Einwirkung von Thionylchlorid erhältliche 4-Benzyl-3-(chloromethyl)-morpholinhydrochlorid durch Kettenverlängerung in üblicher Weise in (4-Benzyl-3-morpholinyl)alkansäuren überführen und somit zur Synthese von 3-(Dialkylaminoalkyl)morpholinen heranziehen.

Die Tricyclen der allgemeinen Formel IV sind aus der Patentliteratur bekannt oder können in enger Anlehnung an publizierte Verfahren aus gängigen Ausgangsmaterialien synthetisiert werden.

Halogenkohlen säurederivate der allgemeinen Formel VI sind bekannt.

Gegenüber den bekannten kondensierten Diazepinonen zeichnen sich die erfindungsgemäß hergestellten kondensierten Diazepinone bei vergleichbarer oder verbesserter Selektivität und Resorption nach oraler Gabe durch eine wesentlich verstärkte Wirkung und ausgeprägte Hydrolysestabilität aus.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die ein oder mehrere basisch substituierte Diazepinone der allgemeinen Formel I bzw. deren physiologisch verträgliche Salze enthalten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich hierzu in an sich bekannter Weise in die üblichen pharmazeutischen Zubereitungsformen, z. B. in Lösungen, Suppositorien, Tabletten, Dragées, Kapseln oder Teezubereitungen einarbeiten. Die Tagesdosis liegt im allgemeinen zwischen 0,01 und 5 mg/kg, vorzugsweise 0,02 und 2,5 mg/kg, insbesondere 0,05 und 1,0 mg/kg Körpergewicht, die gegebenenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 1 bis 3 Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse verabreicht wird.

Die basisch substituierten kondensierten Diazepinone der allgemeinen Formel I und ihre Säureadditionssalze besitzen wertvolle Eigenschaften; insbesondere besitzen sie günstige Effekte auf die Herzfrequenz und sind angesichts fehlender magensäuresekretionshemmender, salivationshemmender und renin/drüsenartiger Einflüsse als vagale Schrittmacher zur Behandlung von Bradycardien und Bradyarrhythmien in der Human- und auch der Veterinärmedizin geeignet; ein Teil der Verbindungen zeigt auch spasmolytische Eigenschaften auf periphere Organe, insbesondere Colon und Blase.

Eine günstige Relation zwischen tachycarden Wirkungen einerseits und den bei Therapeutika mit anticholinergem Wirkkomponente auftretenden unerwünschten Wirkungen auf die Pupillenweite und Tränen-, Speichel- und Magensäuresekretion andererseits ist für die therapeutische Verwendung der Substanzen von besonderer Wichtigkeit. Die folgenden Versuche zeigen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen diesbezüglich überraschend günstige Relationen aufweisen.

A. Untersuchung auf funktionelle Selektivität der antimuscarinischen Wirkung

Substanzen mit antimuscarinischen Eigenschaften inhibieren die Wirkungen von exogen zugeführten Agonisten oder von Acetylcholin, das aus cholinergen Nervenendigungen freigesetzt wird. Im folgenden wird eine Beschreibung von Methoden wiedergegeben, die zur Erfassung von cardioselektiven Antimuscarinica geeignet sind.

In-vitro“-Organpräparationen

Dissoziationskonstanten (K_D -Werte) wurden „in vitro“ am Ileum und spontan schlagenden Vorhof des Meerschweinchens ermittelt. Das Ileum wurde entnommen und im Organbad in Krebs-Henseleit-Lösung inkubiert. Kontraktionen wurden derart durch steigende Konzentrationen von Methacholin (M) hervorgerufen, daß volle Konzentrations-Wirkungskurven aufgenommen werden konnten. Danach wurde M ausgewaschen, die zu untersuchende Substanz beigelegt und 30 Minuten lang in Kontakt gelassen, und wiederum eine Konzentrations-Wirkungskurve mit M aufgenommen.

Aus dem Dosisverhältnis (DR), das ist das Ausmaß der Verschiebung der Konzentrations-Wirkungskurve, wurde die Dissoziationskonstante nach Arunlakshana und Schild (Brit. J. Pharmacol. 14, 48, 1959) berechnet.

Am isolierten, spontan schlagenden rechten Vorhof reduzierte M konzentrationsabhängig die Herzfrequenz. Durch Zugabe eines Antimuscarinicum wurde dieser Effekt wieder aufgehoben. Dissoziationskonstanten für die muscarinischen Rezeptoren des Vorhofes wurden auf die gleiche Art und Weise wie oben beschrieben gewonnen. Der Vergleich der in beiden Geweben ermittelten Dissoziationskonstanten erlaubte die Identifizierung von cardioselektiven Substanzen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle III enthalten.

In-vivo“-Methoden

Die angewandten Methoden hatten zum Ziel, die Selektivität der antimuscarinischen Wirkung zu bestätigen. Jene Substanzen, die auf der Basis von In-vitro-Untersuchungen ausgewählt worden waren, wurden auf ihre

1. M_1 -/ M_2 -Selektivität an der Ratte,
2. Speichelsekretionshemmende Wirkung an der Ratte und
3. Hemmung der Acetylcholinwirkung auf Blase, Bronchien und Herzfrequenz des Meerschweinchens untersucht.

1. M_1 -/ M_2 -Selektivität an der Ratte

Die angewandte Methode wurde von Hammer und Giachetti (Life Sciences 31, 2991–2998 [1982]) beschrieben. 5 Minuten nach intravenöser Injektion steigender Dosen der Substanz wurden entweder der rechte Vagus elektrisch stimuliert (Frequenz: 25 Hz; Pulsbreite: 2 ms; Reizdauer: 30 s; Voltzahl: supramaximal) oder 0,3 mg/kg McN-A-343 in männliche THOM-Ratten intravenös injiziert. Die durch Vagusstimulation hervorgerufene Bradykardie und der durch McN-A-343 verursachte Blutdruckanstieg wurden bestimmt. Die Dosis der Substanzen, die entweder die vagale Bradykardie (M_2) oder den Blutdruckanstieg (M_1) um 50 % verminderte, wurde graphisch ermittelt.

Ergebnisse siehe Tabelle II.

2. Speichelsekretionshemmende Wirkung an der Ratte

Nach Lavy und Mulder (Arch. int. Pharmacodyn. 178, 437–445, [1969]) erhielten mit 1,2 g/kg Urethan narkotisierte männliche THOM-Ratten steigende Dosen der Substanz i. v.. Die Speichelsekretion wurde durch s. c. Gabe von 2 mg/kg Pilocarpin ausgelöst. Der Speichel wurde mit Fließpapier aufgesaugt, die von ihm eingenommene Fläche alle 5 Minuten planimetrisch bestimmt. Die Dosis der Substanz, die das Speichelvolumen um 50 % verminderte, wurde graphisch ermittelt. Ergebnisse siehe Tabelle II.

3. Hemmung der Acetylcholinwirkung auf Blase, Bronchien und Herzfrequenz des Meerschweinchens

Am narkotisierten Meerschweinchen wurden 5 Minuten nach Gabe der Prüfsubstanz 10 µg/kg Acetylcholin intravenös als auch gleichzeitig intraarteriell injiziert. Dabei wurde die Herzfrequenz durch extakorporale Ableitung des EKG, der Ausatemwiderstand nach Konzett-Rößler und die Kontraktion der freigelegten Harnblase direkt registriert. Für die Hemmung der Acetylcholinwirkung an den untersuchten Organen wurden Dosis-Wirkungskurven aufgenommen und daraus $-\log ED_{50}$ -Werte bestimmt. Ergebnisse siehe Tabelle V.

B. Bildungsstudien an muscarinischen Rezeptoren:

1.) in vitro: Bestimmungen des IC_{50} -Wertes

Als Organspender dienten männliche Sprague-Dawley-Ratten mit 180–220 g Körpergewicht. Nach Entnahme von Herz und Submandibularis wurden alle weiteren Schritte in eiskaltem Hepes-HCl-Puffer (pH 7,4; 100 m molar NaCl, 10 m molar $MgCl_2$) vorgenommen. Das Gesamtherz wurde mit einer Schere zerkleinert. Alle Organe wurden abschließend in einem Potter homogenisiert.

Für den Bindungstest wurden die Organhomogenate in folgender Weise verdünnt:

Gesamtherz	1:400
Submandibularis	1:400

Die Inkubation der Organhomogenate erfolgte bei einer bestimmten Konzentration des Radioliganden und einer Konzentrationsreihe der nichtradioaktiven Testsubstanzen im Eppendorf-Zentrifugenröhrchen bei 30°C. Die Inkubationsdauer betrug 45 Minuten. Als Radioligand wurde 0,3 nmolar 3H -N-Methylscopolamin (3H -NMS) verwendet. Die Inkubation wurde durch Zugabe von eiskaltem Puffer mit nachfolgender Vakuumfiltration beendet. Die Filter wurden mit kaltem Puffer gespült und ihre Radioaktivität bestimmt. Sie repräsentiert die Summe von spezifischer und unspezifischer Bindung von 3H -NMS. Der Anteil der unspezifischen Bindung wurde definiert als jene Radioaktivität, die in Anwesenheit von 1 µ molar Quinclidinylbenzilat gebunden wurde. Es wurden immer Vierfachbestimmungen vorgenommen. Die IC_{50} -Werte der nichtmarkierten Testsubstanzen wurden graphisch bestimmt. Sie repräsentieren jene Konzentration der Testsubstanz, bei welcher die spezifische Bindung von 3H -NMS an die muscarinischen Rezeptoren in den verschiedenen Organen um 50 % gehemmt wurde. Die Ergebnisse sind aus der Tabelle 1 zu ersehen.

2.) in vivo: Bestimmung der ID_{50} -Werte

Für diese Experimente wurden weibliche Ratten mit einem Körpergewicht von etwa 200 g verwendet. Vor Versuchbeginn wurden die Tiere mit einer Dosis von 1,25 g/kg Urethan narkotisiert. Die Tiere erhielten jeweils die vorgesehene Dosis der Prüfsubstanz durch i. v. Injektion. Nach Ablauf von 15 Minuten wurde auf gleiche Weise 113 ng/kg 3H -N-Methylscopolamin (3H -NMS) gegeben. Nach weiteren 15 Minuten wurden die Tiere getötet, das Herz, die Bronchien und die Tränendrüsen entnommen. Diese Organe wurden in Soluene R aufgelöst und die Radioaktivität bestimmt. Diese Meßwerte wurden als

Totalbindung angenommen. Der Anteil an unspezifischer Bindung wurde als jene Radioaktivität, die durch Gabe von 2 mg/kg Atropin nicht verdrängbar war, definiert. Aus diesen Versuchen wurden für die einzelnen Organe ID_{50} -Werte ermittelt. Die ID_{50} -Werte sind Dosen der Prüfsubstanzen, die 50% der spezifischen Bindung von 3H -NMS an die muskarinischen Rezeptoren der jeweiligen Organe hemmen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle IV enthalten.

Nach den vorstehenden Angaben wurden beispielsweise die folgenden Verbindungen untersucht:

A = 5,11-Dihydro-11-[[3-[3-(1-piperidinyl)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

B = 5,11-Dihydro-11-[[3-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on-hydrochlorid

C = 5,11-Dihydro-11-[[3-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-methansulfonat

D = 5,11-Dihydro-11-[[3-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on-hydrochlorid

E = 11-[[3-[2-[(Cyclopentyl)methylamino]ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-

F = 5,11-Dihydro-11-[[3-[2-(hexahydro-1H-1-azepinyl)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-hydrochlorid

G = 6,11-Dihydro-11-[[3-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on und als Vergleichssubstanzen

X = 11-[[2-[(Diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on (siehe US-Patent Nr. 4550 107)

Y = 5,11-Dihydro-11-[[4-methyl-1-piperazin]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on (Pirenzepin, siehe US-Patent Nr. 3660380)

und

Z = Atropin

Die folgenden Tabellen enthalten die dabei gefundenen Ergebnisse:

Tabelle I:

Rezeptor-Bindungs-Tests, in vitro:

Sub- stanz	Rezeptor-Bindungs-Tests -log IC_{50} [nM $^{-1}$]		Selektivitätsfaktor: Verhältnis IC_{50} Submandibularis zu IC_{50} Herz
	Herz	Submandibularis	
A	8,70	7,70	10
B	8,00	7,40	4
C	8,52	7,52	10
D	8,22	7,30	8,3
E	8,52	7,52	10
F	8,52	7,52	10
G	8,40	7,40	10
X	6,82	5,30	33
Y	5,82	6,70	0,13
Z	8,40	8,40	1

Tabelle II:

M_1/M_2 -Selektivität und speichelsekretionshemmende Wirkung an der Ratte:

Sub- stanz	M_2 -Aktivität (Ratte) ED_{50} [µg/kg] i. v.	M_1 -Aktivität (Ratte) ED_{50} [µg/kg] i. v.	Speichelse- kretionshemmung (Ratte) ED_{50} [µg/kg] i. v.	Verhältnis Speichel- sekre- tions- hemmung zu M_2 -Aktivität
A	6,9	49	35	5
C	7,6	39	58	7,6
G	8,13	7,16	6,83	20,00
X	160	988	4215	26,3
Y	883	40	84	0,1
Z	4	16	9	2,2

Tabelle III:Dissoziationskonstanten (K_B -Werte) am Ileum und spontan schlagender Vorhof des Meerschweinchens:

Substanz	K_B [mol/l]	
	Herz	Ileum
A	$3,47 \times 10^{-10}$	$3,23 \times 10^{-9}$
X	$1,05 \times 10^{-7}$	$6,17 \times 10^{-7}$
Y	$2,4 \times 10^{-7}$	$1,55 \times 10^{-7}$
Z	$1,41 \times 10^{-9}$	$8,13 \times 10^{-10}$

Tabelle IV:

Rezeptor-Bindungstests, in vivo:

Substanz	ID_{50} [mg/kg]				Verhältnis der ID_{50} Tränendrüse zu ID_{50} des Atrium
	Atrium	Herz Ventrikel	Bronchien	Tränen- drüsen	
A	0,01	0,005	0,06	0,2	20
X	1,0	0,6	15,0	> 30,0	> 30
Y	5,0	1,0	10,0	10,0	2
Z	0,08	0,03	0,1	0,2	1,5

Tabelle V:

Hemmung der Acetylcholinwirkung auf Blase, Bronchien und Herzfrequenz des Meerschweinchens:

$-\log ED_{50}$ [Molk g^{-1}]			
Substanz	Herz	Bronchien	Blase
A	7,06	6,93	5,87
B	7,18	7,06	6,16
C	7,37	7,38	6,45
D	7,32	7,49	6,15
E	7,09	7,01	6,05
F	7,79	7,40	6,42
G	7,83	7,58	6,52
X	5,84	5,58	4,73
Y	5,65	6,57	5,36
Z	7,70	7,96	7,03

Die Angaben in der vorstehenden Tabelle I beweisen, daß die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I zwischen muscarinischen Rezeptoren verschiedener Gewebe unterscheiden. Dies folgt aus den beträchtlich niedrigeren IC_{50} -Werten bei Untersuchung an Präparaten aus dem Herzen gegenüber solchen aus der Submandibularis.

Aus den pharmakologischen Daten der vorstehenden Tabelle II ergibt sich – in völliger Übereinstimmung mit den Rezeptor-Bindungs-Studien –, daß die Herzfrequenz durch die genannten Verbindungen bereits bei Dosierungen gesteigert wird, bei denen noch keine Einschränkung der Speichelsekretion beobachtet wird. Das Verhältnis von ED_{50} der Speichelsekretionshemmung zu ED_{50} der M_2 -Aktivität zeigt einen ausreichenden Sicherheitsabstand zur Nebenwirkung Mundtrockenheit für die Verbindungen A bis G. Damit wird bewiesen, daß die Substanzen A bis G bei Steigerung der Wirksamkeit (vgl. Tabelle IV) eine ausreichende, mit der Substanz X vergleichbare therapeutisch nutzbare Selektivität aufweisen.

Außerdem deuten die pharmakologischen Daten der vorstehenden Tabelle III auf ein überraschend großes Unterscheidungsvermögen zwischen Herz und glatter Muskulatur. A ist deutlich wirksamer als X und Y, wobei eine klare Selektivität zugunsten des Herzens sichtbar wird und die Verbindung A deutliche Wirksamkeitsvorteile gegenüber X und Y aufweist. Atropin (= Z) ist ein bekanntermaßen nichtselektives Antimuscarinikum und zeigt unter diesen Modellbedingungen ein umgekehrtes Selektivitätsverhältnis. Die genannten Verbindungen werden hervorragend resorbiert, da sie ein kleines Dosisverhältnis p. o. zu i. v. aufweisen. Je kleiner das Verhältnis ED_{50} p. o. zu ED_{50} i. v. ist, desto besser ist die Resorbierbarkeit der Wirksubstanz.

Die Tabelle IV zeigt die bevorzugte Bindung an Rezeptoren des Herzens (Atrium/Ventrikel). Die Substanz A zeigt eine entscheidende Verbesserung der Wirkungsstärke gegenüber den Substanzen X und Y am Herzen. Dies ist für die Schaffung eines vagalen Schrittmachers ein wichtiger therapeutischer Vorteil. Diese Effektivitätssteigerung gelang unter Reibehaltung des nutzbaren Selektivitätsabstandes zu den Effekten an den exokrinen Drüsen, wie sich auch aus dem Verhältnis der ID_{50} -Werte der Tränendrüse zu den ID_{50} -Werten des Atrium ergibt. Das Atropin (= Z) ist dagegen nicht selektiv.

Ferner sind die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen gut vertäglich, so konnten selbst bei den höchsten applizierten Dosen bei den pharmakologischen Untersuchungen keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden.

Alle Substanzen der allgemeinen Formel I zeichnen sich durch eine ausgesprochene Hydrolyse-Stabilität aus. Dadurch wird es möglich, lagerbeständige Lösungen zur parenteralen Applikation herzustellen.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

„Fp.“ bedeutet „Schmelzpunkt“, „Z.“ bedeutet „Zersetzung“. Für alle Verbindungen liegen befriedigende Elementaranalysen, IR-, UV-, 1H -NMR-, häufig auch Massenspektren vor. Prozente sind, insofern nichts anderes ausdrücklich erwähnt, immer Gewichtsprozente.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

5,11-Dihydro-11-[[3-[3-(1-piperidiny)propyl]-1-piperidiny]-carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

Zu der Suspension von 2,6 g (9,50 mMol) 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on in 30 ml Dimethylformamid tropfte man bei Zimmertemperatur und unter Rühren die Lösung von 2,00 g (9,51 mMol) 3-[3-(1-piperidiny)propyl]piperidin in 10 ml Dimethylformamid. Die anfangs klare Lösung trübte sich innerhalb weniger Minuten erneut ein. Nach halbstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde der farblose Feststoff abgenutscht und mit dreimal je 3 ml eiskaltem Ethanol gründlich ausgewaschen. Das erhaltene farblose Monohydrochlorid der gesuchten Verbindung vom Fp. > 260°C wurde in 10 ml Wasser gelöst, mit einer gesättigten wäßrigen Kaliumcarbonatlösung bis zur deutlich alkalischen Reaktion versetzt und anschließend filtriert. Der erhaltene Feststoff wurde mit Wasser gründlich gewaschen und anschließend im Vakuumtrockenschrank bei 50°C und über di-Phosphorpentoxid getrocknet. Man erhielt 3,0 g (71 % der Theorie) des gesuchten 5,11-Dihydro-11-[[3-[3-(1-piperidiny)propyl]-1-piperidiny]-carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on vom Fp. 123–135°C, R_f 0,41 (Merck DC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F₂₅₄; Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/wäßriger konz. Ammoniak 90/10/1, v/v/v)

Zur Überführung ins Hydrochlorid wurden 500 mg der Base in einem Gemisch aus 70 ml Essigsäureethylester und 3 ml Ethanol gelöst und mit 1,2 ml einer etherischen 1molaren Chlorwasserstoff-Lösung versetzt. Der erhaltene Niederschlag wurde in einem Gemisch aus 50 ml Methanol und 2 ml Wasser gelöst, dann auf ein Volumen von insgesamt 10 ml im Vakuum eingedampft und mit 30 ml Aceton versetzt. Nach dem Anreiben erhielt man farblose Kristalle, die getrocknet wurden und bei > 260°C schmolzen. Die Löslichkeit in Wasser betrug etwa 0,2%.

$C_{26}H_{34}ClN_5O_2$ (484,04)

Ber.:	C	64,52	H	7,08	Cl	17,32	N	14,47
Gef.:		63,99		7,13		7,21		14,35

Analog wurden 300 mg 5,11-Dihydro-11-[[3-[3-(1-piperidiny)propyl]-1-piperidiny]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on in 100 ml warmem Essigsäureethylester gelöst und durch Behandeln mit 60 mg Methansulfonsäure ins entsprechende Salz übergeführt. Farblose Kristalle vom Fp. 183–187°C, im Wasser leicht löslich.

$C_{26}H_{33}N_5O_2 \cdot CH_3SO_3H$ (543,68)

Ber.:	C	59,65	H	6,86	N	12,88	S	5,90
Gef.:		59,42		6,75		12,33		5,91

Das Salz mit N-Cyclohexylsulfamidsäure schmolz bei 204–208°C und war im Wasser zu etwa 1 % löslich.

$C_{32}H_{46}N_6O_5S$ (611,80)

Ber.:	C	61,32	H	7,40	N	13,41	S	5,11
Gef.:		60,83		7,44		13,08		5,16

Beispiel 2

11-[[2-[2-(Diethylamino)ethyl]-1-piperidiny]carbonyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 2-[2-(Diethylamino)ethyl]piperidin in einer Ausbeute von 37 % der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 100°C (Z.) (aus Acetonitril), R_f 0,25 (Macherey-Nagel, Polygram^(R) SIL G/UV₂₅₄, pre-coated plastic sheets for TLC; Fließmittel:

Dichlormethan/Essigsäureethylester/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak 57/25/8/8/1, v/v/v/v/v)

$C_{24}H_{31}N_5O_2$ (421,54)

Ber.:	C	68,38	H	7,41	N	16,61
Gef.:		68,18		7,47		16,80

Beispiel 3

5,11-Dihydro-11-[[2-[2-(dimethylamino)ethyl]-1-piperidiny]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 2-[2-(Dimethylamino)ethyl]piperidin in einer Ausbeute von 37 % der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 188–190°C (aus Acetonitril), R_f 0,6 (Macherey-Nagel, Polygram^(R) SIL G/UV₂₅₄, pre-coated plastic sheets for TLC; Fließmittel:

Dichlormethan/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak 68/15/2, v/v/v/v)

C₂₂H₂₇N₅O₂ (393,49)

Ber.: C 67,15 H 6,92 N 17,80

Gef.: 66,97 6,63 17,83

Beispiel 4**11-[[2-[4-(Diethylamino)butyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on**

Die Mischung aus 4,5 g (0,0164 mol) 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, 2,2 g (0,02 Mol) wasserfreiem Natriumcarbonat, 4,3 g (0,0202 Mol) 2-[4-(Diethylamino)butyl]piperidin und 100 ml Acetonitril wurde unter Rühren 1 Stunde lang unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum abdestilliert, der verbleibende hochviskose Rückstand in 30 ml Wasser aufgenommen, natronalkalisch gestellt und mit Dichlormethan erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Dichlormethanphasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, der Rückstand an Kieselgel (35–70 mesh) unter Verwendung von Dichlormethan/Essigsäureethylester/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak 58/25/8/3/1, v/v/v/v/v, zum Eluieren chromatographisch gereinigt. Man erhielt 4,0 g (56% der Theorie) eines farblosen Harzes, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

C₂₆H₃₅N₅O₂ (449,59)

Ber.: C 69,46 H 7,85 N 15,58

Gef.: 69,42 7,96 15,51

Das wasserlösliche Dihydrochlorid schmolz bei 174–175°C (Z.)

C₂₆H₃₇Cl₂N₅O₂ (522,51)

Ber.: C 59,77 H 7,14 Cl 13,57 N 13,40

Gef.: 60,13 7,07 13,50 13,45

Beispiel 5**5,11-Dihydro-11-[[2-[4-(dimethylamino)butyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on**

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 2-[4-(Dimethylamino)butyl]piperidin in einer Ausbeute von 55% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 145–147°C (aus Essigsäureethylester), R_f 0,1 (Macherey-Nagel, Polygram[®] SIL G/UV₂₅₄, pre-coated plastic sheets for TLC; Fließmittel: Dichlormethan/Essigsäureethylester/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak 58/25/8/8/1, v/v/v/v/v)

C₂₄H₃₁N₅O₂ (421,54)

Ber.: C 68,38 H 7,41 N 16,61

Gef.: 68,40 7,53 16,45

Beispiel 6**11-[[2-[3-(Diethylamino)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on**

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 2-[3-(Diethylamino)propyl]piperidin in einer Ausbeute von 70% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 125–128°C (Essigsäureethylester), R_f 0,15 (Macherey-Nagel, Polygram[®] SIL G/UV₂₅₄, pre-coated plastic sheets for TLC; Fließmittel: Dichlormethan/Essigsäureethylester/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak 58/25/8/8/1, v/v/v/v/v)

C₂₅H₃₃N₅O₂ (435,57)

Ber.: C 68,94 H 7,64 N 16,08

Gef.: 69,00 7,66 15,90

Beispiel 7**5,11-Dihydro-11-[[2-[3-(dimethylamino)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on**

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 2-[3-(Diethylamino)propyl]piperidin in einer Ausbeute von 51% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 142–144°C (aus Aceton und Essigsäureethylester), R_f 0,7 (Macherey-Nagel, Polygram[®] SIL G/UV₂₅₄, pre-coated plastic sheets for TLC; Fließmittel: Dichlormethan/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak 68/15/15/2, v/v/v/v/v)

C₂₃H₂₉N₅O₂ (407,51)

Ber.: C 67,79 H 7,17 N 17,19

Gef.: 67,80 7,27 16,99

Beispiel 8**5,11-Dihydro-11-[[4-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on**

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 4-[2-(1-Piperidinyl)ethyl]piperidin in einer Ausbeute von 47% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 178–180°C.

Beispiel 9**5,11-Dihydro-11-[[4-(1-methyl-4-piperidinyl)-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-hydrochlorid**

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 4-[1-Methyl-4-piperidinyl]piperidin in einer Ausbeute von 21% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 254–255°C.

Beispiel 10**5,11-Dihydro-11-[[2-[2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidiny]-methylamino]ethyl]-1-pyrrolidiny]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on**

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 2-[2-[[1-(Phenylmethyl)-4-piperidiny]methylamino]ethyl]pyrrolidin in einer Ausbeute von 13 % der Theorie. Amorphe, harzige, farblose Substanz, R_f 0,06 (Merck DC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F_{254} ; Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 90/10/1, v/v/v)

$C_{32}H_{33}N_6O_2$ (538,69)

Ber.: C 71,35 H 7,11 N 15,60

Gef.: 70,80 7,34 15,31

Beispiel 11**5,11-Dihydro-11-[[4-[3-(1-piperidiny)propyl]-1-piperidiny]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on**

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 4-[3-(1-Piperidiny)propyl]piperidin in einer Ausbeute von 81 % der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 200°C.

Beispiel 12**11-[[3-[3-(Diethylamino)propyl]-1-piperidiny]carbonyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-hydrochlorid**

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 3-[3-(Diethylamino)propyl]piperidin in einer Ausbeute von 84 % der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 257–258°C (Ethanol/-Diisopropylether).

$C_{25}H_{34}ClN_5O_2$ (472,03)

Ber.: C 63,61 H 7,26 Cl 7,51 N 14,84

Gef.: 64,00 7,35 7,44 14,88

Beispiel 13**5,11-Dihydro-11-[[3-[3-(dimethylamino)propyl]-1-piperidiny]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on**

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 3-[3-(Dimethylamino)propyl]piperidin in einer Ausbeute von 71 % der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 115–117°C (Ethanol/-Ether 1:30, v/v), R_f 0,35 (Merck DC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F_{254} ; Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 90/10/1, v/v/v)

Das Monohydrochlorid schmolz bei 222–224°C.

$C_{23}H_{30}ClN_5O_2$ (443,98)

Ber.: C 62,22 H 6,81 Cl 7,99 N 15,77

Gef.: 62,00 7,07 7,79 15,58

Beispiel 14**5,11-Dihydro-11-[[3-[3-(4-morpholiny)propyl]-1-piperidiny]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-hydrochlorid**

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 3-[3-(4-Morpholiny)propyl]piperidin in einer Ausbeute von 61 % der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. > 260°C (aus Ethanol/Wasser/Aceton).

$C_{25}H_{32}ClN_5O_3$ (486,01)

Ber.: C 61,78 H 6,64 Cl 7,29 N 14,41

Gef.: 61,41 6,68 7,26 14,18

Beispiel 15**5,11-Dihydro-11-[[3-[3-(hexahydro-1H-1-azepiny)propyl]-1-piperidiny]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-hydrochlorid**

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 3-[3-(Hexahydro-1H-1-azepiny)propyl]piperidin in einer Ausbeute von 60 % der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. > 260°C, R_f 0,4 (Merck, DC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F_{254} ; Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 90/10/1, v/v/v)

$C_{27}H_{36}ClN_5O_2$ (498,07)

Ber.: C 65,11 H 7,28 Cl 7,12 N 14,06

Gef.: 65,51 7,21 7,18 13,92

Beispiel 16**5,11-Dihydro-11-[[3-[3-(1-pyrrolidiny)propyl]-1-piperidiny]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-hydrochlorid**

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 3-[3-(1-Pyrrolidiny)propyl]piperidin in einer Ausbeute von 56 % der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. > 260°C (aus Wasser/Aceton), Wasserlöslichkeit: etwa 0,3 %.

$C_{25}H_{32}ClN_5O_2$ (470,01)

Ber.: C 63,89 H 6,86 Cl 7,54 N 14,90

Gef.: 63,90 6,92 7,25 14,86

Beispiel 17**5,11-Dihydro-11-[[2-[4-(1-piperidinyl)butyl]-1-piperidinyl]-carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on**

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 2-[4-(1-Piperidinyl)butyl]piperidin in einer Ausbeute von 41% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 199–201 °C, (nach zweimaligem Umkristallisieren aus Ethanol unter Verwendung von Tierkohle).

$C_{27}H_{35}N_5O_2$ (461,61)

Ber.:	C	70,25	H	7,64	N	15,17
Gef.:		70,07		7,58		15,02

Beispiel 18**5,11-Dihydro-11-[[3-[2-(dipropylamino)ethyl]-1-piperidinyl]-carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-hydrochlorid**

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 3-[2-(Dipropylamino)ethyl]piperidin in einer Ausbeute von 67% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 202–205 °C (Ethanol).

$C_{26}H_{36}ClN_5O_2$ (486,06)

Ber.:	C	64,25	H	7,46	Cl	7,29	N	14,41
Gef.:		64,00		7,39		7,41		14,25

Beispiel 19**5,11-Dihydro-11-[[3-[4-(dimethylamino)butyl]-1-piperidinyl]-carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-hydrochlorid**

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 3-[4-(Dimethylamino)butyl]piperidin in einer Ausbeute von 69% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 234–235 °C (Isopropanol).

$C_{24}H_{32}ClN_5O_2$ (458,0)

Ber.:	C	62,94	H	7,04	Cl	7,74	N	15,29
Gef.:		63,03		6,90		7,90		14,89

Beispiel 20**5,11-Dihydro-11-[[3-[4-(1-pyrrolidinyl)butyl]-1-piperidinyl]-carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on**

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 3-[4-(1-Pyrrolidinyl)butyl]piperidin in einer Ausbeute von 50% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 153–156 °C (Essigsäureethylester/Diethylether 1/1, v/v), R_f 0,25 (Merck DC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F₂₅₄; Fließmittel: Dichlormethan/-Methanol/konz. Ammoniak 90/10/1, v/v/v).

$C_{26}H_{33}N_5O_2$ (447,58)

Ber.:	C	69,77	H	7,43	N	15,65
Gef.:		69,72		7,27		15,25

Beispiel 21**6,11-Dihydro-11-[[3-[3-(1-piperidinyl)propyl]-1-piperidinyl]-carbonyl]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on**

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 11-(Chlorcarbonyl)-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on und 3-[3-(1-Piperidinyl)propyl]piperidin in einer Ausbeute von 58% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 165,5–167,0 °C (Acetonitril).

$C_{26}H_{33}N_5O_2$ (447,58)

Ber.:	C	69,77	H	7,43	N	15,65
Gef.:		69,65		7,44		15,50

Beispiel 22**11-[[3-[2-[(Cyclopentyl)methylamino]ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on**

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 11-(Chlorcarbonyl)-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on und 3-[2-[(Cyclopentyl)methylamino]ethyl]piperidin in einer Ausbeute von 61% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 148–150 °C (Acetonitril).

$C_{26}H_{33}N_5O_2$ (447,58)

Ber.:	C	69,77	H	7,43	N	15,65
Gef.:		69,75		7,55		15,76

Beispiel 23**5,11-Dihydro-11-[[3-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-1-piperidinyl]-carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-methansulfonat**

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 3-[2-(1-Piperidinyl)ethyl]piperidin in einer Ausbeute von 66% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 231–234 °C (Ethanol).

$C_{26}H_{35}N_5O_5S$ (529,65)

Ber.:	C	58,96	H	6,66	N	13,22	S	6,05
Gef.:		58,84		6,69		13,07		6,26

Beispiel 24**11-[[3-[4-(Diethylamino)butyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-hydrochlorid**

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 3-[4-(Diethylamino)butyl]piperidin in einer Ausbeute von 90% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 182–184 °C (Ethanol).

$C_{26}H_{36}ClN_5O_2$ (486,06)

Ber.:	C	64,25	H	7,46	Cl	7,29	N	14,41
Gef.:		63,80		7,62		7,35		13,49

Beispiel 25

9-Chlor-5,11-dihydro-11-[[3-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-Chlor-11-(chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 3-[2-(1-Pyrrolidinyl)ethyl]piperidin in einer Ausbeute von 42% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 136–139°C, R_f 0,25 (Merck DC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F₂₅₄; Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 90/10/1, v/v/v).

C₂₄H₂₈ClN₅O₂ (453,97)

Ber.:	C	63,50	H	6,22	Cl	7,81	N	15,43
Gef.:		63,41		6,43		7,70		15,52

Beispiel 26

5,11-Dihydro-11-[[3-[2-(methylethylmethylamino)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 3-[2-(Methylethylmethylamino)ethyl]piperidin in einer Ausbeute von 38% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 196–198°C (Z.), R_f 0,21 (Merck DC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F₂₅₄; Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 90/10/1, v/v/v).

C₂₅H₃₄ClN₅O₂ (472,03)

Ber.:	C	63,61	H	7,26	Cl	7,51	N	14,84
Gef.:		63,55		7,37		7,61		14,61

Beispiel 27

11-[[4-[2-(Diethylamino)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 4-[2-(Diethylamino)ethyl]piperidin in einer Ausbeute von 34% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 154°C (Essigsäureethylester).

Beispiel 28

5,11-Dihydro-11-[[3-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 3-[2-(1-Pyrrolidinyl)ethyl]piperidin in einer Ausbeute von 58% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 0,25 (Merck DC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F₂₅₄; Fließmittel: Dichlormethan/-Methanol/konz. Ammoniak 90/10/1, v/v/v).

C₂₄H₃₀ClN₅O₂ (455,99)

Ber.:	C	63,22	H	6,63	Cl	7,78	N	15,36
Gef.:		63,10		6,76		7,63		15,21

Beispiel 29

11-[[3-[2-[(Cyclopentyl)methylamino]ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 3-[2-[(Cyclopentyl)methylamino]ethyl]piperidin in einer Ausbeute von 54% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 244–246°C (Ethanol), R_f 0,31 (Merck DC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F₂₅₄; Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 90/10/1, v/v/v).

C₂₆H₃₄ClN₅O₂ (484,04)

Ber.:	C	64,52	H	7,08	Cl	7,32	N	14,47
Gef.:		64,33		7,11		7,53		14,39

Beispiel 30

5,11-Dihydro-11-[[3-[2-(hexahydro-1H-1-azepinyl)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 3-[2-(Hexahydro-1H-1-azepinyl)ethyl]piperidin in einer Ausbeute von 78% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 255–257°C (Ethanol/Wasser/Aceton 45/5/50, v/v/v), R_f 0,27 (Merck DC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F₂₅₄; Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 90/10/1, v/v/v).

C₂₆H₃₄ClN₅O₂ (484,04)

Ber.:	C	64,52	H	7,08	Cl	7,32	N	14,47
Gef.:		64,39		7,17		7,50		14,29

Beispiel 31

5,11-Dihydro-11-[[3-[2-(methylethylethylamino)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 3-[2-(Methylethylethylamino)ethyl]piperidin in einer Ausbeute von 43% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 228–230°C, R_f 0,39 (Merck DC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F₂₅₄; Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 90/10/1, v/v/v).

C₂₅H₃₄ClN₅O₂ (472,03)

Ber.:	C	63,61	H	7,26	Cl	7,51	N	14,84
Gef.:		63,27		7,40		7,81		14,80

Beispiel 32**6,11-Dihydro-11-[[3-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on**

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 11-(Chlorcarbonyl)-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on und 3-[3-(1-Pyrrolidinyl)propyl]piperidin in einer Ausbeute von 56% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 174–176°C (Acetonitril), R_f 0,65 (Macherey-Nagel, Polygram^(R) SIL G/UV₂₅₄, pre-coated plastic sheets for TLC; Fließmittel: Dichlormethan/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak 68/15/15/2, v/v/v)

$C_{25}H_{31}N_5O_2$ (433,55)

Ber.: C 69,26 H 7,21 N 16,15

Gef.: 69,20 7,19 16,45

Beispiel 33**6,11-Dihydro-11-[[3-[2-(hexahydro-1H-1-azepinyl)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on**

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 11-(Chlorcarbonyl)-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on und 3-[2-(Hexahydro-1H-1-azepinyl)ethyl]piperidin in einer Ausbeute von 58% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 152–154°C (Acetonitril), R_f 0,64 (Macherey-Nagel, Polygram^(R) SIL G/UV₂₅₄, pre-coated plastic sheets for TLC; Fließmittel: Dichlormethan/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak 68/15/15/2, v/v/v)

$C_{26}H_{33}N_5O_2$ (447,58)

Ber.: C 69,77 H 7,43 N 15,65

Gef.: 69,74 7,51 15,64

Beispiel 34**6,11-Dihydro-11-[[4-[4-(1-pyrrolidinyl)butyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on**

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 11-(Chlorcarbonyl)-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on und 4-[4-(1-Pyrrolidinyl)butyl]piperidin in einer Ausbeute von 72% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 193–195°C (Ethanol).

$C_{26}H_{33}N_5O_2$ (447,58)

Ber.: C 69,77 H 7,43 N 15,65

Gef.: 69,97 7,45 15,78

Beispiel 35**4-[[3-[3-(Diethylamino)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-4,9-dihydro-3-methyl-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on**

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 4-(Chlorcarbonyl)-4,9-dihydro-3-methyl-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on und 3-[3-(Diethylamino)propyl]piperidin in einer Ausbeute von 34% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 136,0–137,5°C (Diisopropylether).

Beispiel 36**4,9-Dihydro-4-[[3-[3-(dimethylamino)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3-methyl-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on**

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 4-(Chlorcarbonyl)-4,9-dihydro-3-methyl-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on und 3-[3-(Dimethylamino)propyl]piperidin in einer Ausbeute von 35% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 137–139°C (Acetonitril).

$C_{23}H_{30}N_4O_2S$ (426,58)

Ber.: C 64,76 H 7,09 N 13,13 S 7,52

Gef.: 64,77 7,25 13,07 7,75

Beispiel 37**6,11-Dihydro-11-[[3-(1-piperidinyl)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on**

In eine Mischung, bestehend aus 22,5 ml einer 20%igen Lösung von Phosgen in Toluol, 100 ml Acetonitril und 4,75 g (0,045 Mol) wasserfreiem Natriumcarbonat wurden unter äußerer Kühlung mit Eis 8,94 g (0,0425 mol) 3-[3-(1-Piperidinyl)propyl]piperidin zugetropft. Man rührte noch 60 Minuten bei Zimmertemperatur, trug dann 9,0 g (0,0428 Mol) 6,11-Dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on in die Reaktionsmischung ein und kochte anschließend 4 Stunden unter Rückfluß. Man filterte die siedend heiße Mischung, wusch den Niederschlag mit dreimal je 10 ml heißem Acetonitril gründlich durch und engte die vereinigten Filtrate im Vakuum auf ein Gesamtvolumen von 50 ml ein. Man ließ erkalten und hielt unter gelegentlichem Umrühren mit einem Glasstab 2 Stunden bei 0 bis 5°C, nutschte den entstandenen Kristallbrei ab, kristallisierte nochmals aus Acetonitril um und erhielt farblose Kristalle vom Fp. 166–167°C, nach Mischschmelzpunkt, IR- und ¹H-NMR-Spektrum identisch mit einem nach Beispiel 21 hergestellten Präparat.

Ausbeute: 6,2 g (33% der Theorie).

Entsprechend erhielt man:

5,11-Dihydro-11-[[3-[3-(1-piperidinyl)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on vom Fp. 123,5–125,5°C (Acetonitril);

11-[[3-[3-(Diethylamino)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, das nach der Überführung ins Monohydrochlorid bei 257,5–259,0°C (Ethanol) schmolz;

11-[[3-[2-[(Cyclopentyl)methylamino]ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on vom Fp. 149–150°C (Acetonitril);

5,11-Dihydro-11-[[3-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, das nach der Überführung ins Methansulfonat bei 233–234°C (Ethanol) schmolz.

Beispiel 38**5,11-Dihydro-11-[[3-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on**

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 3-[2-(1-Piperidinyl)ethyl]pyrrolidin in einer Ausbeute von 75% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 234–236°C (Methanol).

$C_{24}H_{29}N_5O_2$ (419,53)				
Ber.:	C	68,71	H	6,97
Gef.:		68,38		7,05
			N	16,69
				16,70

Beispiel 39

8,11-Dihydro-11-[[3-(4-morpholinyl)propyl]-1-piperidinyl]-carbonyl]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 11-(Chlorcarbonyl)-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on und 3-[3-(4-Morpholinyl)propyl]piperidin in einer Ausbeute von 43% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 161–163°C (Acetonitril).

$C_{25}H_{31}N_5O_3$ (449,55)				
Ber.:	C	66,79	H	6,95
Gef.:		66,21		6,99
			N	15,58
				15,63

Das Monohydrochlorid schmolz bei 221–223°C.

Beispiel 40

6,11-Dihydro-11-[[3-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-1-piperidinyl]-carbonyl]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 11-(Chlorcarbonyl)-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on und 3-[2-(1-Piperidinyl)ethyl]piperidin in einer Ausbeute von 50% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 168–169°C (Acetonitril).

$C_{25}H_{31}N_5O_2$ (433,55)				
Ber.:	C	69,26	H	7,21
Gef.:		69,22		7,20
			N	16,15
				16,04

Beispiel 41

11-[[3-[2-(Diethylamino)ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 11-(Chlorcarbonyl)-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on und 3-[2-(Diethylaminol)ethyl]piperidin in einer Ausbeute von 54% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 110–113°C (Acetonitril).

$C_{24}H_{31}N_5O_2$ (421,54)				
Ber.:	C	68,38	H	7,41
Gef.:		69,00		7,73
			N	16,61
				16,56

Beispiel 42

11-[[3-[3-(Diethylamino)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 11-(Chlorcarbonyl)-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on und 3-[3-(Diethylaminol)propyl]piperidin in einer Ausbeute von 38% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 123–125°C (Acetonitril).

$C_{25}H_{33}N_5O_2$ (435,57)				
Ber.:	C	68,94	H	7,64
Gef.:		68,80		7,64
			N	16,08
				15,79

Beispiel 43

11-[[4-[4-(Diethylamino)butyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-n][1,4]benzodiazepin-6-on und 4-[4-(Diethylamino)butyl]piperidin in einer Ausbeute von 62% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 126–127°C.

$C_{26}H_{35}N_5O_2$ (449,59)				
Ber.:	C	69,46	H	7,85
Gef.:		69,18		7,86
			N	15,58
				15,70

Beispiel 44

9-Chlor-11-[[4-[4-(diethylamino)butyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 9-Chlor-11-(chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 4-[4-(Diethylamino)butyl]piperidin in einer Ausbeute von 38% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 126–127°C.

$C_{26}H_{34}ClN_5O_2$ (484,04)				
Ber.:	C	64,52	H	7,08
Gef.:		64,12		7,23
			N	14,47
				14,53
			Cl	7,32
				7,37

Beispiel 45

3-Methyl-4-[[4-[4-(1-piperidinyl)butyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-4,9-dihydro-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 4-(Chlorcarbonyl)-4,9-dihydro-3-methyl-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on und 4-[4-(1-Piperidinyl)butyl]piperidin in einer Ausbeute von 31% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 209–210°C (Essigsäureethylester).

Beispiel 46

11-[[2-[2-[3-(Diethylamino)propyl]methylamino]ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-10-on und 2-[2-[3-(Diethylamino)propyl]methylamino]ethyl]piperidin (Sdp. 0,1 mmHg 130–134°C) in einer Ausbeute von 80% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 123–125°C (Acetonitril).

$C_{28}H_{40}N_6O_2$ (492,66)				
Ber.:	C	68,26	H	8,18
Gef.:		68,08		8,30
			N	17,06
				17,34

Beispiel 47

11-[[2-[2-(Diethylamino)ethoxy]ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 2-[2-(Diethylamino)ethoxy]ethyl]piperidin (Sdp_{0,4 mmHg} 95–99°C) in einer Ausbeute von 79% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 134–136°C (Acetonitril).

C₂₆H₃₅N₅O₃ (465,59)

Ber.: C 67,07 H 7,58 N 15,04

Gef.: 67,14 7,64 15,16

Beispiel 48

4-[[2-[2-[[2-(Diethylamino)ethyl]methylamino]ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-4,9-dihydro-3-methyl-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on

Hergestellt analog Beispiel 4, jedoch unter Verwendung von Dichlormethan an Stelle von Acetonitril als Lösungsmittel, aus 4-(Chlorcarbonyl)-4,9-dihydro-3-methyl-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on und 2-[2-[[2-(Diethylamino)ethyl]methylamino]ethyl]piperidin (Sdp_{0,3 mmHg} 92–95°C) in einer Ausbeute von 22% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 131–133°C (Acetonitril).

C₂₇H₃₉N₅O₂S (497,70)

Ber.: C 65,16 H 7,90 N 14,07 S 6,44

Gef.: 65,00 7,70 14,00 6,53

Beispiel 49

4-[[2-[2-(Diethylamino)ethoxy]ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-4,9-dihydro-3-methyl-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 4-(Chlorcarbonyl)-3-methyl-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on und 2-[2-(Diethylamino)ethoxy]ethyl]piperidin in einer Ausbeute von 53% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 105–107°C (Diisopropylether).

C₂₆H₃₆N₄O₃S (484,66)

Ber.: C 64,43 H 7,49 N 11,56 S 6,62

Gef.: 64,00 7,44 11,70 6,61

Beispiel 50

11-[[2-[2-[[3-(Diethylamino)propyl]methylamino]ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on-dihydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 11-(Chlorcarbonyl)-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on und 2-[2-[[3-(Diethylamino)propyl]methylamino]ethyl]piperidin in einer Ausbeute von 48% der Theorie. Das farblose Dihydrochlorid-hydrat schmolz bei 145–150°C (Z.).

C₂₈H₄₀N₆O₂ × 2HCl × H₂O (583,60)

Ber.: C 57,63 H 7,60 Cl 12,15 N 14,40

Gef.: 57,64 7,80 12,05 14,49

Beispiel 51

11-[[3-[2-(Diethylamino)ethyl]-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 3-[2-(Diethylamino)ethyl]pyrrolidin in einer Ausbeute von 13% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 137–138°C; aus Essigsäureethylester/Methanol 98/2 v/v.).

C₂₃H₂₉N₅O₂ (407,51)

Ber.: C 67,79 H 7,17 N 17,19

Gef.: 67,19 7,05 17,15

Beispiel 52

5,11-Dihydro-11-[[4-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 4-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl]piperidin in einer Ausbeute von 17% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 213–214°C; R_f 0,25 (Merck, DC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F₂₅₄; Fließmittel: Essigsäureethylester/Methanol/Cyclohexan/konz. Ammoniak 80/10/10/1 v/v/v/v).

Beispiel 53

4-[[4-[2-[2-(Diethylamino)ethoxy]ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-4,9-dihydro-3-methyl-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 4-(Chlorcarbonyl)-4,9-dihydro-3-methyl-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on und 4-[2-[2-(Diethylamino)ethoxy]ethyl]piperidin (Sdp_{0,009 mmHg} 101–102°C) in einer Ausbeute von 71% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 125–126°C (Diisopropylether).

C₂₆H₃₆N₄O₃S (484,66)

Ber.: C 64,43 H 7,49 N 11,56 S 6,62

Gef.: 64,50 7,27 11,80 6,52

Beispiel 54

11-[[4-[2-[2-(Diethylamino)ethoxy]ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
 Hergestellt analog Beispiel 4 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 4-[2-[2-(Diethylamino)ethoxy]ethyl]piperidin in einer Ausbeute von 71 % der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 119–120°C (Cyclohexan), R_f 0,43 (Macherey-Nagel, Polygram® SIL G/UV₂₅₄, pre-coated plastic sheets for TLC; Fließmittel: Essigsäureethylester/Methanol/konz. Ammoniak 100/30/3, v/v/v).

Beispiel 55

9-Chlor-11-[[4-[2-[2-(diethylamino)ethoxy]ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
 Hergestellt analog Beispiel 4 aus 9-Chlor-11-(chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 4-[2-[2-(Diethylamino)ethoxy]ethyl]piperidin in einer Ausbeute von 43% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 145–146°C (Acetonitril), R_f 0,39 (Bedingungen wie in Beispiel 54).

$C_{26}H_{34}ClN_5O_3$ (500,04)

Ber.:	C	62,45	H	6,85	Cl	7,09	N	14,01
Gef.:		62,16		6,97		7,30		14,12

Beispiel 56

11-[[4-[2-[2-(Diethylamino)ethoxy]ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on
 Hergestellt analog Beispiel 4 aus 11-(Chlorcarbonyl)-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on und 4-[2-[2-(Diethylamino)ethoxy]ethyl]piperidin in einer Ausbeute von 83% der Theorie. Das farblose Hydrochlorid schmolz bei 148–150°C (Essigsäureethylester).

$C_{26}H_{36}ClN_5O_3$ (502,05)

Ber.:	C	62,20	H	7,23	Cl	7,06	N	13,95
Gef.:		61,96		7,37		7,20		13,77

Beispiel 57

5,11-Dihydro-11-[[2-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-4-morpholinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
 Hergestellt analog Beispiel 4 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 2-[2-(1-Piperidinyl)ethyl]morpholin (R_f 0,4 [Macherey-Nagel, Polygram® SIL G/UV₂₅₄, pre-coated plastic sheets for TLC; Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/Cyclohexan/konz. Ammoniak 68/15/15/2, v/v/v/v]) in einer Ausbeute von 79% der Theorie. Das farblose Hydrochlorid schmolz bei 274–275°C.

$C_{24}H_{30}ClN_5O_3$ (471,99)

Ber.:	C	61,07	H	6,41	Cl	7,51	N	14,81
Gef.:		60,86		6,37		7,69		15,08

Beispiel 58

6,11-Dihydro-11-[[2-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-4-morpholinyl]carbonyl]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on
 Hergestellt analog Beispiel 4 aus 11-(Chlorcarbonyl)-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on und 2-[2-(1-Piperidinyl)ethyl]morpholin in einer Ausbeute von 78% der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 136–138°C (Diisopropylether), R_f 0,46 (Macherey-Nagel, Polygram® SIL G/UV₂₅₄, pre-coated plastic sheets for TLC; Fließmittel: Essigsäureethylester/Methanol/konz. Ammoniak 100/30/3, v/v/v).

$C_{24}H_{29}N_5O_3$ (435,52)

Ber.:	C	66,19	H	6,71	N	16,08
Gef.:		66,01		6,64		16,10

Beispiel 59

5,11-Dihydro-8-methyl-11-[[2-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-4-morpholinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
 Hergestellt analog Beispiel 4 aus 11-(Chlorcarbonyl)-5,11-dihydro-8-methyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 2-[2-(1-Piperidinyl)ethyl]morpholin in einer Ausbeute von 79% der Theorie. R_f 0,43 (Bedingungen wie in Beispiel 58). Das farblose Hydrochlorid schmolz bei 272–273°C unter Zersetzung.

$C_{25}H_{32}ClN_5O_3$ (486,01)

Ber.:	C	61,78	H	6,64	Cl	7,29	N	14,41
Gef.:		61,49		6,65		7,43		14,50

Beispiel 60

11-[[2-[2-[2-(Diethylamino)ethoxy]ethyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on
 Hergestellt analog Beispiel 4 aus 11-(Chlorcarbonyl)-6,11-dihydro-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on und 2-[2-[2-(Diethylamino)ethoxy]ethyl]piperidin in einer Ausbeute von 86% der Theorie. Das farblose Hydrochlorid schmolz bei 186–187°C.

$C_{26}H_{36}ClN_5O_3$ (502,05)

Ber.:	C	62,20	H	7,23	Cl	7,06	N	13,95
Gef.:		61,91		7,13		7,09		13,90

Beispiel 61

4,9-Dihydro-3-methyl-4-[[2-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-4-morpholinyl]carbonyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on
Hergestellt analog Beispiel 4 aus 4-(Chloro-carbonyl)-4,9-dihydro-3-methyl-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on und 2-[2-(1-Piperidinyl)ethyl]morpholin in einer Ausbeute von 74 % der Theorie. R_f 0,48 (Bedingungen wie in Beispiel 58). Das farblose Hydrochlorid schmolz bei 254–256°C (Z.).

C₂₄H₃₁ClN₄O₃S (491,05)

Ber.:	C	58,70	H	6,36	Cl	7,22	N	11,41	S	6,53
Gef.:		58,51		6,38		7,31		11,56		6,71

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Herstellung pharmazeutischer Zubereitungsformen:

Beispiel I

Tabletten mit 5 mg 5,11-Dihydro-11-[[3-[3-(1-piperidinyl)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirkstoff	5,0 mg
Milchzucker	148,0 mg
Kartoffelstärke	65,0 mg
Magnesiumstearat	2,0 mg
	<u>220,0 mg</u>

Herstellungsverfahren:

Aus Kartoffelstärke wird durch Erwärmen ein 10%iger Schleim hergestellt. Die Wirksubstanz, Milchzucker und die restliche Kartoffelstärke werden gemischt und mit obigem Schleim durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm granuliert. Das Granulat wird bei 45°C getrocknet, nochmals durch obiges Sieb gerieben, mit Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten verpreßt.

Tablettengewicht: 220 mg

Stempel: 9 mm

Beispiel II

Dragées mit 5 mg 5,11-Dihydro-11-[[3-[3-(1-piperidinyl)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
Die nach Beispiel I hergestellten Tabletten werden nach bekanntem Verfahren mit einer Hülle überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Hilfe von Bienenwachs poliert.
Dragéegewicht: 300 mg

Beispiel III

Ampullen mit 10 mg 5,11-Dihydro-11-[[3-[3-(1-piperidinyl)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-methansulfonat

Zusammensetzung:

1 Ampulle enthält:

Wirkstoff	10,0 mg
Natriumchlorid	8,0 mg
Dest. Wasser	ad 1 ml

Herstellungsverfahren:

Die Wirksubstanz und Natriumchlorid werden in dest. Wasser gelöst und anschließend auf das gegebene Volumen aufgefüllt. Die Lösung wird sterilfiltriert und in 1-ml-Ampullen abgefüllt.

Sterilisation: 20 Minuten bei 120°C.

Beispiel IV

Suppositorien mit 20 mg 5,11-Dihydro-11-[[3-[3-(1-piperidinyl)propyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

Zusammensetzung:

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	20,0 mg
Zäpfchenmasse (z. B. Witepsol W 45 [®])	<u>1 680,0 mg</u>
	1 700,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die feinpulverisierte Wirksubstanz wird in der geschmolzenen und auf 40°C abgekühlten Zäpfchenmasse suspendiert. Man gießt die Masse bei 37°C in leicht vorgekühlte Zäpfchenformen aus.

Zäpfchengewicht 1,7 g

Beispiel V

Tropfen mit 5,11-Dihydro-11-[[3-[3-(1-piperidiny)propyl]-1-piperidiny]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-methansulfonat

Zusammensetzung

100 ml Tropflösung enthalten:

p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,035 g
p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,015 g
Anisöl	0,05 g
Menthol	0,06 g
Ethanol rein	10,0 g
Wirkstoff	0,5 g
Natriumcyclamat	1,0 g
Glycerin	15,0 g
Dest. Wasser	ad 100,0 ml

Herstellungsverfahren:

Die Wirksubstanz und Natriumcyclamat werden in etwa 70 ml Wasser gelöst und Glycerin zugefügt. Man löst p-Hydroxybenzoesäureester, Anisöl sowie Menthol in Ethanol und fügt diese Lösung unter Rühren der wäßrigen Lösung zu. Abschließend wird mit Wasser auf 100 ml aufgefüllt und schwebeteilchenfrei filtriert.