



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3976/87

(51) Int.Cl.6

C 07 D 471/04

(22) Indleveringsdag: 30 jul 1987

/(C 07 D 471/04,

(41) Alm. tilgængelig: 01 feb 1988

C 07 D 213:00,

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 23 jan 1995

C 07 D 243:00)

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 31 jul 1986 DE 3626095

(73) Patenthaver: Dr. Karl *Thomae Gesellschaft mit Beschraenkter Haftung; D-W-7950 Biberach an der Riss, DE

(72) Opfinder: Wolfhard *Engel; DE, Wolfgang *Eberlein; DE, Guenter *Trummlitz; DE, Gerhard *Mihm; DE, Norbert *Mayer; DE, Adriaan *De Jonge; NL

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

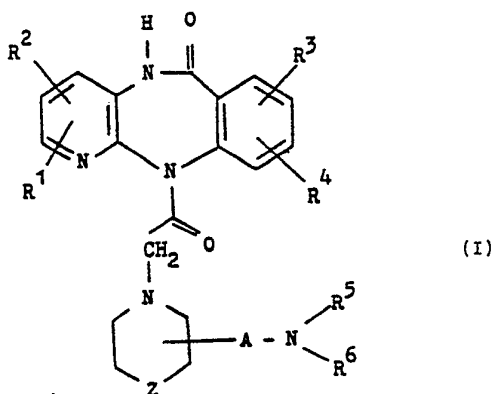
(54) **Substituerede pyrido [2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-oner, lægemidler med indhold af forbindelserne, forbindelserne til anvendelse ved behandling af bradycardi og bradyarrhytmi samt fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne**

(56) Fremdragne publikationer

3976 - 87

(57) Sammendrag:

Substituerede pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-oner
med den almene formel I:



hvor

R¹ betegner en alkylgruppe, chlor eller hydrogen;

R² betegner hydrogen eller en methylgruppe;

R³ og R⁴ betegner hver for sig hydrogen, fluor, chlor, brom eller en alkylgruppe, idet dog i det mindste én af grupperne R¹, R², R³ og R⁴ skal være forskellig fra hydrogen;

fortsættes

R⁵ og R⁶ betegner ens eller forskellige alkylgrupper, eller de danner sammen med det mellemliggende nitrogenatom en mættet monocyclisk heteroaromatisk ring, der eventuelt kan være afbrudt af et oxygenatom eller en N-CH₃-gruppe;

Z betegner enten en enkeltbinding eller oxygen eller en methyl- eller 1,2-ethylengruppe; og

A betegner en methylengruppe, der er 2- eller 3-stillet i den heteroalifatiske ring, i 3-stillingen også en enkeltbinding;

samt fysiologisk acceptable syreadditionssalte deraf med uorganiske eller organiske syrer.

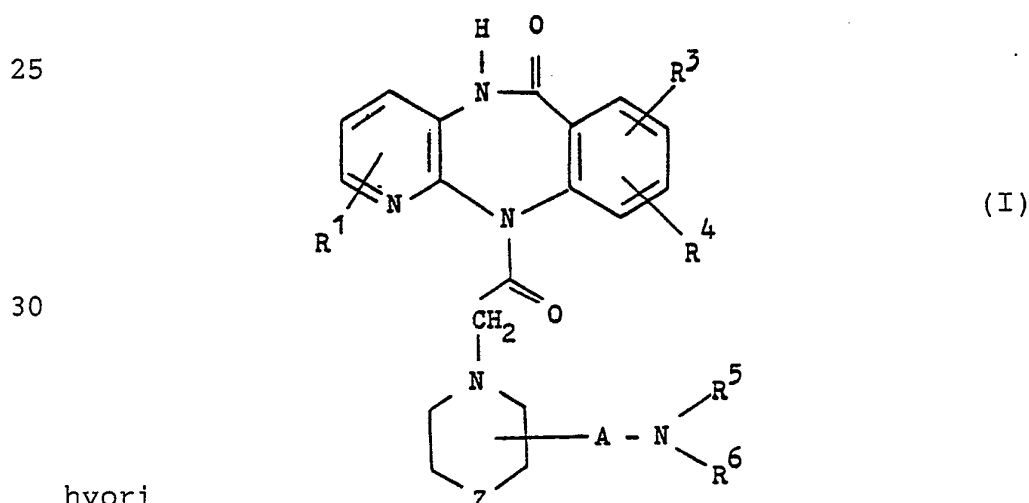
Forbindelserne fremstilles ved forskellige fremgangsmåder. De finder anvendelse til fremstilling af lægemidler, idet de besidder gunstige virkninger på hjertefrekvensen, og da de ikke besidder mavesyresekretionshæmmende, salivationshæmmende og mydriatisk indflydelse, og resorberes meget let, er de egnede som vagale regulatorer til behandling af bradycardier og bradyarrhytmier hos mennesker og dyr.

Opfindelsen angår hidtil ukendte substituerede 6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-oner, lægemidler med indhold af forbindelserne, forbindelserne til anvendelse ved behandling af bradycardi og bradyarrhytmi samt fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne.

Kondenserede diazepinoner med ulcushæmmende og mavesaftsekretionshæmmende egenskaber er kendt fra EP-A-0 039 519 og 0 057 428 såvel som fra US-A 3.660.380, 3.691.159, 4.214.984, 4.213.985, 4.210.648, 4.410.527, 4.424.225, 4.424.222 og 4.424.226.

I EP-A-0 156 191 (US-patentskrift nr. 4 550 107) beskrives at man ved at indføre andre aminoacylgrupper end ved forbindelserne beskrevet i ovennævnte patentskrifter kan opnå fuldstændig nye og værdifulde farmakologiske egenskaber. I forhold til disse forbindelser udviser de substituerede pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-oner ifølge opfindelsen overraskende sammenlignelig eller forbedret selektivitet, idet de samtidig besidder en væsentlig forstærket virkning og resorption ved oral indgivelse.

Forbindelserne ifølge opfindelsen er ejendommelige ved, at de har den almene formel (I)



35 R^1 betegner hydrogen, chlor eller en methylgruppe;
 R^3 og R^4 betegner hver for sig hydrogen, fluor, chlor,

brom eller en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, idet dog i det mindste én af grupperne R^1 , R^3 og R^4 skal være forskellig fra hydrogen;

R^5 og R^6 betegner ens eller forskellige alkylgrupper med op til 6 carbonatomer, eller de danner sammen med det mellemliggende nitrogenatom en 1-pyrrolidinyl- eller 4-morpholinylgruppe;

Z betegner en methylen- eller 1,2-ethylengruppe; og

A betegner en methylengruppe, idet denne er 2- eller 3-stillet i den Z-holdige heteroalifatiske ring, eller fysiologisk acceptable syreadditionssalte deraf med uorganiske eller organiske syrer.

Foretrukne forbindelser ifølge opfindelsen beskrives i krav 2-4. Eksempler på sådanne har som amionoacylgruppe en [[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-gruppe og er monochlor- eller monomethylsubstitueret i 2-, 8- eller 9-stillingen eller er monobromsubstitueret eller monoethylsubstitueret i 8- eller 9-stillingen.

Forbindelserne med den almene formel I kan også, efter reaktion med uorganiske eller organiske syrer, foreligge som dere fysiologisk acceptable salte. Som egnede syrer kan man f.eks. nævnte saltsyre, brombrintesyre, svovlsyre, methylsvovlsyre, phosphorsyre, vinsyre, fumarsyre, citronsyre, maleinsyre, garvesyre, gluconsyre, æblesyre, p-toluensulfonsyre, methansulfonsyre eller amidosulfonsyre.

Eksempler på forbindelser ifølge opfindelsen er følgende:

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

9-chlor-11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]-
acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiaze-
pin-6-on

5 11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-
5,11-dihydro-2-methyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzo-
diazepin-6-on

11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-
10 5,11-dihydro-8-methyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzo-
diazepin-6-on

11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-
5,11-dihydro-9-methyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodi-
15 azepin-6-on

8-chlor-11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]-
acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodi-
azepin-6-on

20 11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-
5,11-dihydro-2,8-dimethyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-
benzodiazepin-6-on

25 8,10-dichlor-11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperi-
diny]l]-acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[1,4]benzodi-
azepin-6-on

11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-
30 5,11-dihydro-2,10-dimethyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-
benzodiazepin-6-on

2,9-dichlor-11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperi-
diny]l]acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-
35 benzodiazepin-6-on

2,10-dichlor-11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]-acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on

5 11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-5,11-dihydro-10-methyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

10 10-brom-11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]-acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

15 11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-5,11-dihydro-8-fluor-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

20 11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-5,11-dihydro-9-fluor-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

20 11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]-5,11-dihydro-7-methyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

25 11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]-5,11-dihydro-7-fluor-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

30 8-brom-11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]-acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

35 11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-5,11-dihydro-8-ethyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-
5,11-dihydro-8,9-dimethyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-
benzodiazepin-6-on

5 (+)-9-chlor-11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidi-
nyl]-acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-
benzodiazepin-6-on

(-)-9-chlor-11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperi-
10 dinyl]-acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-
benzodiazepin-6-on

9-chlor-5,11-dihydro-11-[[2-[(dimethylamino)methyl]-1-
piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-
15 6-on

9-chlor-5,11-dihydro-11-[[2-[(1-pyrrolidinyl)methyl]-
1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodi-
azepin-6-on

20 9-chlor-5,11-dihydro-11-[[2-[(4-morpholinyl)methyl]-
1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodi-
azepin-6-on

25 9-chlor-11-[[3-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]-
acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodi-
azepin-6-on

9-chlor-5,11-dihydro-11-[[2-[(ethylmethylamino)methyl]-
30 hexahydro-1H-azepin-1-yl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b]-
[1,4]benzodiazepin-6-on

5,11-dihydro-9-methyl-11-[[2-[(propylmethylamino)-
methyl]-hexahydro-1H-azepin-1-yl]acetyl]-6H-pyrido-
35 [2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

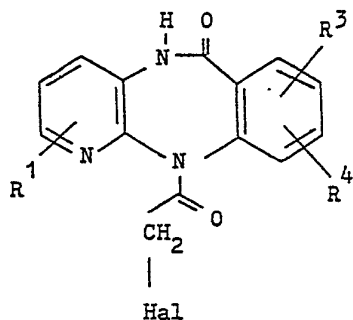
6

5,11-dihydro-9-methyl-11-[[2-[[methyl-(1-methylethyl)-amino]methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on

5 Ifølge opfindelsen tilvejebringer man de nye basisk substituerede kondenserede diazepinoner med den almene formel (I) ved en fremgangsmåde, der er ejendommelig ved, at man

10 a) lader en halogenacylforbindelse med den almene formel (II)

15



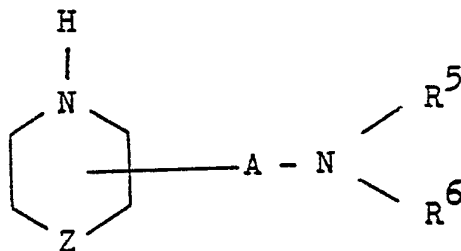
(II)

20

hvor

25 R^1 , R^3 og R^4 er som ovenfor defineret, og Hal betegner chlor, brom eller iod, reagere med en sekundær amin med den almene formel (III)

30

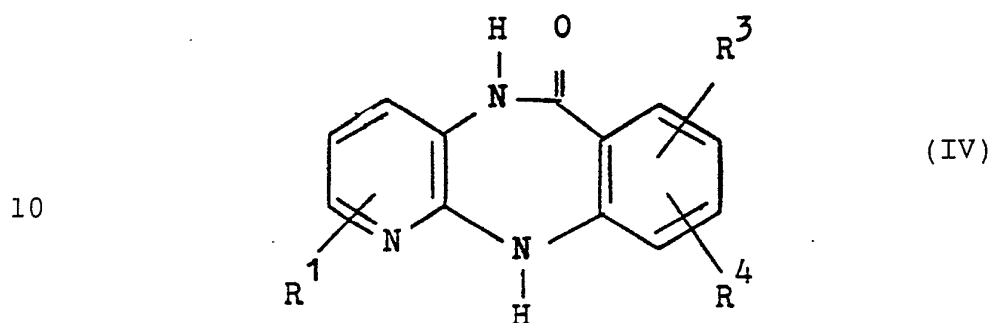


(III)

35 hvori R^5 , R^6 , A og Z er som ovenfor defineret, i et inert opløsningsmiddel ved temperaturer mellem -10°C og opløsningsmidlets kogepunkt, enten under tilstede-

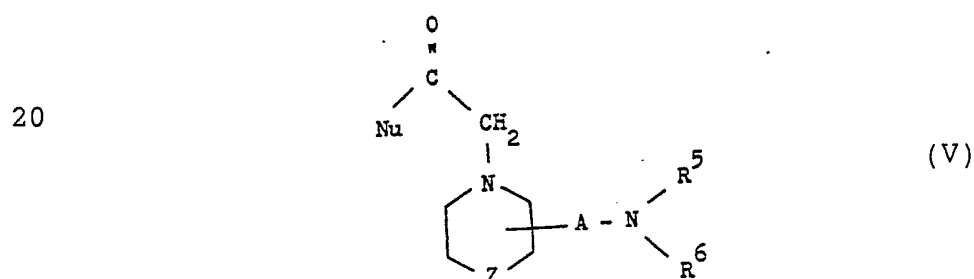
værelse af mindst ét yderligere mol af den sekundære amin med den almene formel (III), eller en hjælpebase, eller

b) acylerer en substitueret pyrido[2,3-b][1,4]-
5 benzodiazepin-6-on med den almene formel (IV)



hvor

R¹, R³ og R⁴ er som ovenfor defineret, med et car-
15 boxylsyrederivat med den almene formel (V)



25

hvor

R⁵, R⁶, A og Z er som ovenfor defineret, og Nu be-
tegner en nucleofob gruppe, henholdsvis en fra-
spaltelig gruppe, i et inert opløsningsmiddel ved tem-
30 peraturer mellem -25°C og 130°C, hvorefter man om ønsket omdanner således tilvejebragte frie baser med den almene formel (I) til deres salte med uorganiske eller organiske syrer, eller om nødvendigt omdanner tilvejebragte salte til tilsvarende frie baser, og om ønsket
35 omdanner disse til andre salte med uorganiske eller organiske syrer.

Ved fremgangsmådetrin a) foregår amineringen i et inert opløsningsmiddel ved temperaturer mellem -10°C og opløsningsmidlets kogepunkt, fortrinsvis enten med i det mindste 2 mol sekundær amin med den almene formel (III) eller med 1-2 mol af en sekundær amin med den almene formel (III) og en hjælpebase. Som opløsningsmidler kan man eksempelvis nævne chlorerede carbonhydrider som methylenchlorid, chloroform eller dichlorethan; åbenkædede eller cykliske ethere som diethylether, tetrahydrofuran eller dioxan; aromatiske carbonhydrider som benzen, toluen, chlorbenzen eller pyridin; alkoholer som ethanol eller isopropanol; ketoner som acetone; acetonitril, dimethylformamid eller 1,3-dimethyl-2-imidazolidinon. Som hjælpebaser kan nævnes tertiære organiske baser som triethylamin, N-methylpiperidin, diethylanilin, pyridin og 4-(dimethylamino)pyridin eller uorganiske baser såsom alkalimetall- eller jordalkalimetallcarbonater eller -hydrogencarbonater, -hydroxider eller -oxider. Man kan eventuelt fremskynde reaktionen ved tilsætning af alkalimetalliodider. Reaktions tiden er alt efter mængde og art af den anvendte amin med den almene formel (III) mellem 15 min. og 80 timer.

Ved fremgangsmådetrin b) foregår reaktionen mellem forbindelser med den almene formel (IV) og syrederivater med den almene formel (V) på kendt måde. Den fraspaltelige gruppe Nu er en gruppe, der sammen med den carbonylgruppe, den er bundet til, danner et reaktivt carboxylsyrederivat. Som reaktive carboxylsyrederivater kan man f.eks. nævne syrehalogenider, -estere, -anhydrider eller blandede anhydrider, der kan dannes ud fra salte af de tilsvarende syrer ($\text{Nu}=\text{OH}$) og syrechlorider som phosphoroxidchlorid, diphosphorsyretrichlorid eller chlormyresyreestere eller de ved reaktion mellem forbindelser med den almene formel (V) ($\text{Nu}=\text{OH}$) og N-alkyl-2-halogenpyridiniumsalte dannede N-alkyl-2-acyloxy pyridiniumsalte.

Man gennemfører foretrukket reaktionen med blandede anhydrider af stærke mineralsyrer, især dichlorphosphorsyre. Reaktionen kan eventuelt gennemføres under tilstedeværelse af et syrebindende middel (en
5 protonacceptor). Som egnede protonacceptorer kan man nævne alkalimetallcarbonater eller -hydrogencarbonater som natriumcarbonat eller kaliumhydrogencarbonat; tertiære organiske aminer som pyridin, triethylamin, ethyldiisopropylamin, 4-(dimethylamino)pyridin eller
10 natriumhydrid. Reaktionen foregår i et temperatur-område mellem -25°C og 130°C i et inert opløsningsmiddel. Som inerte opløsningsmidler kan man eksempelvis nævne chlorerede alifatiske carbonhydrider som methylenchlorid, 1,2-dichlorethan; åbenkædede eller cy-
15 cliske ethere som diethylether, tetrahydrofuran eller 1,4-dioxan; aromatiske carbonhydrider som benzen, toluen, xylene, o-dichlorbenzen; polære aprotiske opløsningsmidler som acetonitril, dimethylformamid eller hexamethylphosphorsyretriamid; eller blandinger deraf.
20 Reaktionstiden er alt efter mængde og art af det anvendte acyleringsmiddel med den almene formel V mellem 15 min. og 80 timer. Det er ikke nødvendigt at fremstille forbindelserne med den almene formel V på ren form, det kan på bekendt måde benyttes i reaktions-
25 blandingen in situ.

De således tilvejebragte baser med den almene formel (I) kan derefter omdannes til deres syreadditionssalte, eller tilvejebragte syreadditionssalte kan omdannes til de frie baser eller til andre farmakolo-
30 gisk acceptable syreadditionssalte.

De basisk substituerede kondenserede 6H-pyrido-[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-oner med den almene formel (I) ifølge opfindelsen indeholder op til 2 uafhængige chirale elementer, deriblandt et asymmetrisk carbon-
35 atom i sidekæden. Det acylerede tredobbelte ringsystem kan betragtes som det andet chirale element, der kan

optræde i to spejlbilledeformer. Det afhænger af den tredobbelte ring, om energibarrieren for en inversion ved dette chirale centrum er så høj, at de enkelte isomerer er stabile ved stuetemperatur og kan isoleres.

5 Det har vist sig, at ved forbindelser med den almene formel (I), der er usubstituerede i 4-, 7- og 10 stillingen, er den nødvendige aktiveringsenergi så formindsket, at man ikke kan påvise diastereomerer ved stuetemperatur eller præparativt isolere dem.

10 De aminoacylerede kondenserede diazepinoner med den almene formel (I) ifølge opfindelsen indeholder altså som regel to chirale centre, hvoraf det ene ved stuetemperatur under visse omstændigheder ikke er konfigurationsstabilt. Disse forbindelser kan derfor op-
15 træde i to diastereomere eller hver for sig som enantiomere (+)- og (-)-former. Opfindelsen omfatter de enkelte isomerer såvel som deres blandinger. Man kan adskille de enkelte diastereomerer på grund af deres forskellige fysiske-kemiske egenskaber, f.eks. ved fraktioneret omkrystallisation fra egnede opløsningsmidler ved
20 højtrykssvæskechromatografi, søjlechromatografi eller ved gaschromatografi.

Man kan spalte eventuelle racemiske blandinger af forbindelserne med den almene formel (I) ved kendt
25 teknik, f.eks. under anvendelse af en optisk aktiv syre som (+)- eller (-)-vinsyre, eller et derivat deraf som (+)- eller (-)-diacetylvinsyre, (+)- eller (-)-monomethyltartrat eller (+)-kamfersulfonsyre.

Ved en meget anvendt fremgangsmåde til adskil-
30 lelse af isomerer lader man en racemisk blanding af en forbindelse med den almene formel (I) reagere med en af de ovenfor angivne optisk aktive syrer i ækvimolære mængder i et opløsningsmiddel, og man skiller de tilvejebragte krystallinske diastereomere salte, idet man
35 benytter deres forskellige opløselighed. Denne reaktion kan udføres alt efter opløsningsmidlets art, sålænge

dette udviser en tilstrækkelig forskel i saltenes opløselighed. Man anvender fortrinsvis methanol, ethanol eller blandinger deraf, f.eks. i rumfangsforholdet 50:50. Derefter opløser man hver af de diastereomere 5 salte i vand, neutraliserer med en base som natriumcarbonat eller kaliumcarbonat, hvorved man opnår de tilsvarende frie forbindelser i (+)- eller (-)-formen.

Man opnår også kun én enantiomer, henholdvis en blanding af to optisk aktive diastereomere forbindelser 10 med den almene formel (I), når man gennemfører de ovenfor beskrevne synteser med kun den ene enantiomer med den almene formel (III), henholdsvis (V).

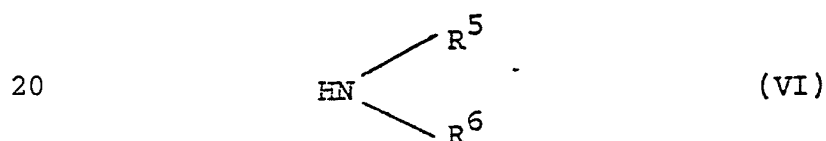
Til fremstilling af halogenacylforbindelser med den almene formel (II) lader man udgangsforbindelser 15 med den almene formel (IV) reagere med forbindelser med den almene formel $\text{Hal-CH}_2\text{CO-Hal'}$ (VII) eller $[\text{Hal-CH}_2\text{-CO}]_2\text{O}$ (VIII), hvori Hal' har en af betydningerne af Hal, og Hal er som ovenfor defineret. Denne acylering kan gennemføres uden opløsningsmiddel eller 20 fortrinsvis i et inert opløsningsmiddel ved stuetemperatur eller forhøjet temperatur, højst ved opløsningsmidlet kogepunkt, eventuelt under tilstedeværelse af en hjælpebase og/eller en acyleringskatalysator. Syrehalogenider med den almene formel (VII) er mere foretrukne 25 end syreanhydrider med den almene formel (VIII). Blandt syrehalogenider med den almene formel (VII) er chloracetylchlorid foretrukket, blandt syreanhydrider med den almene formel (VIII) er chloreddikesyreanhydrid foretrukket. Som opløsningsmidler kan man nævne aromatiske 30 carbonhydrider som toluen, xylen eller chlorbenzen; åbenkædede eller cycliske ethere som diisopropylether eller dioxan; chlorerede carbonhydrider som dichlorethan, andre opløsningsmidler som pyridin, acetonitril eller dimethylformamid.

35 Som hjælpebaser kan man f.eks. nævne tertiære organiske baser som triethylamin og ethyldiisopropyla-

min eller pyridin; eller uorganiske baser som vandfrie alkalimetall- eller jordalkalimetallcarbonater eller -hydrogencarbonater eller jordalkalimetalloxider. Som acyleringskatalysatorer kan man f.eks. nævne imidazol, 5 pyridin eller 4-dimethylaminopyridin.

Hvis Hal i en forbindelse med den almene formel (II) betegner chlor, så kan dette ved reaktion med natriumiodid i acetone eller ethanol let ombyttes med det mere reaktionsdygtige iod.

10 Udgangsforbindelser med den almene formel (III), hvori Z betegner en methylen-gruppe og R^5 , R^6 og A er som ovenfor defineret, er kendt eller kan fremstilles analogt ved kendte fremgangsmåder. Man kan f.eks. til-
15 vejbringe sådanne forbindelser med den almene formel (III), hvori A betegner en methylen-gruppe, ved reaktion mellem 2- eller 3-(chlormethyl)pyridin,hydrochlorid og en sekundær amin med den almene formel (VI)



hvori R^5 og R^6 er som ovenfor defineret (i analogi med A. Fischer, et al, Can. J. Chem. 56, 3059-3067 [1967])
25 og en påfølgende katalytisk hydrering af den tilvejebragte tertiære picolylamin, f.eks. i ethanol-salt-sur-opløsning og under anvendelse af platin(IV)-oxid som katalysator (se også F.F. Blick et al, J. Org. Chemistry 26, 3258 [1961]) eller i iseddikesyre under til-
30 stede-værelse af platin-(IV)-oxid (se også W.F. Minor et al, J. Med. Pharm. Chem. 5, 96, 105ff [1962] og A.H. Sommers et al, J. Amer. Chem. Soc., 75, 57, 58ff. [1953]).

Analogt til T. Sone et al., Chem. Pharm. Bull. 35 (Tokyo) 21, 2331 [1973] kan de under den almene formel (III) hørende 2-substituerede hexahydro-1H-azepiner,

hvor Z er en ethylengruppe, A er en methylen­gruppe, og R^5 og R^6 er som ovenfor defineret, tilvejebringes ved reduktion af tilsvarende hexahydro-1H-azepin-2-carboxylsyreamider med lithiumaluminiumhydrid (se endvidere
5 H.T. Nagasawa et al., B. Med. Chem. 14, 501 [1971]).

De under den almene formel (III) hørende 3-[(dialkylamino)methyl]piperidiner lader sig også fremstille ud fra tilsvarende nikotinsyreamider ifølge V.M. Mićović et al, J. Org. Chem. 18, 1196 [1953], henholds-
10 vis F. Haglid et al, Acta. Chem. Scand., 17, 1741 [1963].

3-[(Dialkylamino)methyl]hexahydro-1-azepiner med formel (III), hvor Z er en 1,2-ethylengruppe kan analogt til fremstilling af 3-[(dialkylamino)methyl]pyr-
15 rolidiner ud fra 1-benzyl-2,3-dihydro-5(4H)-oxo-1H-pyrrol-3-carboxylsyre (Yao-Hue Wu og R.F. Feldkamp, J. Org. Chem., 26, 1519 [1961]) tilvejebringes ved reaktion af den tilsvarende udgangsforbindelse med thionylchlorid og herefter en amin med den almene formel
20 (VI) og en påfølgende reduktion med lithiumaluminiumchlorid samt hydrogenolytisk fjernelse af benzylgruppen.

Udgangsforbindelser med den almene formel (IV) er kendt eller kan fremstilles i analogi med i
25 DE-B-3 127 849.3 og DE-B-1 179 943 nævnte fremgangsmåder.

Udgangsforbindelserne med den almene formel (IV), hvor Nu betegner en alkoxygruppe, tilvejebringer man ved reaktion mellem diaminer med den almene formel
30 (III) og halogeneddikesyreestere, eventuelt under anvendelse af yderligere hjælpebaser, f.eks. triethylamin, eller katalysatorer, f.eks. Triton B. Ved forsæbning af den tilvejebragte ester, f.eks. med barytlud, tilvejebringer man de under den almene formel (V) hø-
35 rende carboxylsyrer, der kan benyttes til fremstilling af derivater med andre nucleofobe grupper.

Opfindelsen angår yderligere lægemidler, der indeholder én eller flere substituerede 6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-oner med den almene formel (I), samt en eller flere bærere og/eller fortyndingsmidler.

5 Forbindelserne med den almene formel (I) kan til dette formål ved kendt teknik indarbejdes i sædvanlige farmaceutiske præparater, f.eks. i opløsninger, stikpiller, tabletter, dragéer, kapsler eller teer. Den daglige dosis ligger almindeligvis mellem 0,02-5
10 mg/kg, fortrinsvis 0,02-2,5 mg/kg, især 0,05-1,0 mg/kg kropsvægt, der eventuelt kan indgives som flere, fortrinsvis 1-3 doseringer, til opnåelse af den ønskede effekt.

De basisk substituerede kondenserede diazepino-
15 ner med den almene formel (I) og deres syreadditionssalte har værdifulde egenskaber: Især har de en gunstig virkning på hjertefrekvensen, og de er på grund af manglende mavesyresekretionhæmmende, salivahæmmende og mydriatisk virkning egnede som vagale regulatorer til
20 behandling af bradycardier og bradyarrhythmier hos mennesker og også hos dyr, hvorfor opfindelsen også angår forbindelser med formel (I) til anvendelse ved behandling af bradycardi og bradyarrhythmi. Nogle af forbindelserne viser også spasmolytiske egenskaber på de pe-
25 rifere organer, især colon og blære.

Et gunstigt forhold mellem på den ene side de tachycarde virkninger og på den anden side på de ved lægemidler med anticholinerg virkning optrædende uønskede effekter på pupilstørrelsen og udskillelse af tårer, spytt og mavesyre er meget vigtig for den terapeutiske anvendelse af substanserne. De følgende forsøg
30 viser at forbindelserne ifølge opfindelsen i denne henseende udviser overraskende gode relationer.

A. Undersøgelser over funktionel selektivitet med henblik på den antimuscarine virkning.

Forbindelser med antimuscarine egenskaber inhiberer virkningerne af udefra tilførte agonister eller af acetylcholin, der frigøres fra cholinerge nerveender. I det følgende beskrives fremgangsmåder, der er egnet til undersøgelser af cardioselektive antimuscarinica.

10 "In vitro" organpræparationer.

Man bestemte dissociationskonstanter (K_B -værdier) "in vitro" på ileum og på spontant bankende marsvineforkamre. Man udtog ileum og inkuberede i et organbad i Krebs-Henseleit-opløsning. Man frembragte 15 kontraktioner ved hjælp af stigende koncentrationer af methacholin (M) til optagelse af en fuldstændig koncentrationsvirkningskurve. Derefter udvaskede man M, tilsatte prøveforbindelsen og lod den være i kontakt i 30 min., hvorefter man igen optog en koncentrations- 20 virkningskurve ved hjælp af M.

Ud fra dosisforholdet (DR), dvs. størrelsen af forskydningen af koncentrations-virkningskurven, beregnede man dissociationskonstanten efter Arulakshana og Schild (Brit. J. Pharmacol. 14, 48 1959).

25 M reducerede koncentrationsafhængigt hjertefrekvensen på isolerede spontant bankende højre forkamre. Under tilsætning af et antimuscarinicum kunne man igen ophæve denne virkning. Man bestemte dissociationskonstanter for de muscarine receptorer i forkamre på 30 samme måde som ovenfor beskrevet. Sammenligning af dissociationskonstanterne for de to væv tillod identifikation af cardioselektive forbindelser. Resultaterne er givet i tabel IV.

"In vivo" metoder.

Målet for de anvendte metoder var at bekræfte selektiviteten af den antimuscarine virkning. De substanser, der blev udvalgt baseret på "in vitro" undersøgelser, blev undersøgt med henblik på deres

1. Tachycarde virkning på vågne hunde,
2. M_1/M_2 -selektivitet på rotter og
3. Spytskretionshæmmende virkning på rotter.

10

1. Stigende virkning på hjertefrekvensen hos vågne hunde.

Man indgav enten substanserne ved intravenøs indsprøjtning eller oralt og målte hjertefrekvensen ved hjælp af en tachygraf. Efter en vis kontroltid indgav man stigende doser af prøveforbindelsen for at forhøje hjertefrekvensen. Hver gang indgav man den næste dosis, når virkningen af den forrige ikke kunne måles mere. Den dosis af en forbindelse, der førte til en

forhøjelse på 50 slag/min. (ED_{50}), blev optegnet grafisk. Alle prøveforbindelser blev afprøvet på 3-5 hunde. Resultaterne ses i tabel II.

2. M_1/M_2 -selektivitet hos rotter.

Den anvendte metode er beskrevet af Hammer og Giachetti (Life Science, 31, 2991-1998 (1982)). 5 min. efter en intravenøs injektion af stigende doser af prøveforbindelsen stimulerede man enten højre vagus (frekvens: 25 Hz; pulsbredde: 2ms; varighed: 30s; volt: supramaksimal) eller man injicerede 0,3 mg/kg MCN-A-343 i THOM-rotter af hankøn. Man bestemte den ved vagusstimulationen fremkaldte bradykardi og den ved indgivelse af MCN-A-343 forårsagende blodtryksforhøjelse. Den dosis af prøveforbindelserne, der enten formindske

de den vagale bradykardi (M_2) eller blodtrykforhøjelsen (M_1) med 50%, blev afbildet grafisk. Resultaterne ses i

tabel III.

3. Spyttsekretionshæmmende virkning hos rotter.

Ifølge Lavy og Mulder (Arch. int. Pharmacodyn.,
5 178, 437-445 (1969) indgav man til med 1,2 g/kg urethan
bedøvede THOM-rotter af hankøn stigende doser af prøve-
forbindelsen i.v.. Man udløste spyttsekretionen ved s.c.
indgivelse af 2 mg/kg pilocarpin. Man bortsugede spyt-
tet med trækpapir og bestemte hver 5. min. det hertil
10 benyttede areal planimetrisk. Den dosis af prøveforbin-
delsen, der formindskede spyttvolumen med 50%, blev af-
bildet grafisk. Resultaterne ses i tabel III.

B. Bindingsstudier ved muscarine receptorer.

15

1.) In vitro: Bestemmelse af IC_{50} -værdier.

Organerne blev leveret af Sprague-Dawley-rotter
af hankøn med 180-220 g kropsvægt. Efter udtagning af
hjertet, submandibularis og storhjernebarken fortog man
20 alle yderligere skridt i iskold Hepes-HCl-puffer (pH
7,4; 100 m molær NaCl, 10 m molær $MgCl_2$). Hjertet blev
skåret i små stykker og alle organer blev derefter ho-
mogeniserede i en blender.

Til bindingsprøverne fortyndede man organhomoge-
25 naterne på følgende måde:

Hele hjertet	1:400
Storhjernebark	1:3000
Submandibularis	1:400

30

Inkubationen af organhomogenaterne blev foreta-
get med en bestemt koncentration af radioligander og en
koncentrationsrække af de ikke radioaktive prøveforbin-
delser i små Eppendorf-centrifugerør ved 30°C. Inkuba-
35 tionstiden var 45 min.. Man benyttede som radioligand
0,3 n molær 3N -N-methylscopolamin (3H -NMS). Man afslut-

tede inkubationen ved tilsætning af iskold puffer og påfølgende vakuumfiltrering. Man skyllede filtreret med kold puffer og bestemte dets radioaktivitet. Denne er summen af specifik og ikke specifik binding af ^3H -NMS.

5 Man definerede andelen af ikke specifik binding som den radioaktivitet, der bindes under tilstedeværelse af 1 μ molær chinuclidinylbenzilat. Man foretog altid firedobbelte bestemmelser. IC_{50} -værdien af de ikke-mærkede prøveforbindelser blev bestemt grafisk. Den repræsenterer den koncentration af prøveforbindelsen, hvorved den

10 specifikke binding af ^3H -NMS til de muscarine receptorer i de forskellige organer hæmmes 50%. Resultaterne ses i tabel I.

15 2.) In vivo: Bestemmelse af ID_{50} -værdier.

Til disse eksperimenter benyttede man rotter af hunkøn med en kropsvægt på ca. 200 g. Før begyndelsen af forsøget bedøvede man dyrene med en dosis på 1,25 g/kg urethan. Dyrene fik hver den planlagte dosis af

20 prøveforbindelsen ved i.v. injektion. Efter 15 min. forløb indgav man på samme måde 113 ng/kg ^3H -N-methylscopolamin (^3H -NMS). Efter yderligere 15 min. aflivede man dyrene og udtog hjerte, bronkier og tårekirtlerne. Disse organer blev opløst i Soluene R,

25 og man bestemte radioaktiviteten. Denne måleværdi blev betragtet som totalbinding. Andelen for ikke specifik binding blev defineret som den radioaktivitet, der ikke kunne fortrænges ved indgivelse af 2 mg/kg atropin. Ud fra disse forsøg kunne man for de enkelte organer opnå

30 ID_{50} -værdier. ID_{50} -værdierne er doser af prøveforbindelserne, der hæmmer 50% af den specifikke binding af ^3H -NMS til de muscarine receptorer i de pågældende organer. Resultaterne ses i tabel V.

Efter ovenstående anvisninger undersøgte man som

35 eksempel følgende forbindelser:

19

A = 9-chlor-11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidiny]acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on (forbindelse fra Eksempel 2),

5

B = 11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidiny]acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on (forbindelse fra Eksempel 3),

10 C = 8-chlor-11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidiny]acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on (forbindelse nævnt i Eksempel 4), og

15 D = 11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidiny]acetyl]-5,11-dihydro-9-methyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on (forbindelse nævnt i Eksempel 4)

20 og til sammenligning

X = 11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidiny]acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on

25 (se US-patentskrift nr. 4 550 107).

Y = 5,11-dihydro-11-[(4-methyl-1-piperaziny]-acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on (pirensepin, se US-patentskrift nr. 3 660 380)

30

og

Z = atropin.

35

20

Tabel I

Receptorbindingsafprøvning, in vitro, idet styrken af forbindelse X sættes til 1.

5	Forbi- delse	Receptorbindingsassay IC ₅₀ [nml ¹]			Styrke (X=1)	Forhold IC ₅₀ submandibu- laris/ IC ₅₀ hjerte
		Cortex	Hjerte	Submandi- bularis		
	A	500	50	1500	3	30
10	B	500	30	1000	5	33
	C	1500	100	4000	1,5	40
	D	1000	70	2000	2	29
	X	3000	150	5000	1	33
	Y	100	1500	200	0,1	0,13
15	Z	2	4	4	75	1

Tabel II

Stigende virkning på hjertefrekvensen hos vågne hunde:

20 Resultater:

25	Forbindelse	Tachycardi (hund)		Forhold ED ₅₀ p.o./ED ₅₀ i.v.
		ED ₅₀ [µg/kg] Intravenøs	oral	
	A	170	380	2,2
	X	120	1750	15

Tabel III

In-vivo M_1/M_2 selektivitet, M_3/M_2 selektivitet og spytskretionshæmmende virkning hos rotter.

For- bindelse	M_2 -aktivitet (rotter) ED50 [$\mu\text{g}/\text{kg}$] i.v.	M_1 -aktivitet (rotter) ED50 [$\mu\text{g}/\text{kg}$] i.v.	M_3 -aktivitet Spytskretions- hæmming (rotter) ED50 [$\mu\text{g}/\text{kg}$] i.v.	Forhold ED50 M_1 ED50 M_2	Forhold ED50 M_3 ED50 M_2
A	77	1476	7568	19,2	98,3
B	29	615	3460	21,2	119,3
C	346	1581	>> 4560	4,6	>> 13,2
D	60	512	4257	8,5	71,0
X	160	988	4215	6,2	26,3
Y	883	40	84	0,05	0,1
Z	4	16	9	4	2,3

Tabel IV

Dissociationskonstanter (K_B -værdier) for ileum og spontant bankende marsvineforkamre samt deraf afledt styrke i forhold til forbindelse X.

	For- bin- delse	K_B [mol/l]		Forhold $\frac{K_B \text{ Ileum}}{K_B \text{ hjerte}}$	Styrke (X = 1)
		hjerte	Ileum		
10	A	$1,48 \times 10^{-8}$	$5,13 \times 10^{-7}$	34,7	7,1
	B	$4,90 \times 10^{-9}$	$8,32 \times 10^{-8}$	17,0	21,4
	C	$1,17 \times 10^{-8}$	$7,24 \times 10^{-7}$	61,9	9,0
	D	$9,77 \times 10^{-9}$	$3,98 \times 10^{-7}$	40,7	10,7
	X	$1,05 \times 10^{-7}$	$6,17 \times 10^{-7}$	5,9	1
15	Y	$2,40 \times 10^{-7}$	$1,55 \times 10^{-7}$	0,6	0,4
	Z	$1,41 \times 10^{-9}$	$8,13 \times 10^{-10}$	0,6	74,5

Tabel V

Receptorbindingsassays in-vivo:

Forbindelse	Hjerte		ID ₅₀ [mg/kg]		Tåre- kirtler	Forhold	Forhold
	Atrium	Ventrikel	Bronkier			ID ₅₀ tårekirtler	ID ₅₀ ventrikel
A	0,6	0,3	8,0	30,0	50	100	
X	1,0	0,6	15,0	30,0	30	50	
Y	5,0	1,0	10,0	10,0	2	10	
Z	0,08	0,03	0,1	0,2	2,5	7	

Resultaterne i tabel I ovenfor viser, at forbindelserne A-D skelner mellem muscarine receptorer fra forskellige væv, i modsætning til forbindelserne X og Y
5 viser de en foretrukket affinitet for muscarine receptorer fra hjertet.

Forholdet IC_{50} (submandibularis)/ IC_{50} (hjerte) er af speciel interesse ved vurdering af cardioselektive antimuscarinica, idet dette forhold tillader en for-
10 udvurdering af spyttinhibitionen i det terapeutiske dosisområde, der er fælles for kendte antimuscarinica. Af tabel I ses, at forbindelserne A-D in vitro i forhold til forbindelse X ved en sammenlignelig selektivitet viser en tydelig højere selektivitet til muscarine re-
15 ceptorer fra hjertet.

For medikamenter til oral indgivelse er en pålidelig absorption af medikamentet efter den orale indgivelse en absolut nødvendighed. Data fra ovenstående tabel II viser klart, at forbindelser med formel I resor-
20 beres udmærket efter oral indgivelse, idet virkningen efter en sådan indgivelse er næsten lige så god som efter intravenøs indgivelse. Forholdet $ED_{50}(p.o.)/ED_{50}(i.v.)$ er således 7 gange bedre for forbindelse A end for den cardioselektive forbindelse X.

25 Data i tabel III viser, overensstemmende med receptorbindingsdata, at forbindelserne A-D også in vivo selektivt påvirker hjertefrekvensen i et dosisområde, der ligger langt fra det dosisområde, hvor spyttudskillelsen påvirkes.

30 Idet M_2 betegner M_2 -aktivitet på muscarine receptorer fra hjertet, og M_3 betegner spyttsekretionspåvirkende M_3 -aktivitet, ses det, at forbindelserne A-D i forhold til sammenligningsforbindelsen X har et meget gunstigere forhold $ED_{50}(M_3)/ED_{50}(M_2)$, og at forbindel-
35 serne A, B og D har et fordelagtigere forhold M_1/M_2 end forbindelsen X. Endvidere er forbindelserne A-D ved in

vivo-forsøgene tydeligt mere selektive end sammenligningsforbindelserne.

Tabel IV tyder på, at forbindelserne A-D ved funktionelle in-vitro-afprøvninger er overordentlig selektive, hvad angår deres virkning på hjertefrekvensen. Forbindelserne A-D er forbindelse X overlegne med hensyn til evnen til at skelne mellem receptorer fra hjerte- og glatmuskulatur, og de opviser en tydeligt bedre bindingsstyrke til receptorer fra hjertet.

10 Tabel V viser, at forbindelser med formel I, repræsenteret ved forbindelse A, også under in vivo-betingelser fortrinsvis binder til muscarine receptorer fra hjertet. Både styrken og selektiviteten af de omhandlede forbindelser er mere end fordoblet i forhold 15 til hvad kendes fra sammenligningsforbindelsen X.

Forbindelserne ifølge opfindelsen er derudover godt forligelige, man kan selv ved de højeste indgivne doser ved farmakologiske undersøgelser ikke påvise nogen toksiske bivirkninger.

20 Følgende eksempler skal nærmere belyse opfindelsen:

"Smp." betyder "smeltepunkt", "s" betyder "sønderdeling". For alle forbindelser foreligger tilfredsstillende elementæranalyser, IR-, UV-, $^1\text{H-NMR}$ -, og ofte og 25 så massespektre.

Fremstilling af udgangsmaterialer.

Eksempel A

30 2-Chlor-11-(chloracetyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on.

Man suspenderede 9,08 g (0,04 mol) 5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-1-oxid (CRC Compagnia di Ricerca Chimica S.p.A., S. Giovanni al 35 Natisone, DE-A-3 208 656) i 150 ml vandfrit acetonitril og opvarmede blandingen efter tilsætning af 42,6 g

(0,37 mol) chloracetylchlorid i 2 timer til en temperatur på 76°C. Derefter kølede man til 0°C, frafiltrerede det opståede bundfald efter 2 timers henstand ved denne temperatur og vaskede det med 15 ml kold acetonitril. Man inddampede moderluden under vakuum, udrev den olieagtige remanens grundigt med en blanding af 20 ml acetonitril og 50 ml vand, frafiltrerede det krystallinske bundfald og vaskede det med 100 ml vand. Begge fraktioner blev slået sammen og tørret ved 40°C under vakuum.

Udbytte: 11,64 g (90 af det teoretiske).

Med henblik på rensning omkrystalliserede man fra ethanol. Farveløse krystaller med smp. 235-238°C (s).

15

Eksempel B

9-Chlor-11-(chloracetyl-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]-benzodiazepin-6-on.

Til en kogende blanding af 81,7 g (0,333 mol) 9-chlor-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, 1660 ml vandfri dioxan og 75 ml (0,536 mol) triethylamin dryppede man i løbet af 30 min. 40 ml (0,529 mol) chloracetylchlorid og holdt blandingen under tilbagesvaling og omrøring i 4 timer. Man filtrerede den endnu varme blanding, vaskede bundfaldet på filteret grundigt med iskoldt vand og forenede vaskevandet med produktet, som man havde tilvejebragt ved inddampning af det dioxanholdige filtrat og udrivning af remanensen med vand. Efter tørring i vakuum omkrystalliserede man fra dimethylformamid. Farveløse krystaller med smp. 228-230°C.

Udbytte: 96 g (89% af det teoretiske).

På lignende måde tilvejebragte man:

11-(chloracetyl)-5,11-dihydro-2-methyl-6H-pyrido[2,3-b]-
[1,4]benzodiazepin-6-on, smp. 202-204°C (s) (fra
xylene),

5 8-chlor-11-(chloracetyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b]-
[1,4]benzodiazepin-6-on, smp. 211-212°C (s) (fra
ethanol),

11-(chloracetyl)-5,11-dihydro-8-methyl-6H-pyrido[2,3-
10 b][1,4]benzodiazepin-6-on, smp. 233-235°C (fra ethoxy-
ethanol),

11-(chloracetyl)-5,11-dihydro-2,10-dimethyl-6H-pyrido-
[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, smp. 230-232°C (s),
15 (fra isopropanol),

11-(chloracetyl)-5,11-dihydro-10-methyl-6H-pyrido-
[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, smp. 219-220°C
(fra acetonitril),

20

11-(chloracetyl)-5,11-dihydro-2,8-dimethyl-6H-pyrido-
[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on,

11-(chloracetyl)-2,9-dichlor-5,11-dihydro-6H-pyrido-
25 [2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on,

11-(chloracetyl)-5,11-dihydro-8,9-dimethyl-6H-pyrido-
[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on,

30 11-(chloracetyl)-5,11-dihydro-8-ethyl-6H-pyrido[2,3-b]-
[1,4]benzodiazepin-6-on, smp. 200-201°C,

11-(chloracetyl)-5,11-dihydro-9-methyl-6H-pyrido-
[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, smp. 205°C (s),

35

28

8-brom-11-(chloracetyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b]-
[1,4]benzodiazepin-6-on, smp. 222°C (s), .

9-brom-11-(chloracetyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b]-
5 [1,4]benzodiazepin-6-on,

11-(chloracetyl)-5,11-dihydro-7-fluor-6H-pyrido[2,3-
b][1,4]benzodiazepin-6-on,

10 11-(chloracetyl)-5,11-dihydro-8-fluor-6H-pyrido[2,3-b]-
[1,4]benzodiazepin-6-on, og

11-(chloracetyl)-5,11-dihydro-9-fluor-6H-pyrido[2,3-]-
[1,4]benzodiazepin-6-on.

15

Eksempel C

2-[(Dipropylamino)methyl]piperidin. .

Man kogte en blanding af 170,1 g (1,0 mol) 2-
(chlormethyl)piperidin,hydrochlorid (M. Rink og H.G.
20 Liem, Arch. Pharm. 292, 165-169 (1959)), 506 g (5,0
mol) dipropylamin og 1,7 l dichlormethan i 3 timer un-
der tilbagesvaling, hvorefter man inddampede under va-
kuum og gjorde blandingen alkalisk med kalilud under
ydre køling med is. Man ekstraherede grundigt med t-
25 butyl-methylester, vaskede de samlede ekstrakter to
gange, hver gang med 100 ml vand, tørrede over natrium-
sulfat og fjernede opløsningsmidlet ved destillation
under vakuum. Man destillerede remanensen under vand-
sugepumpevakuum.

30 Farveløs olie med kp 12 mm Hg 108-114°C.
Udbytte: 108,6 g (55% af det teoretiske).

Eksempel D

9-Chlor-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiaze-
35 pin-6-on.

Til en opløsning af 144 g (1,12 mol) 2-chlor-3-
pyridinamin i 432 ml vandfri dimethylsulfoxid satte man

139,0 g (1,24 mol) kalium-t-butanolat og holdt blandingen under omrøring ved en temperatur på 40°C i 10 min.. Til den opståede mørke opløsning dryppede man i løbet af 10 min. en opløsning af 207,0 g (1,12 mol) 2-amino-4-chlorbenzosyremethylester i 250 ml dimethylsulfoxid, og holdt blandingen under opvarmning til 50°C i yderligere 30 min.. Man lod køle af, tilsatte under omrøring 1 l isvand og indstillede pH på 4 ved hjælp af 20% vandig saltsyre. Man bortsugede de opståede krystaller, suspendede dem i 1 l 1% vandig ammoniak og filtrerede igen. Efter tørring i tørreskab under en luftstrøm: Farveløse krystaller med smp. 189-192°C, der uden yderligere rensning blev benyttet senere. R_F 0,8 (Macherey-Nagel, Polygram SIL G/UV₂₅₄, overtrukne plastark til TLC, elueringsmiddel: eddikesyreethylester/dichlormethan 1:1 v/v). Udbytte: 253 g (80% af det teoretiske).

Man suspendede 178,4 g (0,986 mol) af det tilvejebragte 2-amino-4-chlor-N-(2-chlor-3-pyridinyl)-benzamid i 436 ml vandfri 1,2,4-trichlorbenzen og opvarmede blandingen under omrøring, først 8 timer til 220°C og derefter 8 timer til 250°C. Efter afkøling frafiltrerede man de udfældede krystaller, og vaskede dem grundigt 2 gange, hver gang med 50 ml trichlorbenzen, derefter med 100 ml dichlormethan og endelig med 100 ml af en blanding af 50 ml ethanol og 50 ml koncentreret ammoniak. Man omkrystalliserede fra 250 ml kogende dimethylformamid, vaskede de opnåede krystaller endnu to gange med 50 ml dimethylformamid og methanol og tørrede i tørreskab under luft.

Udbytte: 8,4 g bleggule krystaller, smp.: >360°C, R_F 0,70 (Macherey-Nagel, Polygram SIL G/UV₂₅₄, overtrukne plastark til TLC, elueringsmiddel: eddikesyreethylester/dichlormethan/petroleumsether 42:42:16 v/v). Fra moderluden kunne man ved indampning og en lignende oparbejning yderligere udvinde 17,5 g

30

materiale af samme kvalitet.

Totaludbytte: 101,5 g (41,3% af det teoretiske).

På lignende måde tilvejebragte man:

5

5,11-dihydro-2-methyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, smp. 257-259°C (DMF),

8-chlor-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, smp. 307-309°C (DMF),

5,11-dihydro-8-methyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, smp. 257-258°C (diethylenglykoldiethylether),

15 5,11-dihydro-2,10-dimethyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, smp. 251-253°C (xylen),

5,11-dihydro-10-methyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, smp. 226-228°C (xylen),

20

5,11-dihydro-2,8-dimethyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, smp. 244-246°C (xylen),

2,9-dichlor-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, smp. >310°C,

25

5,11-dihydro-8,9-dimethyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on,

30 5,11-dihydro-8-ethyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, smp. 232-234°C (fra 70 vægt% vandig eddikesyre),

35

31

5,11-dihydro-9-methyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, smp. 286-288°C,

8-brom-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, smp. 338-340°C (acetonitril),

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

10 5,11-dihydro-7-fluor-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on,

5,11-dihydro-8-fluor-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on,

15 5,11-dihydro-9-fluor-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on,
smp. >330°C (s),

20 10-chlor-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, smp. 303-305°C (N,N-dimethylacetamid),

2-chlor-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, smp. 276-278°C (n-propanol),

25 5,11-dihydro-2,4,8-trimethyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on, smp. 228-230°C (xylen).

Fremstilling af slutprodukter.

30

Eksempel 1

2-Chlor-11-[[2-[(diethylamino)methyl-1-piperidinyl]-acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on.

35 Man holdt en blanding af 7,1 g (0,22 mol) 2-chlor-11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-

6-on, 30 ml vandfrit dimethylformamid, 4,4 g (0,0258 mol) D,L-2-[(diethylamino)methyl]piperidin og 2,4 g (0,0226 mol) natriumcarbonat under omrøring i 1 time ved 60°C og 2 timer ved 70°C. Den tilvejebragte reaktionsblanding blev under omrøring blandet med 300 ml isvand, man frafiltrerede det udfældede farveløse bundfald og omkrystalliserede det fra 50 ml ethanol under anvendelse af 0,5 g dyrisk kul. Man tilvejebragte 6,2 g (62% af det teoretiske) farveløse krystaller med smp. 10 191-192,5°C.

Eksempel 2

9-Chlor-11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidiny]-acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on.

Man holdt en blanding af 125 g (0,388 mol) 9-chlor-11-(chloracetyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, 2480 ml vandfrit dimethylformamid, 73,0 g (0,429 mol) D,L-2-[(diethylamino)methyl]piperidin, 60 ml (0,429 mol) vandfri triethylamin og 3,0 g natriumiodid under omrøring i 32 timer ved 50°C og derefter i 15 timer ved stuetemperatur. Man bortfiltrerede en uopløst andel og inddampede filtratet ved oliepumpevakuum og en temperatur på 45°C. 25 Det tilbageblevne produkt opløstes i 5% saltsyre, og man udrystede 2 gange med 50 ml dichlormethan. Det vandige lag blev gjort alkalisk ved hjælp af koncentreret kaliumcarbonatopløsning, og man opløste den frigjorte base i dichlormethan, behandlede med 2 g aktivt 30 kul og tørrede over natriunsulfat. Den efter bortfordampning af opløsningsmidlet tilbageblevne mørke olie blev rensat på 800 g kiselgel (35-70 mesh) under anvendelse af dichlormethan/methanol/eddikesyreethyl-ester/cyclohexan/koncentreret ammoniak 59/7,5/25/7,5/1 35 (v/v) som elueringsmiddel ved søjlechromatografi. De fraktioner (132 g), der indeholdt den ønskede for-

bindelse blev opløst i en fortyndet vandig maleinsyreopløsning. Man vaskede den filtrerede opløsning 4 gange, hver gang med 50 ml eddikesyreethylester, man mættede med fast kaliumcarbonat og ekstraherede grundigt med dichlormethan. De samlede dichlormethanfaser blev tørret over natriumsulfat og inddampet til opnåelse af 109 g af en delvis krystalliseret olie. Efter to omkrystalliseringer, hver gang fra 450 ml acetonitril under anvendelse af 2 g aktivt kul, tilvejebragte man 10 63,0 g (36% af det teoretiske) farveløse krystaller med smp. 167,5-169°C.

Eksempel 3

11-[[2-[(Diethylamino)methyl]-1-piperidiny]acetyl]-
15 5,11-dihydro-8-methyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on

Fremstillet analogt til eksempel 2 ud fra 11-(chloracetyl)-5,11-dihydro-8-methyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on og 2-[(diethylamino)methyl]-
20 piperidin, dog under anvendelse af acetonitril som opløsningsmiddel, med et udbytte på 54% af det teoretiske. Smp. 173-174°C (diisopropylether).

Eksempel 4

25 11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidiny]-5,11-dihydro-2-methyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on.

Fremstillet analogt til eksempel 2 ud fra 11-(chloracetyl)-5,11-dihydro-2-methyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on og 2-[(diethylamino)methyl]-
30 piperidin, dog under anvendelse af acetonitril som opløsningsmiddel, med et udbytte på 65% af det teoretiske.

Smp. 184-186°C (efter omkrystallisering fra isopropyl-
35 ether og acetonitril under anvendelse af aktivt kul).

På tilsvarende måde tilvejebragtes:

11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-
5,11-dihydro-9-methyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodi-
5 azepin-6-on, smp. 172-174°C (acetonitril),

8-chlor-11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]-
acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodi-
azepin-6-on, smp. 186-188°C (acetonitril, aktivt kul),
10

11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-
5,11-dihydro-2,8-dimethyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-
benzodiazepin-6-on,

15 2,9-dichlor-11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidi-
nyl]acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-
benzodiazepin-6-on,

11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-
20 5,11-dihydro-8-fluor-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodi-
azepin-6-on,

11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-
5,11-dihydro-9-fluor-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodi-
25 azepin-6-on,

11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-
5,11-dihydro-7-fluor-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodi-
azepin-6-on,

30

8-brom-11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]-
acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodi-
azepin-6-on, smp. 165-167°C (acetonitril, aktivt kul),

35 11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-
5,11-dihydro-8-ethyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiaze-

pin-6-on, smp. 141-143°C (diisopropylether),

(+)-9-chlor-11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]-acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on,

(-)-9-chlor-11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on,

10

9-chlor-5,11-dihydro-11-[[2-[(dimethylamino)methyl]-1-piperidiny]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on,

15 9-chlor-5,11-dihydro-11-[(2-[(1-pyrrolidinyl)methyl]-1-piperidiny]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on,

9-chlor-[[3-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on,

(S)-9-chlor-11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, og

D,L-9-chlor-11-[[3-[(diethylamino)methyl]-4-morpholinyl]-acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on.

30

Eksempel 5

9-Chlor-11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]-acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6.

35 Man suspenderede 5,6 g (0,0174 mol) 9-chlor-11-(chloracetyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzo-

diazepin-6-on i 100 ml vandfri dioxan og kogte efter tilsætning af 6,0 g (0,035 mol) 2-[(diethylamino)-methyl]piperidin 12 timer under tilbagesvaling.

Man inddampede blandingen og behandlede remanen-
 5 sen som i eksempel 2. Man tilvejebragte 2,1 g (26% af det teoretiske) farveløse krystaller med smp. 167,5-169°C (acetonitril, aktivt kul).

Eksempel 6

10 9-Chlor-11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidiny]-acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on.

Man opvarmede en blanding af 14,43 g (0,0632 mol) 2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidineddikesyre og
 15 2,0 g af en 75% natriumhydrid-dispersion i paraffinolie i 160 ml dimethylformamid ved 50-80°C, indtil udvikling af hydrogen var afsluttet. Til det dannede natrium-salt af den omtalte syre satte man 15,35 g (0,0625 mol) 9-chlor-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiaze-
 20 pin-6-on og tildryppede ved -10°C 9,9 g (0,646 mol) phosphoroxychlorid i løbet af 10 min., hvorefter man holdt blandingen under omrøring 4 timer ved -10°C, 4 timer ved 0°C og 20 timer ved stuetemperatur. Man blandede under omrøring blandingen med 300 g is, indstille-
 25 de pH på 9 med natronlud og udrystede grundigt med dichlormethan. De samlede organiske faser blev en gang vasket med en smule isvand, tørret over natriumsulfat og inddampet. Man omkrystalliserede remanensen fra acetonitril under anvendelse af aktivt kul.
 30 Farveløse krystaller med smp. 167,5-169°C, ifølge tyndtlagschromatografi, blandet smp., IR-, UV- og ¹H-NMR-spektrum fuldstændig identisk med en prøve fremstillet ifølge eksempel 2.
 Udbytte: 5,1 g (18% af det teoretiske)

Eksempel 7

(R)-11-[[2-[(Diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-5,11-dihydro-8-methyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on.

- 5 Fremstillet analogt til Eksempel 2 ud fra 11-(chloracetyl)-5,11-dihydro-8-methyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on og (R)-(-)-2-[(diethylamino)-methyl]piperidin i et udbytte på 35% af det teoretiske. Smp. 164-165 °C (acetonitril).

10

Eksempel 8

(R)-11-[[2-[(Diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-5,11-dihydro-9-methyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on.

- 15 Fremstillet analogt til Eksempel 3 ud fra 11-(chloracetyl)-5,11-dihydro-9-methyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on og (R)-(-)-2-[(diethylamino)-methyl]piperidin i et udbytte på 40% af det teoretiske. Smp. 143-144 °C (acetonitril).

20

Eksempel 9

(R)-8-Chlor-11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on.

- 25 Fremstillet analogt til Eksempel 2 ud fra 8-chlor-11-(chloracetyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on og (R)-(-)-2-[(diethylamino)-methyl]piperidin i et udbytte på 33% af det teoretiske. Smp. 161-162 °C (acetonitril).

30

Eksempel 10

(R)-9-Chlor-11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on.

- 35 Fremstillet analogt til Eksempel 2 ud fra 9-chlor-11-(chloracetyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b]-

[1,4]benzodiazepin-6-on og (R)-(-)-2[(diethylamino)methyl]piperidin i et udbytte på 19% af det teoretiske. Smp. 145-146 °C (acetonitril).

5

Eksempel 11

(R)-2-Chlor-11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on.

Fremstillet analogt til Eksempel 2 ud fra 2-
10 chlor-11-(chloracetyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on og (R)-(-)-2[(diethylamino)methyl]piperidin i et udbytte på 30% af det teoretiske. Smp. 187-189 °C (acetonitril).

15

Eksempel 12

(R)-11-[[2-[(Diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-5,11-dihydro-8-ethyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on.

Fremstillet analogt til Eksempel 3 ud fra 11-
20 (chloracetyl)-5,11-dihydro-8-ethyl-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on og (R)-(-)-2[(diethylamino)methyl]piperidin i et udbytte på 67% af det teoretiske. Smp. 136-138 °C (diisopropylether).

25

Eksempel 13

(R)-8-Brom-11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on.

Fremstillet analogt til Eksempel 2 ud fra 8-
30 brom-11-(chloracetyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on og (R)-(-)-2[(diethylamino)methyl]piperidin i et udbytte på 46% af det teoretiske. Smp. 173-174 °C (acetonitril).

35

Eksempel 14

(R)-11-[[2-[(Diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-5,11-dihydro-8,9-dimethyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on.

5 Fremstillet analogt til Eksempel 2 ud fra 11-(chloracetyl)-5,11-dihydro-8,9-dimethyl-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on og (R)-(-)-2-[(diethylamino)methyl]piperidin i et udbytte på 36% af det teoretiske. Smp. 180-182°C (acetonitril).

10

I det følgende beskrives fremstillingen af farmaceutiske præparater ved hjælp af nogle eksempler:

Eksempel I

15 Tabletter med 5 mg 9-chlor-11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on.

Sammensætning:

20 1 tablet indeholder:

Aktivt middel	5,0 mg
Mælkesukker	148,0 mg
Kartoffelstivelse	65,0 mg
Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
25	220,0 mg

Fremstilling:

Man fremstiller en 10% slim af kartoffelstivelse ved opvarmning. Det aktive middel, mælkesukker og re-
 30 sten af kartoffelstivelsen blandes sammen og man granulerer blandingen ved hjælp af den ovennævnte slim gennem en si med maskevidde 1,5 mm. Granulatet tørres ved 45°C, presses igen gennem ovennævnte si, blandes med magnesiumstearat og presses til tabletter.

35

40

Tabletvægt: 220 mg

Stempel : 9 mm

Eksempel II

- 5 Dragéer med 5 mg 9-chlor-11-[[2-[(diethylamino)-methyl]-1-piperidiny]acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido-[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on.

De ifølge eksempel I fremstillede tabletter overtrækkes ved kendt teknik med et lag, der i det væsentlige består af sukker og talkum. De færdige dragéer poleres i bivoks.

Dragéevægt: 300 mg

Eksempel III

- 15 Ampuller med 10 mg 9-chlor-11-[[2-[(diethylamino)-methyl]-1-piperidiny]acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido-[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on.

Sammensætning:

- 20 En ampul indeholder:

Aktivt middel	10,0 mg
Natriumchlorid	8,0 mg
Destilleret vand	ad 1,0 ml

- 25 Fremstilling:

Man opløser det aktive middel og natriumchlorid i destilleret vand og fylder derefter op til det angivne volumen. Man sterilfiltrerer opløsningen og fylder på 1 ml ampuller.

- 30 Sterilisation: 20 min. ved 220°C.

Eksempel IV

- Stikpiller med 20 mg 9-chlor-11-[[2-[(diethylamino)-methyl]-1-piperidiny]acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido-
35 [2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on.

41

Sammensætning:

1 stikpille indeholder:

Aktivt middel 20,0 mg

Stilpillemasse

5 f.eks. Witepsol® W 45) 1.680,0 mg

1.700,0 mg

Fremstilling:

Man suspenderer det finpulveriserede aktive mid-
 10 del i den smeltede stikpillemasse, der er afkølet til
 40°C, hvorefter man ved 37°C udhælder massen i let for-
 ud afkølede stikpilleforme.

Stikpillevægt: 1,7 g

15 Eksempel V

Dråber med 9-chlor-11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-pi-
 peridinyl]-acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-
 benzodiazepin-6-on.

20 Sammensætning:

100 ml dråbeopløsning indeholder:

p-hydroxybenzoesyremethylester 0,035 g

p-hydroxybenzoesyrepropylester 0,015 g

Anisolie 0,05 g

25 Mentol 0,06 g

Ren ethanol 10,0 g

Aktivt middel 0,5 g

Natriumcyclamat 1,0 g

Glycerol 15,0 g

30 Destilleret vand ad 100,0 ml

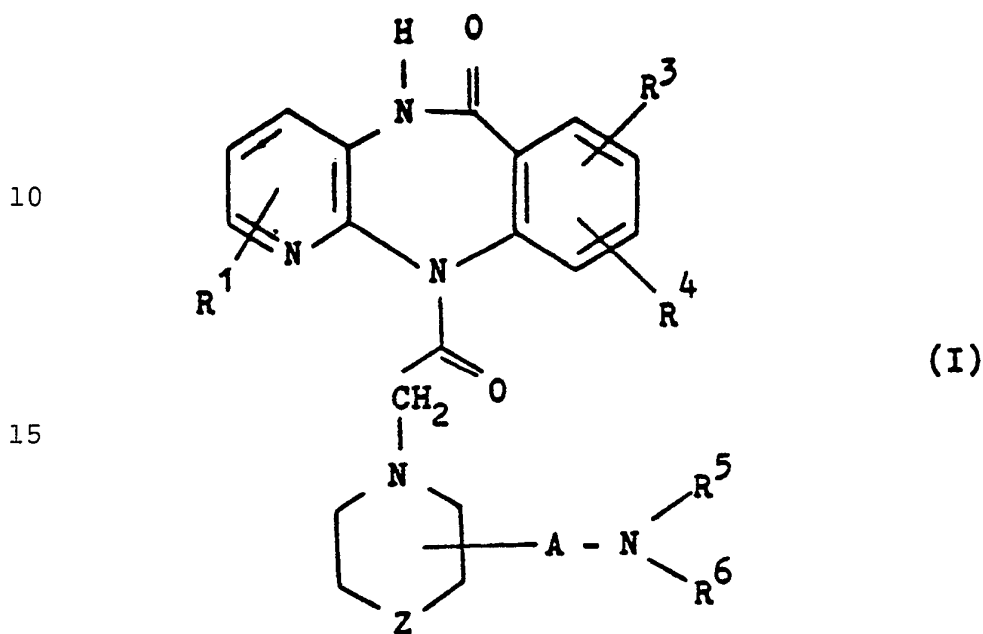
Fremstilling:

Man opløser det aktive middel og natriumcyclamat
 i ca. 70 ml vand og tilsætter glycerol. Man opløser p-
 35 hydroxybenzoesyreesterne, anisolie og methanol i ethanol
 og sætter denne opløsning under omrøring til den vandi-

ge opløsning. Derefter fylder man efter med vand til 100 ml og filtrerer fri for støvpartikler.

P A T E N T K R A V

1. Substituerede pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-oner, k e n d e t e g n e t ved, at de har
5 den almene formel I



hvor

R^1 betegner hydrogen, chlor eller en methylgruppe;

R^3 og R^4 betegner hver for sig hydrogen, fluor, chlor, brom eller en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, idet dog i det mindste én af grupperne R^1 , R^3 og R^4 skal være forskellig fra hydrogen;

R^5 og R^6 betegner ens eller forskellige alkylgrupper med op til 6 carbonatomer, eller de danner sammen med det mellemliggende nitrogenatom en 1-pyrrolidinyl- eller 4-morpholinylgruppe;

Z betegner en methylen- eller 1,2-ethylengruppe; og

A betegner en methylen- eller 1,2-ethylengruppe, idet denne er 2- eller 3-stillet i den Z-holdige heteroalifatiske ring, eller fysiologisk acceptable syreadditionssalte deraf

35 med uorganiske eller organiske syrer.

2. Forbindelse med den almene formel I ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at

R^1 betegner chlor eller en methylgruppe;

R^3 betegner hydrogen, chlor eller en ethylgruppe;

5 R^4 betegner hydrogen;

R^5 og R^6 betegner en methyl- eller ethylgruppe; og

A og Z betegner en methylengruppe;

eller fysiologisk acceptable salte deraf med uorganiske eller organiske syrer

10 3. Forbindelse med den almene formel (I) ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at

R^1 og R^3 betegner hydrogen;

R^4 betegner brom eller en ethylgruppe;

R^5 og R^6 betegner en methyl- eller ethylgruppe; og

15 A og Z betegner en methylengruppe;

eller fysiologisk acceptable salte deraf med uorganiske eller organiske syrer.

4. Forbindelsen 9-chlor-11-[[2-[(diethylamino)-methyl]-1-piperidiny]acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido-

20 [2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, eller dens fysiologisk acceptable salte med uorganiske eller organiske syrer.

5. Lægemiddel, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder en forbindelse ifølge kravene 1-4 samt én eller flere bærere og/eller fortyndingsmidler.

25 6. Forbindelser ifølge kravene 1-4 til anvendelse ved behandling af bradycardi og bradyarrhytmi.

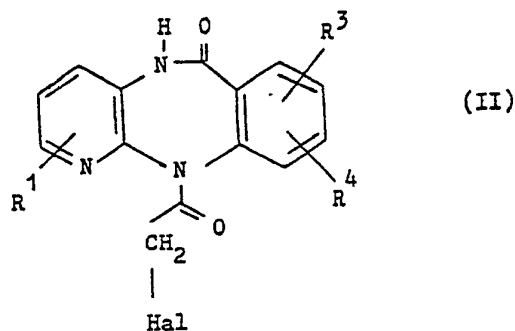
7. Fremgangsmåde til fremstilling af substituerede 6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-oner med den almene formel (I) ifølge krav 1,

30 k e n d e t e g n e t ved, at man

a) lader en halogenacylforbindelse med den almene formel (II)

45

5

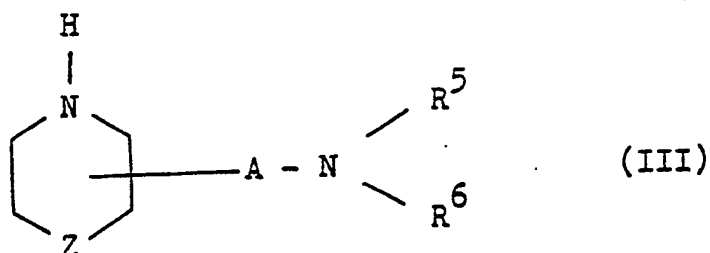


10

hvor

R^1 , R^3 og R^4 er som ovenfor defineret, og Hal betegner chlor, brom eller iod, reagere med en sekundær
 15 amin med den almene formel (III)

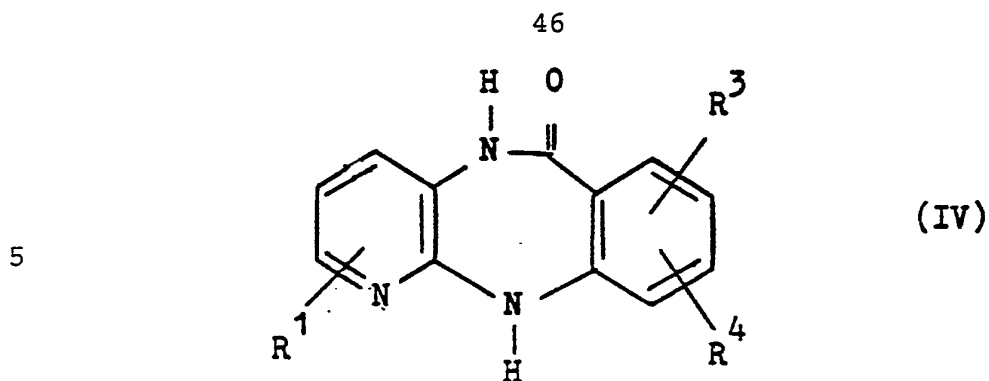
20



hvor R^5 , R^6 , A og Z er som ovenfor defineret, i et inert opløsningsmiddel ved temperaturer mellem -10°C og
 25 opløsningsmidlets kogepunkt, enten under tilstedeværelse af mindst ét yderligere mol af den sekundære amin med den almene formel (III), eller en hjælpebase, eller

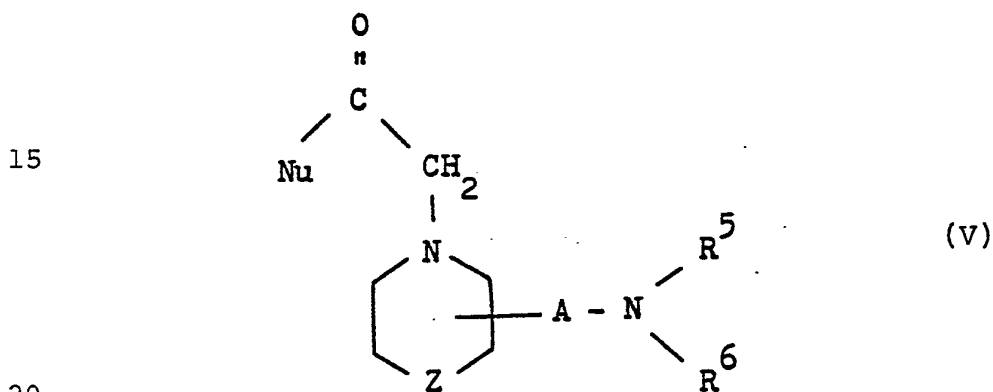
b) acylerer en substitueret pyrido[2,3-b][1,4]-
 30 benzodiazepin-6-on med den almene formel (IV)

35



hvor

R^1 , R^3 og R^4 er som ovenfor defineret, med et car-
10 boxylsyrederivat med den almene formel (V)



hvor

R^5 , R^6 , A og Z er som ovenfor defineret, og Nu be-
tegner en nucleofob gruppe, henholdsvis en fra-
spaltelig gruppe, i et inert opløsningsmiddel ved tem-
25 peraturer mellem -25°C og 130°C , hvorefter man om ønsket omdanner således tilvejebragte frie baser med den almene formel (I) til deres salte med uorganiske eller organiske syrer, eller om nødvendigt omdanner tilvejebragte salte til tilsvarende frie baser, og om ønsket
30 omdanner disse til andre salte med uorganiske eller organiske syrer.