



Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr ———

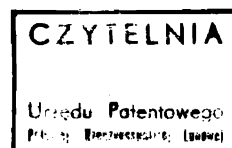
Int. Cl.³ C07D 471/04
C07D 413/14

Zgłoszono: 82 12 24 (P. 239770)

Pierwszeństwo ———

Zgłoszenie ogłoszono: 83 10 24

Opis patentowy opublikowano: 1986 05 31



Twórcy wynalazku: Leonard Kuczyński, Aleksander Mrozikiewicz, Jadwiga Sołoducho

Uprawniony z patentu tymczasowego: Akademia Medyczna,
Wrocław (Polska)

Sposób wytwarzania nowego 1-morfolinometylo-2,3,4,9-tetrahydropirydo-[2,3-e] [1,4]-diazepino-2,3,9-trionu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego 1-morfolinometylo-2,3,4,9-tetrahydropirydo-[2,3-e] [1,4]-diazepino-2,3,9-trionu o wzorze 1, charakteryzującego się działaniem hipotensyjnym.

Ze stanu techniki nie są znane sposoby wytwarzania zasady Mannicha — pochodnej pirydo-1,4-diazepiny.

Według wynalazku sposób wytwarzania nowego 1-morfolinometylo-2,3,4,9-tetrahydropirydo-[2,3-e] [1,4]-diazepino-2,3,9-trionu o wzorze 2 polega na tym, że najpierw na 2-aminonikotynoamid działa się nadmiarem chlorku oksalilu w temperaturze 403–413 K i otrzymuje się 1 H,2,3,4,9-tetrahydropirydo-[2,3-e] [1,4]-diazepino-2,3,9-trion o wzorze 2, na który następnie działa się nadmiarem morfiny i formaliny w temperaturze 333–338 K.

Na podstawie stanu techniki nie można było z góry przewidzieć, że uzyska się reakcję przebiegającą pomiędzy reagentami użytymi w sposobie według wynalazku i że otrzyma się produkt w postaci wolnej zasady Mannicha o działaniu farmakologicznym. Związek wytworzony sposobem według wynalazku wykazuje w badaniach farmakologicznych działanie hipotensyjne. Kurczy on mięśnie gładkie jelita przy stężeniu $3 \cdot 10^{-4}$ g/cm³. Związek nie daje efektu spazmolitycznego, co wskazuje na jego ośrodkowe działanie w zakresie efektu hipotensyjnego. Związek ten podawany w dawce 50 mg/kg szczurom powoduje długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego o 50 mm Hg. Toksyczność ostra związku oznaczona w teście przy pomocy tak zwanej approximate lethal dose u szczurów wynosi 400 mg/kg.

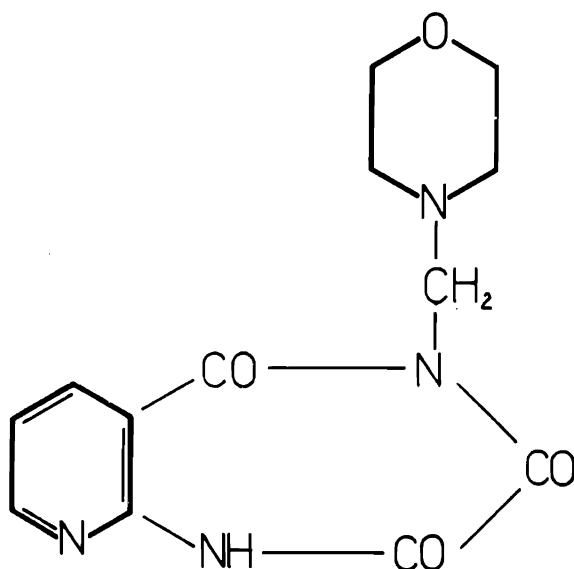
Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w przykładzie wykonania.

Przykład. Mieszaninę 10 g (0,072 mola) 2-aminonikotynoamidu ogrzewa się z 10, 15 g (0,08 mola) chlorku oksalilu w 100 ml ksylenu w temperaturze 413 K w czasie 4 godzin, następnie oddestylowuje się nadmiar ksylenu, ochładza, odfiltrowuje osad i przemywa acetonem, po czym przekrystalizowuje z metalonu. Otrzymuje się 11,09 g 1 H,2,3,4,9-tetrahydropirydo-[2,3-e] [1,4]-diazepino-2,3,9-trionu. 1 g (0,0052 mola) wytworzonego związku rozpuszcza się na ciepło w 50 ml metanolu, do roztworu wkrapla się 2 cm³ (0,071 mola) 40% formaliny i 2 cm³ (0,023 mola) morfoliny. Mieszaninę reagentów ogrzewa się w lekkim wrzeniu w temperaturze 338 K przez

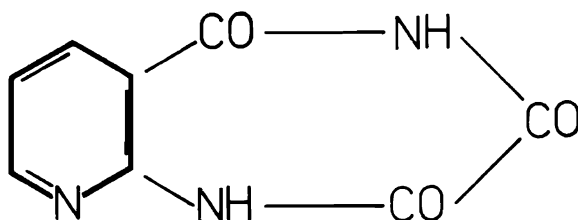
4 godziny. Nadmiar rozpuszczalnika oddestylowuje się, z oleistej pozostałości acetonem wytrąca się krystaliczny produkt, po czym przekrystalizowuje się z metanolu. Otrzymuje się 1,22 g, co stanowi 81,4% wydajności teoretycznej, 1-morfolinometylo-2,3,4,9-tetrahydropirydo-[2,3-e][1,4]-diazepino-2,3,9-trionu. Związek ten jest białą krystaliczną substancją o temperaturze topnienia 407–408 K rozpuszczalną w metanolu, dimetylosulfotlenku, tetrahydrofuranie, słabo w etanolu, zaś nierozpuszczalną w wodzie, acetonie, eterze styłowym i naftowym, która nie podlega zmianom pod wpływem powietrza i światła.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowego 1-morfolinometylo-2,3,4,9-tetrahydropirydo-[2,3-e][1,4]-diazepino-2,3,9-trionu o wzorze 1, **znamienny tym**, że najpierw na 2-aminonikotynoamid działa się nadmiarem chlorku oksalilu w temperaturze 403–413 K i otrzymuje 1H,2,3,4,9-tetrahydropirydo-[2,3-e][1,4]-diazepino-2,3,9-trion o wzorze 2, na który następnie działa się nadmiarem morfoliny i formaliny w temperaturze 333–338 K.



Wzór 1



Wzór 2