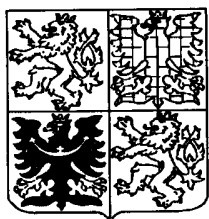


ČESKÁ  
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 1111-92

(13) A3

(51) C 07 D 267/16

C 07 D 487/04

C 07 D 487/14

// A 61 K 31/55

(22) 13.04.92

(32) 12.04.91

(31) 91/4112014

(33) DE

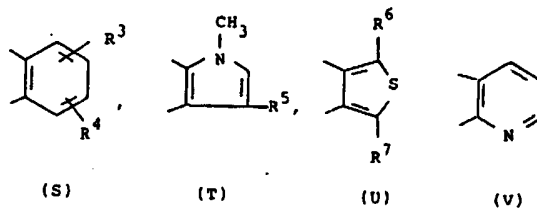
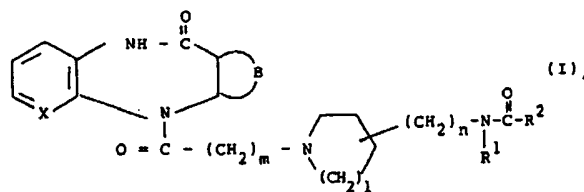
(40) 14.04.93

(71) Dr. Karl Thomae Gesellschaft m.b.H., Biberach an der Riss, DE;

(72) Eberlein Wolfgang dr., Biberach, DE;  
Mihm Gerhard dr., Biberach, DE;  
Engel Wolfhard dr., Biberach, DE;  
Rudolf Klaus dr., Biberach, DE;  
Doods Henri dr., Warthausen, DE;  
Ziegler Harald dr., Biberach, DE;  
Entzeroth Michael dr., Warthausen, DE;

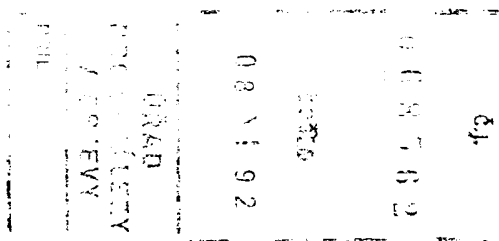
(54) Kondenzované diazepinony, způsob výroby a farma ceutické prostředky s jejich obsahem

(57) Nové kondenzované diazepinony obecného vzorce I, kde B představuje jeden z dvojmocných zbytků a X, 1, ml, n a R.sup.1 n.až R.sup.7 n.jsoú definovány jako v nároku 1, kromě toho jejich soli s anorganickými nebo organickými kyselinami a postupy k jejich výrobě. Substance slouží ke zlepšení, popřípadě normalizaci arterioskleroticky podmíněných poruch mozkového prokrvení, k terapii onemocnění centrálního nervového systému, zvláště Alzheimerovy a Parkinsonovy choroby a jako vag. "pacemaker" k léčbě bradykardií a bradyarytmií, kromě toho k zesílení paměti.



Kondenzované diazepinony, způsob výroby a farmaceutické prostředky s jejich obsahem.

Oblast techniky



Vynález se týká nových kondenzovaných diazepinonů, postupu jejich výroby a prostředků k léčení onemocnění centrálního nervového systému a podpoře prokrvení mozku, které obsahují tyto sloučeniny.

Dosavadní stav techniky

Z EP-A-O 039 519 a 0 057 428 stejně tak jako z 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 a 4.424.226 jsou známy již kondenzované diazepinony s antiulcerozními a inhibičními účinky na sekreci žaludeční šťávy.

V EP-A-O 156 191 (US-Patent 4.550.107) a EP-A-O 312 895 je o kondenzovaných diazepinonech napsáno, že díky navázaným alkylaminoacyl- nebo diaalkylaminoacyl- radiakálům oproti sloučeninám ve shora uvedených publikacích mohou být navozeny zcela odlišné farmakologické vlastnosti, totiž výhodné efekty na srdeční frekvenci. To platí také pro sloučeniny z EP-A-O 213 293, EP-A-O 254 955, EP-A-O 273 239, EP-A-O 306 698, DE-A-38 00 986, DE-A-38 02 334, DE-A-38 19 444, DE-A-38 20 346 a DE-A-38 20 345. Sloučeniny těchto publikací jsou díky svým výhodným efektům na srdeční frekvenci a díky tomu, že chybí útlum sekrece žaludečních šťáv, útlum salivace a mydriáza, určeny k léčbě bradykardií a bradyarytmií v humánní i veterinární medicíně. V EP-A2-O 402 734 jsou popisovány kondenzované diazepinony jako prostředky k léčbě

onemocnění centrálního nervového systému a k podpoře mozkového prokrvení. Tyto prostředky jsou vhodné k použití v geriatrii a u migrén. Řada zde popisovaných sloučenin vykazuje dobrou průchodnost do CNS a lze ji nasadit k terapii onemocnění CNS, především Alzheimerovy choroby. Z dosud odvozených vztahů mezi strukturou a účinky platí, že přítomnost koncového (terminálního) basického atomu dusíku v postranním řetězci je základní pro muskarinové antagonisty s vysokou  $M_2$ -selektivitou (srovnej zde US-Patent 4.550.107, EP-A2-O.402.7344 a Engel et al. v J.Med.Chem. 32, 1718(1989)). S překvapením bylo objeveno, že acylací terminálního basického atomu dusíku postranního řetězce navázaného na aminodusík diazepinového kruhu, resultují vysoce afinní  $M_2$ -selektivní muskarinové antagonisté.

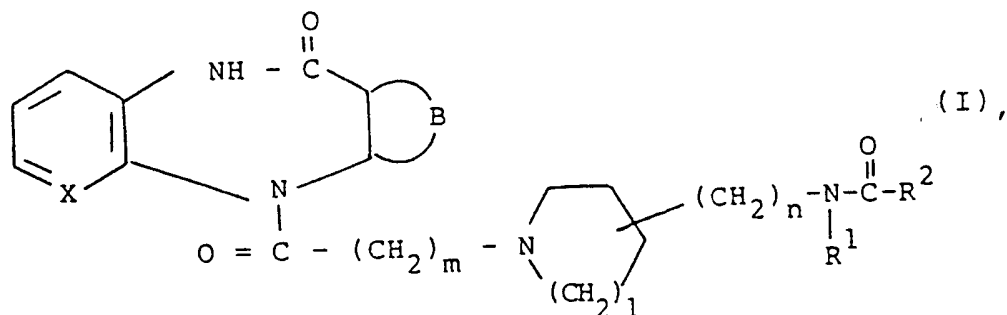
#### Podstata vynálezu:

Patentované "karboxamidy" vykazují nadto v porovnání s dosud popisovanými  $M_2$ -selektivními antagonisty podstatně vylepšený poměr  $M_2/M_1$ , to znamená, že nové sloučeniny mají podstatně výhodnější poměr vazebné afinity k  $M_2$ -receptorům v porovnání s afinitou k  $M_1$ -receptorům.

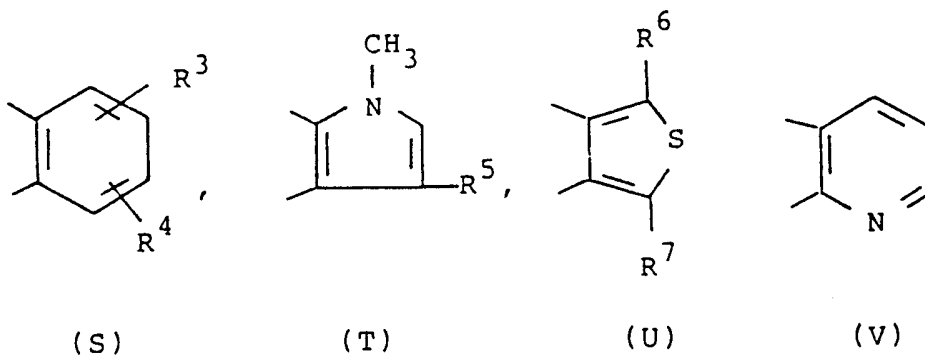
Patentované sloučeniny mohou na základě své  $M_2$ -selektivity být nasazeny k léčbě bradykardií a bradyarytmií v humánní i veterinární medicíně. Vzhledem k výhodným účinkům na mozkové prokrvení jsou určeny tyto sloučeniny především k použití v geriatrii a u migrén. Jak se ukázalo v pokusu na zvířeti (krysách), stoupá u starých zvířat schopnost učení.

Patentované nové kondenzované diazepinony jsou z části vysoce lipofilní a mají tak předpoklad k dobré průchodnosti do mozku. Současně vede tato vysoká lipofilie k rychlému snížení plasmatické hladiny, takže ovlivnění srdeční frekvence nenastane.  $M_2$ -selektivní antagonisté, kteří vykazují dobrou penetrační schopnost do CNS a současně mají  $M_2/M_1$ -selektivitu, jsou určeny zvláště k terapii onemocnění CNS, především Alzheimerovy choroby.

Patentované kondenzované diazepinony mají všeobecný vzorec I:



kde B představuje dvojmocný zbytek a



X, l, m, n a R<sup>1</sup> až R<sup>7</sup> mají následující význam:

X je =CH skupina nebo, pokud B představuje dvojmocný (divalentní) zbytek (S), také atom dusíku;

l je celé číslo 1, 2 nebo 3;

m je celé číslo 1 nebo 2;

n je celé číslo od 1 do 4

$R^1$  je atom vodíku nebo alkylová skupina s přímým nebo rozštěpeným řetězcem s 1 až 6 atomy uhlíku,

$R^2$  je atom vodíku nebo alkylová skupina s přímým nebo rozštěpeným řetězcem s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylová skupina s přímým nebo rozštěpeným řetězcem se 4 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina o 3 až 7 uhlících ev. substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku, adamantylová skupina, phenylová skupina ev. substituovaná jedním nebo dvěma methyl- nebo methoxy- skupinami nebo atomem halogenu nebo phenylalkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části ev. substituovaná jednou methylovou nebo methoxylovou skupinou nebo jedním atomem halogenu na aromatickém kruhu,

$R^3$  a  $R^4$  , které mohou býti stejné nebo navzájem rozdílné, jsou atomy vodíku nebo halogenů nebo methyl-, ethyl-, methoxy- nebo ethoxy- skupiny;

$R^5$  je atom vodíku nebo chloru nebo jedna methylová skupina,

$R^6$  a  $R^7$  , které mohou býti stejné nebo navzájem rozdílné, jsou atomy vodíku nebo alkylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku,  $R^7$  může případně být atom halogenu.

Přednostní sloučeniny shora uvedeného vzorce jsou takové, v nichž představují

X atom dusíku

B divalentní zbytek (S)

l číslo 2

m číslo 1

n číslo 3 a 4

R<sup>1</sup> alkylovou skupinu s přímým řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku

R<sup>2</sup> rozvětvenou alkylovou skupinu se 4 až 6 atomy uhlíku, cyklopropylovou, cyklobutylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou, methylcyklopentylovou, methylcyklohexylovou, methylcykloheptylovou nebo adamantylovou skupinu.

R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> atomy vodíku nebo methylovou skupinu nebo atom halogenu těchto zbytků a substituent  $-(CH_2)_n-NR^1-CO-R^2$  je navázán v poloze 4 piperidinylového kruhu.

Obzvláště přednostní jsou sloučeniny, v nichž R<sup>1</sup> představuje ethylovou skupinu.

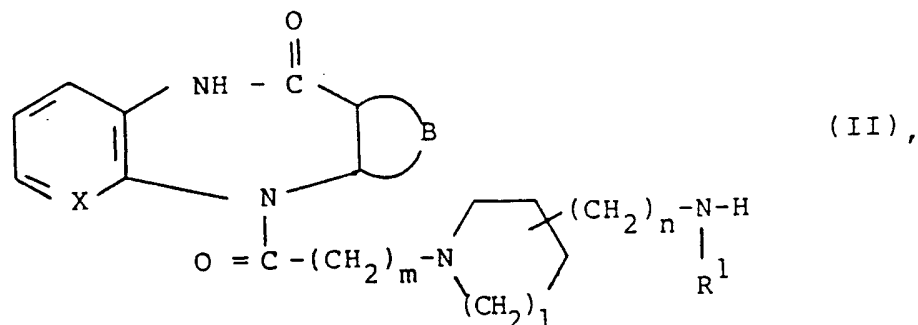
Jako rozštěpené alkylové nebo alkenylové skupiny přicházejí v úvahu:

1-methyl-ethyl-, 1,1-dimethyl-ethyl-, 1,1-dimethyl-propyl-, 1,1-dimethyl-butyl-, 1,1,3-trimethyl-butyl-, 1-ethyl-1-methyl-ethyl-, 1-ethyl-1-methyl-propyl-, 1-ethyl-1-methyl-butyl-, 1-ethyl-1,3-dimethyl-butyl-, 1-propyl-1-methyl-ethyl-, 1-propyl-1-methyl-propyl-, 1-propyl-1-methyl-butyl-, 1-ethyl-ethyl-, 1,1-diethyl-ethyl-, 1,1-diethyl-propyl-, 1,1-dimethyl-butyl nebo 1,1-dimethyl-but-3-enyl- skupiny.

Předmětem vynálezu jsou také adiční soli kyselin s anorganickými a organickými kyselinami, např. kyselinou solnou, bromovodíkovou, sírovou, fumarovou, maleinovou, jablečnou, citronovou a vinnou.

Podle vynálezu se nové acylované diazepinony obecného vzorce I se získají následovnými postupy:

a) přeměnou basicity substituovaných kondenzovaných diazepinonů obecného vzorce II



kde

X, B, l, m, n a R<sup>1</sup> jsou definovány v úvodu, s karbonovými kyselinami obecného vzorce III



kde

R<sup>2</sup> je definováno shora, nebo s jejich reagujícími deriváty.

Jako reagující deriváty karbové kyseliny obecného vzorce III přicházejí v úvahu např. jejich estery jako methyl-, ethyl- nebo benzylester, jejich thioestery jako methylthio- nebo ethylthioester, jejich halogenidy jako chloridy, jejich anhydridy nebo imidazoly.

Přeměna se účelně provádí v některém následujícím rozpouštědle:

methylenchloridu, chloroformu, tetrachloretanu, etheru, tetrahydrofuranu, dioxanu, benzolu, toluolu, acetonitrilu nebo dimethylformamidu, eventuelně v přítomnosti některého kyseliny aktivujícího prostředku nebo dehydratačního prostředku, např. v přítomnosti chlorethylesteru kyseliny mravenčí, thionylchloridu, fosfortrichloridu, fosforpentoxidu, N,N<sup>1</sup>-dicyklohexylcarbodiimidu, N,N<sup>1</sup>-dicyklohexylcarbodiimidu/ N-

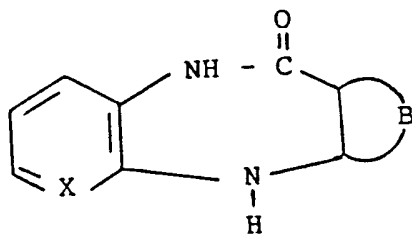
hydroxysuccinimidu,  $N,N^1$ - carbonyldiimidazolu nebo  $N,N^1$ -thionyl-diimidazolu nebo trifenylfosfin/tetrachloreтанu a eventuelně v přítomnosti nějaké anorganické base jako natriumcarbonátu nebo nějaké tercierní organické base jako triethylaminu nebo pyridinu, které současně mohou sloužit jako rozpouštědlo. Reakce se provádí při teplotách mezi  $-25$  a  $150^{\circ}\text{C}$ , přednostně při teplotách mezi  $-10^{\circ}\text{C}$  a ~~bodem~~ <sup>teplotou</sup> varu použitého rozpouštědla.

Přeměna se může provádět také bez rozpouštědla, kromě toho se může během reakce vznikající voda odstraňovat azeotropní destilací, např. zahřátím s toluolem <sup>enlem</sup> na odpařovači, nebo přidáním nějakého vysoušedla, jako magnesiumsulfátu nebo molekulárním sítem.

Například se provádějí přeměny s halogenidem kyseliny v inertním rozpouštědle jako etheru, toluolu, methylenchloridu a stejně tak při teplotách mezi  $-50^{\circ}\text{C}$  a ~~bodem~~ <sup>teplotou</sup> varu reakční směsi, přednostně mezi  $0^{\circ}$  a  $50^{\circ}\text{C}$  a hlavně v přítomnosti nějakého halogenvodík vázícího prostředku, např. tercierního aminu, natriumcarbonátu nebo kalciumcarbonátu. Přitom mohou být do obecného vzorce II dosazeny nejen volné aminy, ale také soli, z kterých se in situ dosazenými pomocnými basemi aminy uvolňují.

Například se reakce provádějí za přítomnosti imidazolidů nebo karbodiimidů v rozpouštědle s vysokým ~~bodem~~ <sup>ou teplotou</sup> varu, jako je xylel <sup>en</sup>, při navracející se teplotě.

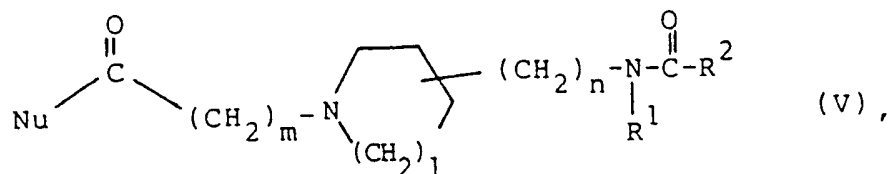
b) Acylací diazepinonů obecného vzorce IV



(IV),

kde

X a B mají shora uvedený význam, s deriváty karbonových kyselin obecného vzorce V



v kterém

l, m, n, R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> jsou shora definovány a Nu představuje nukleofugní skupinu popř. odštěpitelnou skupinu.

Přeměna sloučenin obecného vzorce IV s deriváty kyselin obecného vzorce V probíhá známým způsobem. Odštěpitelná skupina Nu je skupina, která společně s karbonylovou skupinou, na kterou je navázána, tvoří reaktivní derivát <sup>kylové</sup> karbo<sup>kylové</sup> kyseliny. Jako reaktivní deriváty <sup>kylové</sup> karbo<sup>kylové</sup> kyselin jsou např. halogenidy kyselin, -ester, -anhydridy nebo smíšené anhydridy, jak jsou tvořeny ze solí příslušných kyselin (Nu=OH) a chloridů kyselin, jako phosphoroxidchlorid, tetrachlorid difosforečné kyseliny nebo chlorester kyseliny mravenčí nebo jak vznikají při přeměně sloučenin obecného vzorce V (Nu=OH) s N-alkyl-2-halogen pyridiniovými solemi, jmenujme N-alkyl-2-acyloxy<sup>kylové</sup>pyridiniové soli.

Přednostně se provádí reakce se smíšenými anhydridy silných minerálních kyselin, především / s kyselinou dichlorfosforečnou. Reakce se eventuálně provádí za přítomnosti kyseliny vázícího prostředku (<sup>přijímač</sup> protonů). Jako vhodné <sup>přijímači</sup> protonů mohou být např. jmenovány

karbonáty alkalických kovů nebo -hydrogenkarbonáty, jako natriumkarbonát nebo kaliumhydrogenkarbonát; terciární organické aminy, jako pyridin, triethylamin, ethyldiisopropylamin, 4-(dimethylamino)pyridin, nebo natriumhydrid. Reakce probíhá při teplotách mezi  $-25^{\circ}\text{C}$  a  $130^{\circ}\text{C}$  v inertním rozpouštědle. Jako inertní rozpouštědla přicházejí v úvahu např. chlorované alifatické uhlovodíky, jako methylenchlorid, 1,2-dichlorethan; ethery s otevřeným řetězcem nebo cyklické, jako diethylether, tetrahydrofuran nebo 1,4-dioxan; aromatické uhlovodíky, jako benzen<sup>en</sup>, toluol<sup>en</sup>, xylol<sup>en</sup>, o-dichlorbenzol; polární aprotická rozpouštědla jako acetonitril, dimethylformamid nebo hexamethyltriamid fosforečné kyseliny; nebo jejich směsi. Reakční časy se pohybují podle množství a druhu použitého acylačního činidla obecného vzorce V mezi 15 minutami a 80 hodinami. Není nutné sloučeniny obecného vzorce V vyrobit v čisté formě, mohou být spíše připraveny in situ v reakční usazenině známým způsobem.

Takto získané base obecného vzorce I mohou být převedeny ve své adiční soli nebo získané adiční soli kyselin ve volné base nebo jiné farmakologicky snášené adičné soli kyselin.

Patentované nové kondenzované diazepinony obecného vzorce I obsahují až dva nezávislé chirální atomy uhlíku. Jako další<sup>en</sup> chirální prvek<sup>en</sup> je acylovaný tricyklus, který může být k dispozici ve dvou isomerických formách. Na povaze tricyklu závisí, zda energetická bariera pro inverzi na tomto centru je tak vysoká, že jednotlivé isomery jsou při pokojové teplotě stabilní a izolovatelné. Ukázalo se, že u sloučenin obecného vzorce I, kde X je atom dusíku a posice sousedící s diazepinonovým kruhem nejsou substituovány, je potřebná aktivační energie tak silně snížena, že diastereomery při pokojové teplotě již nejsou prokazatelné, nejkuli izolovatelné.

Patentované nové kondenzované diazepinony obecného vzorce I obsahují tedy až tři chirální elementy, z nichž jeden není

při pokojové teplotě podle okolností konfiguračně stabilní. Takové sloučeniny se mohou proto objevovat ve více diastereomerech a/nebo jako formy (+)- nebo (-)- enantiomerů. Vynález zahrnuje jednotlivé isomery stejně tak i jejich směsi. Dělení těchto diastereomerů se daří na základě jejich rozdílných fyzikálně - chemických vlastnostech, např. frakcionovanou krystalisací z vhodného rozpouštědla, vysokotlakou kapalnou chromatografií, sloupcovou chromatografií nebo plynovou chromatografií.

Štěpení eventuelního racemátu sloučenin obecného vzorce I může být prováděno známými postupy, např. za použití opticky aktivních kyselin, jako (+)- nebo (-)- vinné kyseliny, nebo jejího derivátu, jako (+)- nebo (-)- diacetyl vinné kyseliny, (+)- nebo (-)- monomethyltartrátu nebo (+)- kyseliny kafr~~o~~sulfonové.

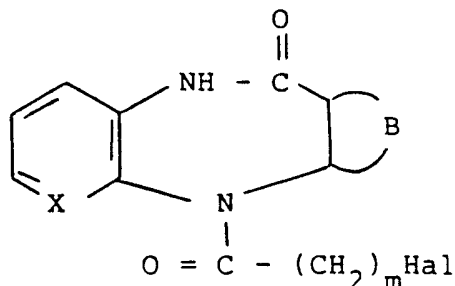
Po běžné metodě k dělení isomerů se přemění racemát sloučeniny obecného vzorce I s nějakou udanou opticky aktivní kyselinou i ekvimolárním množstvím v rozpouštědle a získané krystalky solí diastereomerů se rozdělí na základě využití jejich rozdílné rozpustnosti. Tato přeměna může být provedena v každém druhu rozpouštědla, pokud toto rozpouštědlo vykazuje dostatečný rozdíl v rozpustnosti solí. Přednostně se používají methanol, ethanol nebo jejich směs, např. v poměru objemů 50:50. Potom se každá diastereomerická sůl rozpustí ve vodě s nějakou basí, jako natrium~~o~~carbonátem nebo kalium~~o~~carbonátem, neutralisuje a tím se získají odpovídající volné sloučeniny ve (+)- nebo (-)- formách.

Právě nyní jen jeden enantiomer popř. jedna směs dvou opticky aktivních, podle obecného vzorce I připadajících sloučenin, se získá také tak, že se shora popsaná syntesa provede s pouze jedním odpovídajícím enantiomerem.

Výchozí sloučeninu obecného vzorce II lze vyrobit následovně:



Takováto sloučenina se přemění s nějakou halogenacyl sloučeninou obecného vzorce IX



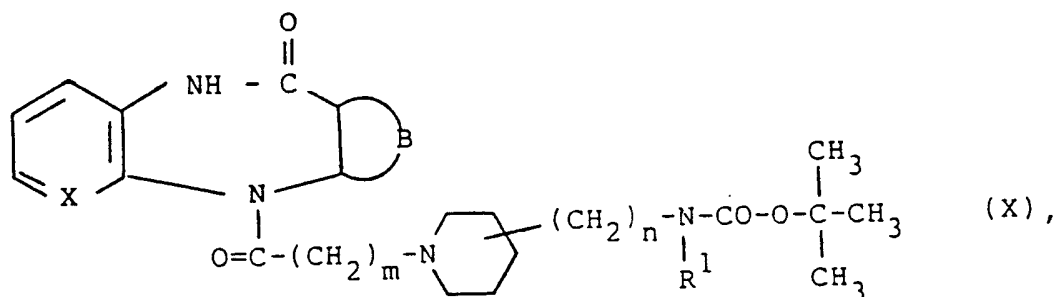
(IX),

kde

X, B a m jsou definovány shora a hal. představuje atom chloru, bromu nebo jodu.

Tato aminace se uskutečňuje v nějakém inertním rozpouštědle při teplotách mezi  $-10^{\circ}\text{C}$  a <sup>teplotou</sup> ~~bodem~~ varu rozpouštědla, především buď alespoň ve 2 mol. sekundárním aminu obecného vzorce VIII nebo s 1 až 2 mol. sekundárního aminu obecného vzorce VIII a nějaké pomocné base. Jako rozpouštědlo přicházejí v úvahu např. chlorované uhlovodíky, jako methylenchlorid, chloroform nebo dichlorethan; tetrahydrofuran nebo dioxan; aromatické uhlovodíky, jako <sup>en</sup>benzol, <sup>en</sup>toluol, <sup>en</sup>xylol, chlorbenzol nebo pyridin; alkoholy, jako ethanol nebo isopropanol; ketony, jako aceton; acetonitril, dimethylformamid nebo 1,3-dimethyl-2-imidazolidon. Jako pomocné base by mohly být jmenovány např. <sup>tertiární</sup> organické base, jako triethylamin, N-methylpiperidin, diethylanilin, pyridin a 4-(dimethylamino)pyridin nebo anorganické base, jako <sup>uhlíkaté</sup> ~~carbonáty~~ /alkalických kovů nebo <sup>alkalických kovů</sup> ~~zemitých alkalických kovů~~ nebo <sup>uhlíkaté</sup> ~~hydrogencarbonáty~~, hydroxidy a oxidy těchto kovů. Eventuálně může být reakce urychlena přidáním jodidů alkalických kovů.

Získá se zároveň sloučenina obecného vzorce X



ve které

B, X, R<sup>1</sup> a m a n jsou shora definovány a ze které se pomocí např. kyseliny bromovodíkové v kys. octové odštěpí známým způsobem tert. butoxykarbonylový zbytek, čímž vznikne sloučenina obecného vzorce II.

*xylozyl*  
Aktivované karbo~~ny~~<sup>xylozyl</sup> kyseliny vzorce III se získají účelně v reakční směsi podle metod popisovaných v literatuře.

Diazepinony obecného vzorce IV jsou v literatuře známy, (srovnej EP-A-O.039.519; EP-A-O.057.428; DE-C-1.179.943 a 1.204.680; F.Hunzicker et al., *Arzneim. Forsch.* 13, 324 (1963)).

*xylozyl*  
Deriváty karbo~~ny~~<sup>xylozyl</sup> kyselin obecného vzorce V, v kterém Nu znamená alkoxy skupinu, se získají přeměnou substituovaného piperidinu obecného vzorce VIII s příslušnými estery halogenalkanových kyselin eventuálně za použití přidanych pomocných basí, např. triethylaminu, nebo katalyzátorů, např. tritonu B. Zmýdlením získaných esterů, např. s louhem těživce, se získají karbo~~ny~~<sup>xylozyl</sup> kyseliny příslušející obecnému vzorci V, v kterých Nu znamená hydroxyskupinu.

Takto získané <sup>xyloni</sup> karbonové kyseliny slouží potom jako výchozí substance pro výrobu derivátů s jinými nukleofugními skupinami, např. halogenidů kyselin vzorce V.

Dalším předmětem vynálezu jsou léky, které obsahují jeden nebo více kondenzovaných diazepinonů obecného vzorce I popř. jejich fyziologicky snášené soli.

Sloučeniny obecného vzorce I lze zpracovat známým způsobem do běžných lékových forem, např. roztoků, čípků, tablet, dražé, kapslí nebo čaj.směsí. Denní dávka se pohybuje obecně mezi 0,02 a 5 mg/kg, přednostně 0,02 a 2,5 mg/kg, zvláště 0,05 a 1,0 mg/kg tělesné <sup>hmotnosti</sup> váhy, může být podána ve více, především v 1 až 3 jednotlivých dávkách, tak, aby bylo dosaženo žádoucích efektů.

Jako již bylo v úvodu uvedeno, mají basické substituované kondenzované diazepinony obecného vzorce I a jejich adiční soli cenné vlastnosti. Vlastní výhodnou selektivitu vůči kardiálním  $M_2$ -receptorům a mohou být proto použity k léčbě bradykardií a bradyarytmií v humánní a také veterinární medicíně.

Z výsledků pokusů van Charldorpa a van Zwietena (viz. K.J. van Charldorp, Dissertation "Characterisation of muscarinic Receptors in the Vascular System", Amsterdam 1988; K.J. van Charldorp, D. Davidesko a P.A. van Zwieten, Eur. J. Pharmacol. 150, 197-199 (1988); K.J. van Charldorp a P.A. van Zwieten, Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 339, 403-408 (1989)) je známo, že muskarinové receptory v basilárních arteriích, které jsou odpovědné za konstrikcii

cév, jsou typu  $M_2$ . Proto lze očekávat, že  $M_2$  antagonisté sníží tonus mozkových cév a tím zvýší prokrvení.

Inhibice muskarinových receptorů mozkových cév vede tedy k zabránění konstriktce a ke zlepšení resp. normalisaci arterioskleroticky podmíněných poruch mozkového prokrvení. Tyto patentované nové sloučeniny se hodí především ke zlepšení resp. normalisaci arterioskleroticky podmíněných poruch mozkového prokrvení.

Řada sloučenin obecného vzorce I má díky vysoké lipofilii dobrou schopnost průniku do centrálního nervového systému a hodí se proto také k léčbě onemocnění centrálního nervového systému, především Alzheimerovy choroby. U senilní demence Alzheimerova typu vede degenerace cholinergních neuronů, především v hippocampálních a kortikálních projekcích, ke sníženému uvolňování mediátoru acetylcholinu. Blokáda presynaptických autoreceptorů přerušuje mechanismus negativní zpětné vazby, kterým neurotransmitter na ještě intaktních neuronech působí, a tak se dosáhne zvýšeného uvolňování acetylcholinu a tím spojené stimulace postsynaptických receptorů (D.C. Mash, D L. Flynn a L.T. Potter, *Science* **228**, 115-117 (1985); E.K. Perry u. a. , *Can. J. Neurol. Sci.* **13**, 521-527 (1986); M. Sarter u.a., *TINS* **11**, 13-17 (1988). Sloučeniny jsou proto vhodné v geriatrii a podporují signifikantně schopnost učení a pozornosti.

K důkazu výhodných efektů na mozkové prokrvení byly provedeny následující pokusy:

### A. Vazebné studie na muskarinových receptorech:

Kryší samci Wistar (kmen THOM, 180-220 g tělesné váhy) byli usmrceni stržením vazů. Mozková kůra, srdce a slinné žlázy byly odstraněny, vypláchnuty a 60 g homogenizováno ve 20 násobném objemu HEPES pufru (20 mM 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinetansulfonové kyseliny, 100 mM chloridu sodného, 10 mM chloridu hořečnatého, pH 7,5) prostřednictvím přístroje Ultra-Turrax při maximálních otáčkách. Homogenát byl zředěn v poměru 1:500, vztaženo na původní množství tkáně. Pro vazebný pokus bylo inkubováno 1 nM [<sup>3</sup>H] pirenzepinu (3,22 TBq/mmol), který se váže na M<sub>1</sub>-receptory kůry a 0,3 nM [<sup>3</sup>H] NMS (<sup>3</sup>H-N-methylscopolaminu) (2,64 TBq/mmol) k vazbě na srdce a slinné žlázy při pokojové teplotě, u [<sup>3</sup>H] pirenzepinu 90 minut, u [<sup>3</sup>H] NMS 40 minut dlouho s 0,35, 0,30 a 0,20 mg proteinu na zkoušku (0,5ml) pro srdce, slinné žlázy a kůru. Koncentrace proteinu byla stanovena metodou podle Lowry et al. (J.Biol.Chem. 93, 265). Inkubace byla ukončena rychlou filtrací přes skleněný filtr a použitím přístroje Skatron Cell Harvester. Po dvojitým promytí (10 vteřin s ca. 3 ml tekutiny) byly filtry na vzduchu usušeny, stočeny v minivialkách, přes noc třepány se 4 ml scintilační tekutiny a s účinností 45-50 % bylo provedeno měření scintilace přístrojem Packard 460 C. Všechny pokusy byly provedeny 3x. Nespecifická vazba byla definována jako radioaktivita v přítomnosti 1 μM (-)-3-chinuklidinyl-benzilátu. Vazebná data byla analyzována za pomoci počítače nelineární metodou "least-square curve fitting" (Heinzel, G., 1982, v: Pharmacokinetics during Drug Development: Data Analysis and Evaluation Techniques, eds. G. Bozler and J.M. van Rossum (Gustav - Springer - Verlag), str. 207).

Disociační konstanty byly vypočítány z hodnot IC<sub>50</sub> podle údajů Chenyho a Prussofa (Biochem. Pharmacol. 22, 3099 (1973)). Výsledky jsou shrnuty v tabulce 1.

### B. Vyšetření centrálního účinku:

### Princip:

Arekolin má jak centrálně, tak také periferně působící komponenty. Periferní účinky (snižující krevní tlak) jsou blokovány N-methylskopolaminem, takže nastupuje jen centrální (krevní tlak zvyšující) účinek arekolinu. Antimuskarinika schopná průniku do mozku blokuje tento centrální účinek.

### Metoda:

Kryší samci o <sup>hmotnost</sup> ~~váze~~ 300 g jsou narkotisováni i.p. podaným urethanem (1,2 g/kg). Trachea je intubována, zavedena umělá ventilace se směsí vzduch/kyslík (80 zdvihů/min). Krevní tlak je po kanylaci a. carotis registrován snímačem tlaku (Bell a Howell typ 4-327-I). Testované substance jsou aplikovány (0,5 mol/kg) do v. jugularis. Před začátkem pokusu obdrží zvířata 0,5 mg/kg N-methyl-scopolaminu. Arekolin je aplikován (0,3 mg/kg) v 15 minutových intervalech. Po dvou srovnávacích hodnotách se vstříkne testovaná substance ve stoupajícím dávkování 5 minut před obnovenou aplikací arekolinu. Dosažené výsledky byly porovnány se středními výchozími hodnotami a vyjádřeny v % inhibice.

Tabulka 2 obsahuje získané hodnoty u testu s arekolinem.

### C. Vliv na paměť u Morris Water Maze

Vyšetřování byla provedena za použití vodního labyrintu, popsaného R.M.G. Morrisem v Learn Motive 12, 239-249 (1981) podle zde líčených postupů.

První den obdržely krysy (n=7/skup.) staré 24 měsíce

a tím s omezenou schopností učení subkutánně 0,2 mg/kg sloučeniny D, jiná skupina těchto zvířat fyziologický roztok (s.c.). Skupiny byly pozorovány 4 dny v Morris Water Maze.

Jak vyplývá z průběhu přitom získaných křivek na obrázku 1, působí podávání sloučeniny D zlepšení paměti v porovnání se zvířaty, kterým byl podáván pouze fyziologický roztok a která z důvodu věku jsou v učení omezena. Tak např. 2. den byla doba latence snížena asi o 50 %. 4. den se dostala zvířata se substancí D na stejnou úroveň jako kontrolní skupina mladých krys (n=7/skup.), které byly léčeny pouze fyziologickým roztokem. Tento účinek patentovaných M<sub>2</sub>-antagonistů je překvapující, u M<sub>1</sub>-selektivního antagonisty pirenzepinu bylo pozorováno zhoršení schopnosti učení a paměti (A.J. Hunter a F.F. Roberts, Pharmacol. Biochem. and Behavior Vol. 30, 519-523 (1988), Titel: "The effects of pirenzepine on spatial learning in the Morris Water Maze"). O podobných negativních pozorováních u neselektivních substancí jako skopolaminu nebo atropinu podávají zprávy také A.J. Hunter, F.F. Roberts a C.A. Tutty v Br. J. Pharmacol. 87, 41P, 1986; R.J. Sutherland, I.Q. Wishaw a J.C. Regehr, J. Comp. Physiol. Psychol. 96 563-573 (1982) a I.Q. Wishaw, Behav. Neurosci. 99, 979-1005 (1985).

Podle předcházejících údajů byly např. zkoušeny následující sloučeniny:

A = 5,11-dihydro-11-[[4-[3-[(2,2-dimethyl-1-oxobutyl)ethyl-amino]-propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on

B = 5,11-dihydro-[[4-[3-[(2,2-dimethyl-1-oxopentyl)ethyl-amino]-propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on

C = 5,11-dihydro-11-[[4-[4-[(2,2-dimethyl-1-oxopentyl)ethylamino]-butyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on

D = 5,11-dihydro-8-chlor-11-[[4-[3-[(2,2-dimethyl-1-oxopentyl)ethylamino]-propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on

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

F = 5,11-dihydro-11-[[4-[3-[(2,2-dimethyl-1-oxopropyl)ethylamino]propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on

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

a srovnány s následujícími substancemi:

H = 11-[[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on (viz US-Patent ~~№~~<sup>č</sup>. 4,550,107)

I = 11-[[4-[4-(diethylamino)butyl]-1-piperidinyl]acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on (viz EP-A2-0 312 895)

z EP-A1-0 402 734:

J = 5,11-dihydro-11-[1-oxo-6-(1-piperidinyl)-4-hexin-1-yl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

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

L = 5,11-dihydro-11-[[[2-[2-[(dipropylamino)methyl]-1-piperidinyl]ethyl]amino]carbonyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-methansulfonát

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

N = 4,9-dihydro-3-methyl-4-[[4-[3-(1-piperidinyl)-1-propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on

O = 5,11-dihydro-11-[1-oxo-6-(1-piperidinyl)-1-hexyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-10-on

P = 4,9-dihydro-3-methyl-4-[6-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-1-oxo-4-hexin-1-yl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on

Q = 11-[4-[3-[(diethylamino)methyl]-4-morholinyl]-1-oxo-1-butyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

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

S = 5,11-dihydro-11-[[[2-(1-methyl-hexahydro-1H-2-azepinyl)-  
ethyl]methylamino]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzo-  
diazepin-6-on

Výsledky jsou znovu uvedeny v následujících tabulkách 1 a 2:

Tabulka 1

Receptor-vazebný test, in vitro:

Výsledky:

Sub- stance	Receptor-vazebný test			Poměr selektivit (M <sub>1</sub> /M <sub>2</sub> )
	M <sub>1</sub> (kúra)	M <sub>2</sub> (srdce)	M <sub>3</sub> (submandibularis)	
A	500	25	750	20
B	150	15	300	10
C	500	38	875	13
D	866	25	916	35
E	1000	100	1500	10
F	900	65	1500	14
G	600	25	750	24
H	500	79	1995	6
I	20	5	151	4
J	794	120	1820	6,6
K	126	25	759	5
L	30	7,9	100	3,8
M	13	2	13	6,5
N	7,9	2	6	4
O	10	5	40	2
P	35	7,6	30	4,6
Q	50	20	50	2,5
R	7,1	3	30	2,4
S	16	3	25	5,3



Jak vyplývá z tabulky 1, mají jmenované sloučeniny A až G vynikající  $M_1/M_2$  selektivitu v oblasti 10-35. Tento poměr znamená, že jmenované sloučeniny jsou vysoce selektivní a proto schopny blokovat presynaptické  $M_2$ -receptory v mozku, a sice v oblasti dávek, které ještě neovlivní  $M_1$ -receptory. Naproti tomu substance H až S mají jen mírně vyznačenou  $M_1/M_2$ -selektivitu s poměrem selektivit  $< 6.6$ . Srovnání těchto hodnot selektivit ukazuje, že nové diazepinony obecného vzorce jsou mnohem silnější než kontrolní substance.

Podstatným předpokladem pro použití sloučenin k léčbě onemocnění CNS je jejich průchodnost do mozku. Popsaný zkušební model pro důkaz CNS penetrace ukazuje zřetelně (viz tab.2), že substance A až G jsou schopny inhibovat arekolinem zprostředkované centrální efekty. Tento nálezn může být objasněn pouze na základě dobré průchodnosti do CNS. Naproti tomu neukazují vyšetřované kontrolní substance H, K, L a O s hodnotami  $ED_{50} > 10 \text{ mg/kg}$  (i.v.) účinky na arekolinem zvýšený krevní tlak. Tím je jednoznačně dokázáno, že tyto sloučeniny mají podstatně horší penetraci do CNS.

Následující příklady vysvětlí vynález blíže:

Příklad 1:

5,11-dihydro-11-[[4-[3-[(2,2-dimethyl-1-oxobutyl)ethylamino]-propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

---

1,48 g (0,01 Mol) 2,2-dimethylchloridu kys. máselné rozpuštěného ve 20 ml tetrahydrofuranu, je za míchání při pokojové teplotě přikapáváno do roztoku 4,2g (0,01 Mol) 5,11-dihydro-11-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]-acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on a 2ml triethylaminu ve 150 ml tetrahydrofuranu. K doplnění reakce

se roztok míchá ještě hodinu při 50°C. Po ochlazení se od z roztoku vypadlého triethylaminhydrochloridu odfiltruje a filtrát se vysuší na rotačním odpařovači ve vakuu získaném vodní pumpou. K vyčištění se zbytek rozpustí v ethylesteru kys.octové. Tento roztok se dvakrát vytřepává v 10% kyselině solné, oddělí se organická fáze a vodná fáze se přidáním koncentrovaného amoniaku alkalizuje. Následně se vodná fáze dvakrát extrahuje s ethylesterem kyseliny octové. Organická fáze se usuší ve vakuu přes natriumsulfát do sušiny. Získaný zbytek je krystalisován digerováním v ethylesteru kyseliny octové. Vniknou bezbarvé krystalky o teplotě tání 136-138°C.

Výtěžek: 2,4g (46,2 % teorie).

Příklad 2 :

5,11-dihydro-11-[[4-[3-[(benzoyl)ethylamino]propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-dihydrochlorid

---

Vyrobeno analog. př.1 z 5,11-dihydro-11-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido-[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, a chloridu benzoové kyseliny. Volná base se rozpustí v ethylesteru kys.octové a přidáním etherické solné kyseliny vypadne dihydrochlorid. Překrystalisováním z ethanolu se získá potřebná sloučenina v 62 % výtěžku. Bezbarvé krystalky o teplotě tání 152-154°C (ethanol).

Příklad 3:

5,11-dihydro-11-[[4-[3-[(4-methoxybenzoyl)ethylamino]propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

-dihydrochlorid

Vyrobena analog, př. 1 z 5,11-dihydro-11-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido-[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onu a 4-methoxychloridu kys. benzoové. Volná base se rozpustí v ethylesteru kys. octové a přidáním eterické solné kyseliny vypadne dihydrochlorid. Překrystalisováním z ethanolu se získá potřebná sloučenina v 81 % výtěžku.

Bezbarvé krystalky o teplotě tání 163-165°C (ethanol).

Příklad 4:

5,11-dihydro-11-[[4-[3-[(3,4-dimethoxybenzoyl)ethylamino]propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-dihydrochlorid

---

Vyrobena analog, př. 1 z 5,11-dihydro-11-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido-[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onu a 3,4-dimethoxychloridu kys. benzoové. Volná base se rozpustí v ethylesteru kys. octové a přidáním eterické solné kyseliny vypadne dihydrochlorid.

Výtěžek: 78% teorie

Bezbarvé krystalky o teplotě tání 160-162°C (ethanol).

Příklad 5:

5,11-dihydro-11-[[4-[3-[(Phenylacetyl)ethylamino]propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-dihydrochlorid

---

Vyrobena analog, př. 1 z 5,11-dihydro-11-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido-[2,3-b][1,4]benzodia-

zepin-6-onu a fenylacetylchloridu. Volná base je čištěna chromatografií na silikagelu (Firma Merck, 30-60  $\mu\text{M}$ ) s elučním činidlem představovaným směsí ethylesteru kyseliny octové/methanolem (98:2) a přidáním eterické solné kyseliny následně převedena v dihydrochlorid.

Výtěžek: 24% teorie

Bezbarvé krystalky o teplotě tání 149-152 °C (ethanol).

#### Příklad 6:

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

---

Vyrobena analog př.1 z 5,11-dihydro-11-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido-[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onu a acetylchloridu ve výtěžku 56% teorie.  
Bezbarvé krystalky o teplotě tání 178-180°C (etyléster kys. octové)

#### Příklad 7:

5,11-dihydro-11-[[4-[3-[(2,2-dimethyl-1-oxo-propyl)ethylamino]propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

---

Vyrobena analog př.1 z 5,11-dihydro-11-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido-[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onu a chloridu kys. pivalonové ve výtěžku 61% teorie.  
Bezbarvé krystalky o teplotě tání 154-155°C (etyléster kys. octové).

Příklad 8:

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

---

Směs z 9,5 g (0,033 Mol) 11-(chloracetyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on<sup>u</sup> 9,8 g (0,04 Mol) ~~carbonátu~~<sup>uhlíkatu</sup> sodného a 300 ml acetonitrilu se zahřívá 10 minut při zpětném toku. Potom je reakční směs filtrována a filtrát vysušen ve vakuu. Získaný polotovar je vyčištěn chromatografií na silikagelu (firma Baker, 30-60 μM) se směsí metylenchlorid/methanol/cyklohexan/amoniak/ester kys.octové = 68:15:15:2:500 jako elučním činidlem.

Bezbarvé krystalky o teplotě tání 115-130°C .

Výtěžek: 3,8 g (25% teorie).

Příklad 9:

5,11-dihydro-11-[[4-[3-[(2,2-dimethyl-1-oxopentyl)ethylamino]propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

---

Vyrobena analog př.1 z 5,11-dihydro-11-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido-[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on<sup>u</sup> a 2,2 -dimethylchloridu valerianové kyseliny ve výtěžku 62% teorie.

Bezbarvé krystalky o teplotě tání 138-140°C (diethylether).

Příklad 10:

5,11-dihydro-8-chlor-11-[[4-[3-[(2,2-dimethyl-1-oxopropyl)-ethylamino]propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

---

Vyrobena analog př.1 z 5,11-dihydro-8-chlor-11-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on a chloridum pivalonové kyseliny ve výtěžku 77% teorie.

Bezbarvé krystalky o teplotě tání 168-170°C (etyléster kys. octové).

Příklad 11:

5,11-dihydro-8-chlor-11-[[4-[3-[(2,2-dimethyl-1-oxobutyl)-ethylamino]propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

---

Vyrobena analog př.1 z 5,11-dihydro-8-chlor-11-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on a 2,2-dimethylchloridu kys. máselné ve výtěžku 36% teorie.

Bezbarvé krystalky o teplotě tání 173-174°C (diisopropyl-ether).

Příklad 12:

5,11-dihydro-8-chlor-11-[[4-[3-[(2,2-dimethyl-1-oxopentyl)-ethylamino]propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

---

Vyrobena analog př.1 z 5,11-dihydro-8-chlor-11-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on a 2,2-dimethylchloridu valerianové kyseliny ve výtěžku 70 %.

Bezbarvé krystalky o teplotě tání 172-173°C (etyléster kys. octové).

Příklad 13:

5,11-dihydro-8-chlor-11-[[4-[3-[(cyclopropylcarbonyl)ethylamino]propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

---

Vyrobena analog př.1 z 5,11-dihydro-8-chlor-11-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onu a ~~cyklopropanchloridu~~ <sup>cyklopropankarboxylon</sup> ~~carbonové~~ kyseliny ve výtěžku 76% teorie.

Bezbarvé krystalky o teplotě tání 136-138°C (diethylether/ethylester kys. octové).

Příklad 14:

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

---

Vyrobena analog př.1 z 5,11-dihydro-8-methyl-11-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onu a chloridu ~~pivalinové~~ <sup>pivalinové</sup> kys. ve výtěžku 23% teorie.

Bezbarvé krystalky o teplotě tání 177-179 °C (acetonitril).

Příklad 15:

5,11-dihydro-9-chlor-11-[[4-[3-[(2,2-dimethyl-1-oxopentyl)ethylamino]propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

---

Vyrobena analog př.1 z 5,11-dihydro-9-chlor-11-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on a 2,2-dimethylchlorid<sub>4</sub> valer~~án~~ové kyseliny. Vyčistění se provede chromatografií na silikagelu (firma Merck, 30-60 μM) se směsí etylesteru kys. octové/amoniaku (10:0,1) jako elučního činidla.

Výtěžek: 48% teorie.

Bezbarvé krystalky o teplotě tání 150-152 °C (diethylether).

#### Příklad 16:

5,11-dihydro-9-chlor-11-[[4-[3-[(2,2-dimethyl-1-oxobutyl)-ethylamino]propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on

---

Vyrobena analog př.1 z 5,11-dihydro-9-chlor-11-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on a 2,2-dimethylchlorid<sub>4</sub> máselné kyseliny. Čistění base se provádí chromatografií na silikagelu (firma Merck, 30-60 μM) se směsí etylesteru kys. octové/amoniaku (10:0,1).

Výtěžek: 54% teorie.

Bezbarvé krystalky o teplotě tání 123-125°C (diethylether)

#### Příklad 17:

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

---

Vyrobena analog př.1 z 5,11-dihydro-8-methyl-11-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]ben-

zodiazepin-6-on a 2,2-dimethylchlorid kys. máselné. Čistění se provádí chromatografií na silikagelu (firma Baker, 30-60 μM) se směsí etylesteru kys. octové/amoniaku (10:0,1) jako eluční činidlo.

Výtěžek: 41% teorie.

Bezbarvé krystalky o teplotě tání 97-99°C (etylester kys. octové).

Příklad 18:

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

---

Vyrobena analog. př.1 z 5,11-dihydro-8-methyl-11-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on a 2,2-dimethylchlorid ~~valerianové~~ kyseliny. Čistění chromatografií na silikagelu (firma Baker, 30-60 μM) se směsí etylester kys. octové/amoniak (10:0,1) jako elučního činidla.

Výtěžek: 28% teorie .

Bezbarvé krystalky o teplotě tání 83-85°C (etylester kys. octové).

Příklad 19:

5,11-dihydro-8-chlor-11-[[4-[3-[(2,2-dimethyl-1-oxo-4-penten-1-yl)ethylamino]propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on

---

Vyrobena analog. př.1 z <sup>chloridu</sup> 2,2-dimethyl-4-penten<sup>ore/ karb kyrelij</sup>chloridu a 5,11-

dihydro-8-chlor-11-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]-acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on<sub>w</sub>. Čistění chromatografií na silikagelu (firma Baker, 30-60 μM) se směsí etylesteru kys. octové/methanolu/cyklohexanu/amoniaku = 8:1:1:0,1 jako elučního činidla.

Výtěžek: 88% teorie .

Bezbarvé krystalky o teplotě tání 157-158°C (diethylether).

Příklad 20:

5,11-dihydro-8-chlor-11-[[4-[3-((cyclohexyl<sup>u</sup>carbonyl)ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on

---

Vyrobena analog. př.1 z 5,11-dihydro-8-chlor-11-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on<sub>w</sub> a ~~cyklohexanarbonchloridu~~ <sup>kyklohexanonu</sup> Čistění chromatografií na silikagelu (firma Baker, 30-60 μM) se směsí etylesteru kys. octové/methanolu/cyklohexanu/amoniaku = 8:1:1:0,1 jako elučního činidla.

Výtěžek: 70% teorie .

Bezbarvé krystalky o teplotě tání 162-163°C (diethylether).

Příklad 21:

5,11-dihydro-8-chlor-11-[[4-[3-((1-oxopentyl)ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

---

Vyrobena analog. př.1 z 5,11-dihydro-8-chlor-11-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on<sub>w</sub> a chloridu valerian<sup>u</sup>ové kys.. Čistění chro-

matografií na silikagelu (firma Baker, 30-60  $\mu\text{M}$ ) se směsí etylesteru kys. octové/methanolu/cyklohexanu/amoniaku = 8:1:1:0,1 jako elučního činidla.

Výtěžek: 73% teorie .

Bezbarvé krystalky o teplotě tání 150-152°C (diethylether).

Příklad 22:

5,11-dihydro-8-chlor-11-[[4-[3-[(1-oxobutyl)ethylamino]-propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

---

Vyrobena analog př.1 z 5,11-dihydro-8-chlor-11-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on a chloridu máselné kys..Čistění chromatografií na silikagelu analog př.21.

Výtěžek: 75% teorie .

Bezbarvé krystalky o teplotě tání 152-154°C (diethylether).

Příklad 23:

5,11-dihydro-8-chlor-11-[[4-[3-[(1-oxopropyl)ethylamino]-propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

---

Vyrobena analog př.1 z 5,11-dihydro-8-chlor-11-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on a chloridu propionové kys..Čistění chromatografií na silikagelu analog př.21.

Výtěžek: 77% teorie .

Bezbarvé krystalky o teplotě tání 141-143°C (diethylether).

Příklad 24:

5,11-dihydro-11-[[4-[3-[(1-oxopropyl)ethylamino]propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

---

Vyrobena analog, př.1 z 5,11-dihydro-11-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on a chloridu propionové kys.. Čistění chromatografií na silikagelu analog př.21.

Výtěžek: 50% teorie .

Bezbarvé krystalky o teplotě tání 123-125°C (diethylether).

Příklad 25:

5,11-dihydro-11-[[4-[3-[(1-oxobutyl)ethylamino]propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

---

Vyrobena analog, př.1 z 5,11-dihydro-11-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on a chloridu máselné kys.. Čistění chromatografií na silikagelu analog př.21.

Výtěžek: 61% teorie .

Bezbarvé krystalky o teplotě tání 174-175°C (diethylether).

Příklad 26:

5,11-dihydro-11-[[4-[3-[(1-oxopentyl)ethylamino]propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

---

Vyrobena analog př.1 z 5,11-dihydro-11-[[4-[3-(ethylamino)-

propyl]-1-piperidiny]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on<sub>4</sub> a chloridu valerianové kys..Čistění chromatografií na silikagelu analog př.21.

Výtěžek: 64% teorie .

Bezbarvé krystalky o teplotě tání 167-168°C (diethylether).

Příklad 27:

5,11-dihydro-8-chlor-11-[[4-[3-[(1-methylcyclohexyl<sup>xylyl</sup>karbonyl)-ethylamino]propyl]-1-piperidiny]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

---

Roztok, skládající se z 313 mg (2,2 mMol) 1-methylcyklohexan-<sup>xylyl</sup>karbo~~nové~~ kyseliny a 340 mg (3,0 mMol) N.N<sup>1</sup>-~~k~~karbonyl-diimidazolu ve 20 ml tetrahydrofuranu, se zahřívá na 45°C za míchání 1 hodinu. Potom se k němu přidá 920 mg (2mMol) 5,11-dihydro-8-chlor-11-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidiny]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on<sub>4</sub> a reakční roztok se míchá dále 2 hodiny při teplotě 45°C. Po ukončené reakci se vleje reakční směs do nasyceného roztoku chloridu sodného, oddělí se organická fáze a ve vakuu vysuší. Získaný zbytek se rozdělí mezi vodu a ethylester kys. octové a fáze ethylesteru kyseliny octové se odpaří ve vakuu. Získaný polotovar se čistí chromatograficky na silikagelu (firma Baker, 30-60 μM) za použití směsi vzniklé z ethylesteru kys. octové/methanolu/amoniaku (9:1:0,1). Žádaná sloučenina se získá jako amorfni produkt ve výtěžku 130 mg (11% z teorie). R<sub>f</sub>-hodnota chromatogramu na tenké vrstvě: 0,4 (DC-disky: silikagel, firma Merck;tekutina: methylenchlorid/cyklohexan/methanol/amoniak = 680:150:150:20).

Příklad 28:

5,11-dihydro-8-chlor-11-[[4-[3-[(tricyclo[3,3,1,1<sup>3,7</sup>]dec-1-yl-

(~~karbonyl~~)ethylamino]propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

---

Vyrobena analog. př. 1 z <sup>chloridu</sup> 5,11-dihydro-8-chlor-11-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on a tricyklo[3,3,1,1<sup>3,7</sup>]dekan-1-chlorid ~~karbo-~~  
xylové kys. ve výtěžku 20% teorie. Čistění chromatograficky na silikagelu (firma Baker) se směsí etylesteru kys. octové/ cyklohexanu/ methanolu/ amoniaku = 80:10:10:1 jako elučního činidla.

R<sub>F</sub>-hodnota u chromatogramu na tenké vrstvě: 0,65 (DC-disky: silikagel, firma Merck; tekutina: methylenchlorid/cyklohexan/ methanol/amoniak = 680:150:150:20).

#### Příklad 29:

5,11-dihydro-11-[[4-[4-[(2,2-dimethyl-1-oxopropyl)ethylamino]butyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

---

Vyrobena analog př. 1 z 5,11-dihydro-11-[[4-[4-(ethylamino)butyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on a chloridu pival<sup>lové</sup> kyseliny. Ve výtěžku 62% teorie.

Bezbarvé krystaly o teplotě tání 206-207°C (etylester kys. octové).

#### Příklad 30:

5,11-dihydro-11-[[4-[4-[(cyclopropyl~~karbonyl~~)ethylamino]butyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

---

Vyrobena analog př.1 z 5,11-dihydro-11-[[4-[4-(ethylamino)-butyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on a chloridu cyklopropankarbo~~xy~~ové kyseliny. Ve výtěžku 67% teorie.

Bezbarvé krystaly o teplotě tání 202-204°C (etylester kys. octové).

Příklad 31:

5,11-dihydro-11-[[4-[4-[(2,2-dimethyl-1-oxobutyl)ethylamino]-butyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

---

Vyrobena analog př.1 z 5,11-dihydro-11-[[4-[4-(ethylamino)-butyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on a 2,2-dimethylchloridu máselné kys.. Ve výtěžku 64% teorie.

Bezbarvé krystaly o teplotě tání 153-155°C (diethylether)

Příklad 32:

5,11-dihydro-11-[[4-[4-[(2,2-dimethyl-1-oxopentyl)ethylamino]butyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

---

Vyrobena analog př.1 z 5,11-dihydro-11-[[4-[4-(ethylamino)-butyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on a 2,2-dimethylchloridu valer~~ian~~ové kys.. Ve výtěžku 69% teorie.

Bezbarvé krystaly o teplotě tání 168-169°C (etylester kys. octové).

Příklad 33:

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

---

Vyrobena analog, př.1 z 5,11-dihydro-11-[[4-[4-(ethylamino)butyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on a 3,4-dimethoxychlorid benzoové kyseliny ve výtěžku 67% teorie.

Bezbarvé krystaly o teplotě tání 132-135°C (etyléster kys. octové).

Příklad 34:

5,11-dihydro-8-chlor-11-[[4-[4-[(2,2-dimethyl-1-oxopropyl)ethylamino]butyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

---

Vyrobena analog, př.1 z 5,11-dihydro-8-chlor-11-[[4-[4-(ethylamino)butyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on a chloridu pivalinové kyseliny ve výtěžku 55% teorie.

Bezbarvé krystaly o teplotě tání 205-207°C (etyléster kys. octové).

Příklad 35:

5,11-dihydro-8-chlor-11-[[4-[4-[(2,2-dimethyl-1-oxopentyl)ethylamino]butyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

---

Vyrobena analog, př.1 z 5,11-dihydro-8-chlor-11-[[4-[4-(ethylamino)butyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on a 2,2-dimethylchloridu valerianové kyseliny ve

výtěžku 60% teorie.

Bezbarvé krystaly o teplotě tání 149-151°C (etyléster kys. octové).

Příklad 36:

4,9-dihydro-3-methyl-4-[[4-[3-[(2,2-dimethyl-1-oxobutyl)ethylamino]propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on

---

Vyrobena analog, př.1 z 4,9-dihydro-3-methyl-4-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on a 2,2-dimethylchloridu máselné kyseliny ve výtěžku 19% teorie.

Bezbarvé krystaly o teplotě tání 207-208°C (acetonitril)

Příklad 37:

4,9-dihydro-3-methyl-4-[[4-[3-[(2,2-dimethyl-1-oxopropyl)ethylamino]propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on

---

Vyrobena analog, př.1 z 4,9-dihydro-3-methyl-4-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on a chloridu pivalinové kyseliny ve výtěžku 19% teorie.

Bezbarvé krystaly o teplotě tání 188-189°C (acetonitril)

Příklad 38:

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

---

Vyrobena analog př.1 z 5,11-dihydro-11-[[4-[2-(methylamino)-ethyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on a benzoyl chlorid ve výtěžku 80% teorie.  
Bezbarvé krystaly o teplotě tání 120-122°C (etyléster kys. octové).

Příklad 39:

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

---

Vyrobena analog př.1 z 5,11-dihydro-11-[[4-[(methylamino)-methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on a acetylchlorid ve výtěžku 83% teorie.  
Bezbarvé krystaly o teplotě tání 242-243°C (etyléster kys. octové).

Příklad 40:

3-chlor-4-[[4-[3-[(2,2-dimethyl-1-oxopropyl)ethylamino]propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrrolo[3,2-b][1,5]benzodiazepin-10-on

---

Vyrobena analog př.1 z 3-chlor-4-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrrolo[3,2-b][1,5]benzodiazepin-10-on a chloridu pivalonové kyseliny ve výtěžku 42% teorie.  
Bezbarvé krystaly o teplotě tání 150-151°C (etyléster kys. octové).

Příklad 41:

6,11-dihydro-11-[[4-[3-[(2,2-dimethyl-1-oxopentyl)ethylamino]-

propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on

---

Vyrobeno analog. př.1 z 6,11-dihydro-11-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-5H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-on a 2,2-dimethylchloridu valerianové kyseliny ve výtěžku 44% teorie.

R<sub>F</sub>-hodnota u chromatografie na tenké vrstvě : 0,6 (DC-disky: silikagel, firma Merck; tekutina: methylenchlorid/cyklohexan/methanol/amoniak = 6,8:1,5:1,5:0,2).

Příklad 42:

5,11-dihydro-8-chlor-11-[[4-[3-[(2,2-dimethyl-1-oxopentyl)-ethylamino]propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on

---

Do roztoku z 0,52 g (4 mMol) 2,2-dimethylvalerianové kyseliny a 0,54 g (4mMol) 1-hydroxybenzotriazolu v 50 ml tetrahydrofuranu se přidá při 0°C za míchání 0,82 g (4mMol) N.N<sup>1</sup>-dicyklohexylkarbodiimidu. Roztok se míchá dále 30 min. při stejné teplotě a potom se připojí (4mMol) 5,11-dihydro-8-chlor-11-[[4-[3-(ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on. Nato se míchá dále 12 hodin při pokojové teplotě. Odsaje se od vytvořené dicyklohexylmočoviny a filtrát se vysuší ve vakuu. Zbytek je vyčistěn chromatograficky na silikagelu (firma Baker) se směsí z etylesteru kys. octové/methanolu/cyklohexanu/amoniaku = 8:1:1:0,1 jako elučního činidla. Obdrží se bezbarvé krystaly o teplotě tání 172-173°C (etylester kys. octové). Výtěžek: 160 mg = 7% teorie.

Tato substance je podle svých fyzikálně-chemických a spektroskopických dat zcela identická se substancí získanou podle př.12.

Příklad 43:

5,11-dihydro-11-[[3-[3-[(benzoyl)methylamino]propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on.

---

Výroba analog, př. 8 z 11-(chloracetyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on<sub>a</sub> a 3-[3-[(benzoyl)methylamino]propyl]piperidin<sub>w</sub>. Čistění se provádí chromatografií na silikagelu se směsí z methylenchloridu/methanolu = 99:1 jako elučního činidla.

Výtěžek: 43% teorie.

Bezbarvé krystaly o teplotě tání 172-173°C.

Příklad 44:

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

---

Výroba analog, př. 8 z 11-(chloracetyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on<sub>a</sub> a 3-[3-[(acetyl)methylamino]propyl]piperidin<sub>w</sub>. Čistění se provádí chromatografií na silikagelu (firma Baker) s methylenchloridem, kterému je ~~prisužováno~~ <sup>pridáváno</sup> rostoucí množství ~~na~~ methanol<sub>w</sub>.

Výtěžek: 23% teorie.

Bezbarvé krystaly o teplotě tání 170-172°C.

Příklad 45:

5,11-dihydro-11-[[4-[3-[(2,2-dimethyl-1-oxopentyl)amino]propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on.

---

Výroba analog-př.1 z 5,11-dihydro-11-[[4-(3-aminopropyl)-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onu a 2,2-dimethylchloridu valerianové kyseliny ve výtěžku 64% teorie.

Bezbarvé krystaly o teplotě tání 150-152°C (etyléster kys. octové).

Příklad 46:

5,11-dihydro-5-[[4-[3-((2,2-dimethyl-1-oxopentyl)ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on.

---

Výroba analog, př.1 z 5,11-dihydro-5-[[4-(3-ethylamino)propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-onu

Čistění se provede chromatografií na silikagelu (firma Merck, 30-60 µM) se směsí etylesteru kys. octové/amoniaku (10:0,1) jako elučního činidla.

Výtěžek: 53% teorie.

Bezbarvé krystaly o teplotě tání 124-126°C (diethylether).

R<sub>F</sub>-hodnota u chromatografie na tenké vrstvě: 0,5 /DC-disky: silikagel, firma Merck; tekutina: methylenchlorid/cyklohexan/methanol/amoniak = 6,8:1,5:1,5:0,2.

Následovně je na několika příkladech popsána výroba použitých farmaceutických forem.

Příklad I:

Tablety s 5 mg 5,11-dihydro-11-[[4-[3-[(2,2-dimethyl-1-oxo-butyl)ethyl-amino]propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido-[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on.

---

Složení:

1 tableta obsahuje:

účinná látka	5,0 mg
mléčný cukr	148,0 mg
bramborový škrob	65,0 mg
magnesiumstearát	2,0 mg
	<hr/>
	220,0 mg

Výrobní postup:

Z bramborového škrobu se zahřátím vyrobí 10% ní hlen. Účinná látka, mléčný cukr a zbývající bramborový škrob se smíchají a se shora uvedeným hlenem granulují přes síto s otvory 1,5 mm. Granulát se usuší při 45°C, ještě jednou přeseje přes uvedenou síto a smíchá s magnesiumstearátem a lisuje do tablet.

Váha tablety: 220 mg

Razník: 9 mm

Příklad II:

Dražé s 5 mg 5,11-dihydro-11-[[4-[3-[(2,2-dimethyl-1-oxo-butyl)ethyl-amino]propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido-[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on.

---

Tablety vyrobené podle příkladu I se potáhnou obalem, který se skládá v podstatě z cukru a talku. Hotová dražé jsou potom vyleštěna pomocí včelího vosku.

Váha dražé: 300 mg

Příklad III:

Ampule s 10 mg 5,11-dihydro-11-[[4-[4-[(2,2-dimethyl-1-oxopentyl)ethyl-amino]butyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido-[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-dihydrochlorid.

---

Složení:

1 ampule obsahuje:

účinná látka		10,0 mg
chlorid sodný		8,0 mg
dest.voda	ad	1 ml

Výrobní postup:

Účinná látka a chlorid sodný se rozpustí v destilované vodě a doplní na předepsaný objem. Roztok se přefiltruje, sterilisuje a naplní do 1 ml ampulí.

Sterilisace: 20 min. při 120°C.

Příklad IV:

Čípky s 20 mg 5,11-dihydro-8-chlor-11-[[4-[3-[(2,2-dimethyl-1-oxo-pentyl)ethyl-amino]propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

---

Složení:

1 čípek obsahuje:

účinná látka	20,0 mg
čípkové vehikulum (např. Witepsol W 45 <sup>(R)</sup> )	1 680,0 mg
	<hr/>
	1 700,0 mg

Výrobní postup:

Jemně práškováná účinná látka je suspendována do rozpuštěné a na 40°C vychlazené čípkové hmoty. Hmota se vylévá při 37°C do lehce předchlazených čípkových forem.

Váha čípku 1,7 g

Příklad V:

Kapky 5,11-dihydro-11-[[4-[4-[(2,2-dimethyl-1-oxo-pentyl)ethyl-amino]butyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-dihydrochlorid

---

Složení:

100 ml roztoku kapek obsahuje :

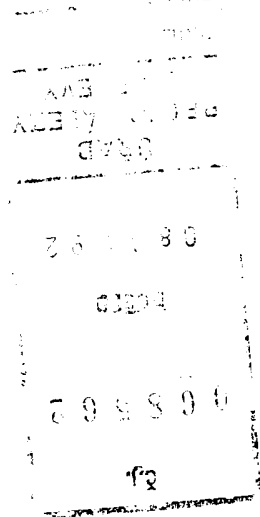
p-hydroxymethylester kys.benzoové	0,035 g
p-hydroxypropylester kys.benzoové	0,015 g
anýzový olej	0,05 g

menthol		0,06	g
čistý ethanol		10,0	g
účinná látka		0,5	g
cyklamát sodný		1,0	g
glycerin		15,0	g
dest.voda	ad	100.0	ml

Výrobní postup:

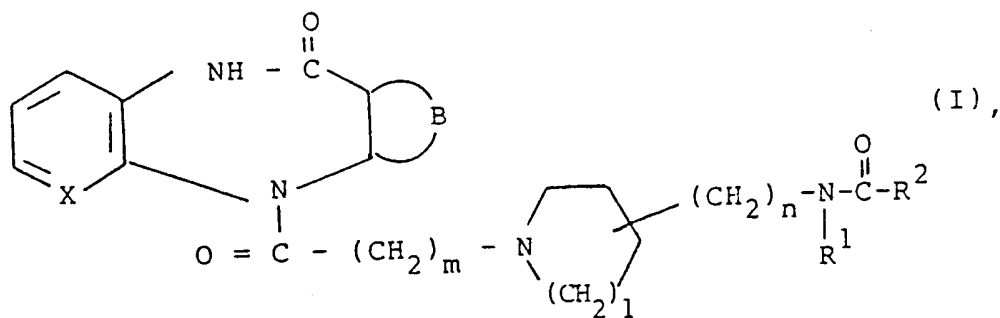
Účinná látka a cyklamát sodný se rozpustí v ca. 70 ml vody a přidá se glycerin. Rozpustí se p-hydroxyester benzoové kys., anýzový olej a menthol v ethanolu a za míchání se tento roztok přidá k vodnému roztoku. Doplní se vodou do 100 ml a přefiltruje.

*D. Korejzová*  
**Dr. ZDENKA KOREJZOVÁ**



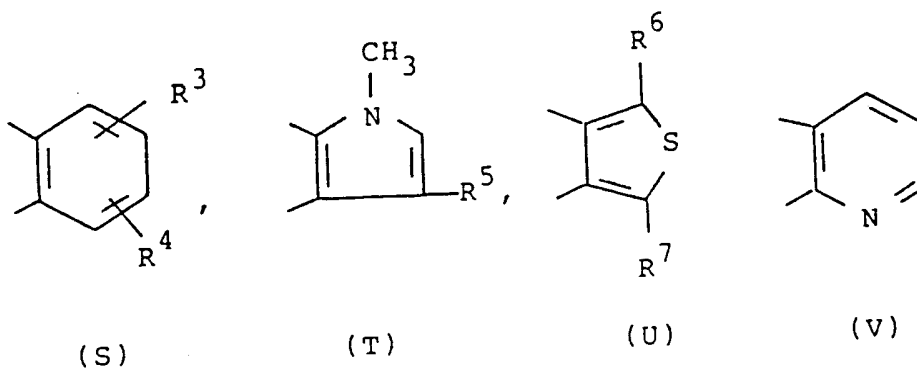
Patentové nároky:

1. Kondenzované diazepinony obecného vzorce I:



kde

B představuje jeden z těchto dvojmocných zbytků:



X, l, m, n a R<sup>1</sup> až R<sup>7</sup> mají následující význam:

X znamená =CH- skupinu nebo pokud B představuje divaletní

zbytek (S), také atom dusíku,

l znamená č. 1, 2 nebo 3,

m znamená č. 1 nebo 2,

n znamená č. 1, 2, 3 nebo 4,

$R^1$  představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s přímým nebo rozštěpeným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku,

$R^2$  představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s přímým nebo rozštěpeným řetězcem o 1 až 8 atomech uhlíku, alkenylovou skupinu s přímým nebo rozštěpeným řetězcem o 4 až 6 atomech uhlíku, eventuálně cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku, adamantylovou skupinu, eventuálně fenylová skupina substituovaná 1 nebo 2 methyl- nebo methoxy-skupinami nebo halogenovým atomem, eventuálně fenylalkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části substituovaná na aromatickém jádře methylovou nebo methoxy-skupinou nebo halogenovým atomem,

$R^3$  a  $R^4$ , které mohou být stejné nebo navzájem rozdílné, představují atom vodíku nebo halogenového prvku nebo skupiny methyl-, ethyl-, methoxy- nebo ethoxy-,

$R^5$  představuje atom vodíku nebo chloru nebo methylovou skupinu,

$R^6$  a  $R^7$ , které mohou být stejné nebo navzájem rozdílné, představují atomy vodíku nebo alkylové skupiny s 1 až 3 atomy

uhlíku, a jejich soli s anorganickými nebo organickými kyseliny  $R^7$  může být také halogenový atom.

2. Kondenzované diazepinony obecného vzorce I podle nároku 1, kde představují:

X atom dusíku,

B divalentní zbytek (S),

l č. 2,

M č. 1,

n č. 3 a 4,

$R^1$  alkylovou skupinu s přímým řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku,

$R^2$  rozštěpenou alkylovou skupinu se 4 až 6 atomy uhlíku, cyklopropyl-, cyklobutyl-, cyklopentyl-, cyklohexyl-, cykloheptyl-, methylcyklopentyl-, methylcyklohexyl-, methylcykloheptyl- nebo adamantylovou skupinu,

$R^3$  a  $R^4$  atomy vodíku nebo methylové skupiny některého z těchto zbytků nebo halogenový atom a substituent  $-(CH_2)_n-NR^1-CO-R^2$  je spojen se 4. posicí piperidinylového kruhu, a jejich soli s anorganickými i organickými kyselinami.

3. Kondenzované diazepinony obecného vzorce I podle nároku 2, v kterých  $R^1$  představuje ethylovou skupinu, a jejich soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.

4. Následující sloučeniny obecného vzorce I podle nároku I:

5,11-dihydro-11-[[4-[3-[(2,2-dimethyl-1-oxobutyl)ethylamino]-propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on,

5,11-dihydro-11-[[4-[3-[(2,2-dimethyl-1-oxopentyl)ethylamino]-propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on,

5,11-dihydro-11-[[4-[4-[(2,2-dimethyl-1-oxopentyl)ethylamino]-butyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on,

5,11-dihydro-8-chlor-11-[[4-[3-[(2,2-dimethyl-1-oxopentyl)ethylamino]propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on,

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

5,11-dihydro-11-[[4-[3-[(2,2-dimethyl-1-oxopropyl)ethylamino]-propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, a

5,11-dihydro-8-methyl-11-[[4-[3-[(2,2-dimethyl-1-oxobutyl)ethylamino]propyl]-1-piperidinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzo-

diazepin-6-on,

a jejich soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.

5. Fyziologicky snášené soli s anorganickými a organickými kyselinami sloučenin podle požadavků 1 až 4.

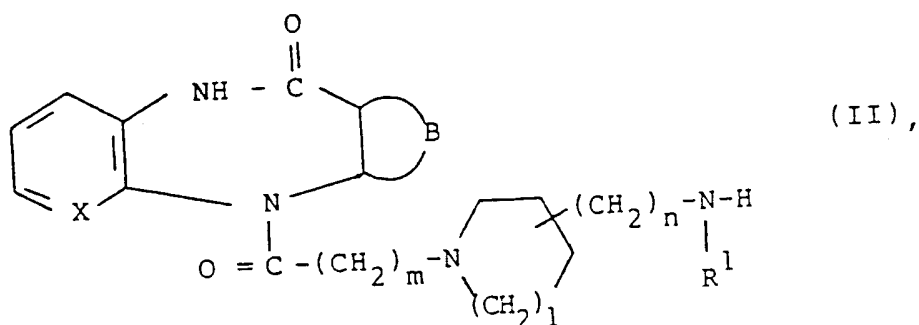
6. Lékové přípravky obsahující nejméně jeden kondenzovaný diazepinon podle nároku 1 až 4 nebo fyziologicky snášenou sůl podle nároku 5 vedle běžných nosičů a/nebo pomocných látek.

7. Použití kondenzovaných diazepinonů podle nároku 1 až 5 k výrobě léků na odstranění arterioskleroticky podmíněných poruch mozkového prokrvení, např. k terapii onemocnění centrálního nervového systému.

8. Použití kondenzovaných diazepinonů 1 až 5 a 7 k výrobě léků zvyšujících schopnost učení a zlepšujících paměť.

9. Postupy výroby nových kondenzovaných diazepinonů obecného vzorce I podle nároků 1 až 5, charakterizované tím, že

a) basicky substituované, kondenzované diazepinony obecného vzorce II



kde

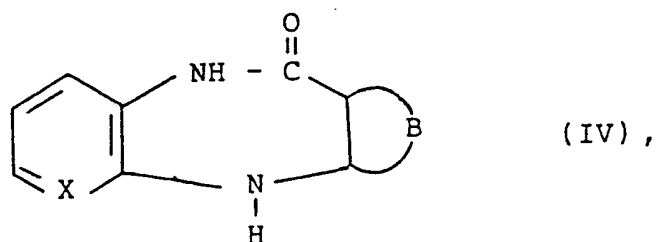
X, B, l, m, n a R<sup>1</sup> jsou jak definováno v nároku 1, s kyselinami obecného vzorce III



kde

R<sup>2</sup> je definován v nároku 1, nebo se s jejich reakčními deriváty v některém rozpouštědle při teplotách dosahujících až bodu varu reakční směsi přeměňují nebo

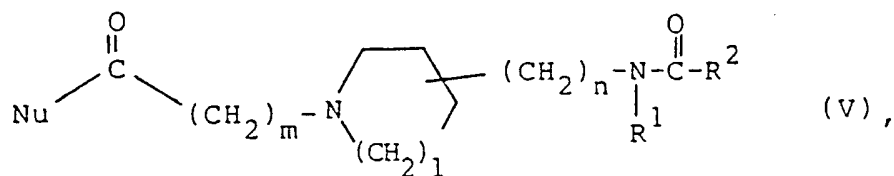
b) Diazepinony obecného vzorce IV



kde

X a B jsou definovány v nároku 1, s deriváty karbo-  
nových kyselin obecného vzorce V se přeměňují v některém rozpouštědle.

Obecný vzorec V:



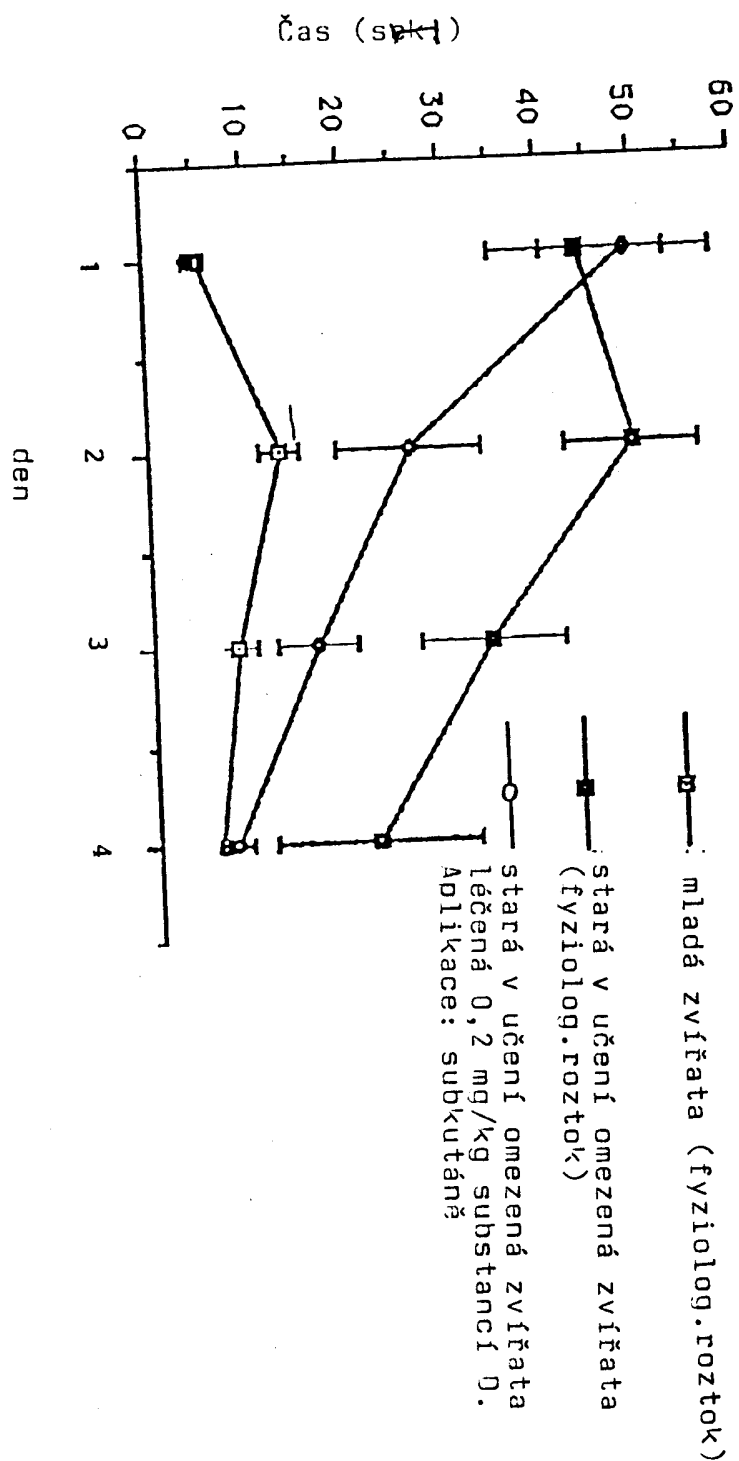
l, m, n, R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> jsou definovány v nároku 1 a Nu představuje nukleofugní skupinu

a v žádoucím případě, v souvislosti s tím získané sloučeniny obecného vzorce I jsou převedeny ve své diastereomery popř. enantiomery odděleně a/nebo získané soli ve volné base a/nebo získané volné base ve své adiční soli, zvláště ve fyziologicky snášené soli, s anorganickými nebo organickými kyselinami.

Zastupuje:

*Zdenka Korejzová*  
Dr. ZDENKA KOREJZOVÁ

068362  
 08.11.92  
 BRAD  
 FSV V. JENNY  
 F. J. E. VY  
 P. J. H.

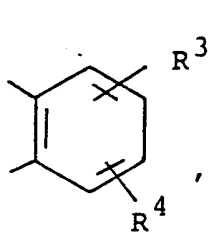
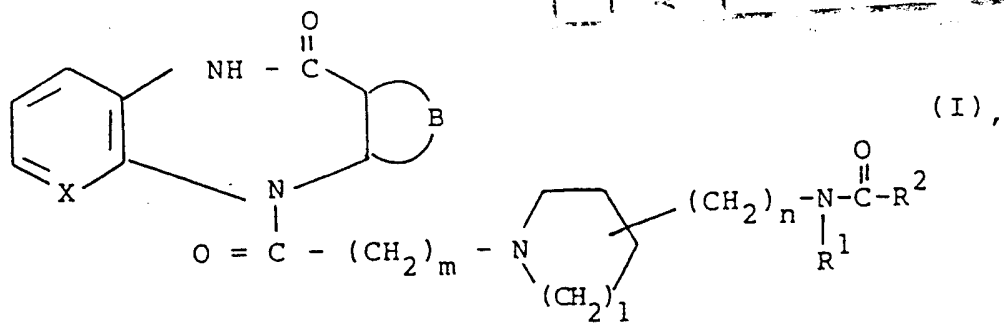


Obr. 1

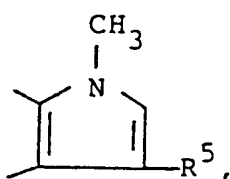
PV 1111-92

Vizna kakovost (I, S, T, U, V)

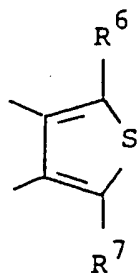
PROJEKAT	08.1.92	008562	KL
PROJEKAT			
PROJEKAT			
PROJEKAT			



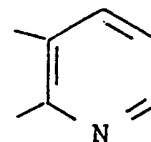
(S)



(T)



(U)



(V)