

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

53644

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 24.III.1965 (P 108 062)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 22.VIII.1967

Kl. 12 p, 10/01

MKP C 07 d

UKD

5364

Właściciel patentu: J. R. Geigy A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych N₁₁ — podstawionych pochodnych pirydobenzodiazepin

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych N₁₁-podstawionych pochodnych pirydobenzodiazepin, jak i otrzymanych tym sposobem związków.

Stwierdzono nieoczekiwanie, że związki o wzorze ogólnym 1, w którym R i R₁ niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru, chlorowec, grupę trójfluorometylową, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową lub R i R₁ razem mogą oznaczać grupę metylenodwuoksyłową oraz ich sole z nieorganicznymi i organicznymi kwasami posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne, zwłaszcza działanie obniżające ciśnienie, diuretyczne i przeciwzapalne.

Związki te mogą więc znajdować zastosowanie jako hypotensiva ewentualnie antihypertensiva, diuretica, antiphlogistica i analgetica.

Związki o wzorze ogólnym 1 według wynalazku wytwarza się przez redukcję 11-nitrozo-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepiny o wzorze ogólnym 2, w którym R i R₁ ma wyżej podane znaczenie za pomocą środka redukującego, takiego, jak na przykład pył cynkowy w kwaśnym środowisku, cynk w kwasach mineralnych, wiórki z żelaza w rozcieńczonym kwasie mineralnym itd.

Jako kwaśne środowisko można stosować rozcieńczone wodą niższe kwasy tłuszczowe, np. kwas mrówkowy, kwas octowy lub kwas propionowy. Jako kwasy mineralne można wymienić kwasy chlorowcowodorowe, kwas azotowy itd.

2

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 2 wytwarza się w następujący sposób:

1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksadydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepinę o wzorze ogólnym 3, w którym R i R₁ mają wyżej podane znaczenie nitruje się za pomocą azotynu w środowisku kwaśnym. Azotyny stosuje się w postaci azotynów metali alkalicznych, takich jak na przykład azotyn sodowy, potasowy lub litowy. W tym przypadku jako kwaśne środowisko stosuje się rozcieńczone kwasy mineralne, na przykład kwas chlorowcowodorowy, przede wszystkim kwas chlorowodorowy, lecz kwas siarkowy, kwas azotowy itd. dalej także wodą rozcieńczoną niższe nasycone kwasy tłuszczowe, na przykład kwas mrówkowy, kwas octowy lub kwas propionowy. Jako azotyny można również stosować azotyny niższych alkili, na przykład azotyn butylowy lub azotyn izoamylowy. Reakcję w takim przypadku prowadzi się na przykład w lodowatym kwasie octowym.

Związki o wzorze ogólnym 3 wytwarza się w następujący sposób:

Ester alkilowy kwasu pipekolinowego wprowadza się w reakcję z halogenkiem o-nitrobenzylu. Otrzymany ester kwasu o-nitrobenzylpipekolinowego przez redukcję grupy nitrowej przeprowadza się w ester o-aminobenzylpipekolinowy, który przez zmydlenie i zamknięcie pierścienia przekształca się w 1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepin-10-on o wzorze ogólnym 4.

w którym R i R₁ mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1. Przez redukcję wyżej wymienionego związku za pomocą wodorku litowoglinowego otrzymuje się pożądaną związek o wzorze ogólnym 3.

W analogicznym do wyżej opisanego szeregu reakcji, wychodząc z estru alkilowego kwasu pipekolino-
wego i halogenku o-nitrobenzoilu dochodzi się do 1.
2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c]
[1,4] benzodiazepin-6,12-onu o wzorze ogólnym, 5,
w którym R i R₁ mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1. Również w tym przypadku redukcja tak otrzymanego związku za pomocą wodorku litowoglinowego prowadzi do związku wyjściowego o wzorze ogólnym 3.

Określenia niższa grupa alkilowa i niższa grupa alkoxylova, obejmują nasycone reszty jednowartościowe, alifatyczne, o wzorze ogólnym



w którym m oznacza liczbę całkowitą, niższą od 6. Reszty te mogą być zarówno o łańcuchu prostym, jak i rozgałęzionym, takie jak reszta metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, butylowa, izobutylowa, n-amylova itd.

Jeżeli symbol R ewentualnie R₁ oznaczają atom chlorowca to takim chlorowcem może być atom chloru, bromu lub jodu. Podstawniki występują przede wszystkim w położeniu 8 lub 9.

Otrzymane sposobem według wynalazku pochodne pirydobenzodiazepiny w postaci wolnych zasad można przeprowadzić w farmaceutycznie dopuszczalne, nie-toksyczne sole addycyjne z nieorganicznymi i organicznymi kwasami takimi jak kwasy chlorowodorowe, zwłaszcza kwas chloro- i bromowodorowy, kwas siarkowy i kwas fosforowy jak i kwas octowy, mlekowy, bursztynowy, jabłkowy, askorbinowy, ftalowy i winowy w znany sposób.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wytwarzanie nowych związków o wzorze ogólnym 1, nie przedstawiają jednak jedynych postaci realizowania wynalazku. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza. W przykładach stosowana nomenklatura, oparta jest na budowie przedstawionej wzorem 6, 11-amino-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepiny.

Przykład I. 1, 2, 3, 4, 6, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepin-12/11H-on

24 g estru etylowego kwasu N-/o-aminobenzyl-/pipekolino-
wego rozpuszcza się w 300 ml 3n kwasu solnego i 5 godzin ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Utworzony żółty roztwór odlebia, przesącza i alkalizuje do wartości pH 10. Krystaliczny osad zbiera się na lejku Buchnera, przemycza wodą i przekrystalizowuje z etanolu. Otrzymuje się 1, 2, 3, 6, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepin-12/11H-on, o temperaturze topnienia 182 — 183, z wydajnością 70%.

Po traktowaniu wolnej zasady nadmiarem etanolowego roztworu kwasu solnego, usunięciu rozpuszczalnika w próżni i przekrystalizowaniu pozostałości z eteru, etanolu lub 5n kwasu solnego otrzymuje się chlorowodorek w postaci krystalicznej. Temperatura topnienia powyżej 250°C.

Potrzebne związki wyjściowe otrzymuje się w następujący sposób:

a) Ester etylowy kwasu N-/o-nitrobenzyl-/pipekolino-
wego

31,4 g estru etylowego kwasu pipekolino-
wego (o temperaturze wrzenia 93 — 95°/14 mm Hg) rozpuszcza się w 200 ml suchego toluenu. Dodaje się 32,0 g węglanu potasowego i wkrapla powoli podczas mieszania roztwór 34,3 g chlorku o-nitrobenzylu w 150 ml suchego toluenu. Po zakończeniu dodawania chlorku mieszaninę ogrzewa się 12 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną i po oziębieniu przenosi się mieszaninę reakcyjną do zlewki i dodaje nadmiar 3n kwasu solnego. Po rozłożeniu węglanu potasu przenosi się obie fazy do kolby ekstrakcyjnej, fazę z kwasem solnym oddziela się, a fazę toluenową ekstrahuje 3n kwasem solnym. Połączone roztwory kwasu solnego przemycza się octanem etylu i ługiem sodowym doprowadza do wartości pH 10. Wytrąconą olejową substancję rozpuszcza się w chloroformie, roztwór chloroformowy przemycza wodą, suszy nad siarczanem sodowym i rozpuszczalnik usuwa w próżni. Po destylacji pozostałość stanowi 43 g żądanego produktu pośredniego w postaci żółtego oleju, o temperaturze wrzenia 150 — 152°/0,35 mm Hg: $n_D^{25} = 1.5286$

b) Ester etylowy kwasu N-/o-aminobenzyl-/pipekolino-
wego

33,0 g estru etylowego kwasu N-/o-nitrobenzyl-/pipekolino-
wego rozpuszcza się w 500 ml etanolu i w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem atmosferycznym uwodarnia w obecności niklu Raney'a. Następuje pobranie 2350 ml wodoru. Katalizator odsącza się i rozpuszczalnik usuwa w próżni. Po destylacji otrzymuje się jako pozostałość 24,7 g żądanego produktu pośredniego, o temperaturze wrzenia 146 — 147°/0,5 mm Hg, $n_D^{25} = 1.5392$.

Analogicznie jak w przykładzie otrzymuje się następujące związki, wychodząc z odpowiednich, podstawionych halogenków o-nitrobenzylu:

8-chloro-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepin-12-on, o temperaturze topnienia 224 — 225°,

8-metoksy-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepin-12-on, o temperaturze topnienia 205 — 206°,

8-metylo-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepin-12-on,

9-chloro-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepin-12-on, o temperaturze topnienia 182 — 183°,

8,9-dwumetoksy-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepin-12-on, o temperaturze topnienia 203 — 204°,

8,9-dwumetylo-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepin-12-on, o temperaturze topnienia 209 — 230°,

Przykład II. 8-chloro-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepina

0,7 g wodorku litowoglinowego zawiesza się w 30

ml suchego tetrahydrofuranu. Następnie podczas mieszania, w temperaturze pokojowej dodaje się roztwór 2 g 8-chloro-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepin-12-onu w 100 ml tetrahydrofuranu. Po zakończeniu dodawania mieszaninę ogrzewa się do wrzenia 4 godziny pod chłodnicą zwrotną i rozkłada nadmiar wodoru litowoglinowego przez dodanie estru kwasu octowego. Rozpuszczalnik usuwa się w próżni i pozostałość traktuje nadmiarem 3 n roztworu wodorotlenku sodowego. Mieszaninę ekstrahuje się chloroformem i ekstrakt przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i rozpuszczalnik usuwa w próżni. Pozostałość krystalizuje po czym przekrystalizowuje się z cykloheksanu. Temperatura topnienia 125 — 126°.

Analogicznie jak w opisanym przykładzie otrzymuje się następujące związki:

9-metoksy-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] beznodiazepinę, o temperaturze topnienia 104 — 105°,

8-metylo-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepinę o temperaturze topnienia 119 — 120°.

9-chloro-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepinę, o temperaturze topnienia 131 — 132°,

8,9-dwumetoksy-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepinę, o temperaturze topnienia 116 — 117°,

8,9-dwumetylo-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepinę.

Przykład III. 8-chloro-11-nitrozo-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepina

14,5 g 8-chloro-11-nitrozo-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepiny rozpuszcza się w mieszaninie z 44,8 ml stężonego kwasu solnego i 106 ml wody. Mieszaninę podczas mieszania oziębia się do temperatury 15°. Następnie w ciągu 10 minut dodaje się roztwór z 8,4 g azotynu sodowego w 30 ml wody. Mieszaninę reakcyjną miesza się dalej w ciągu 2 godzin w tej samej temperaturze i alkalizuje 2 n roztworem węgla sodowego, po czym ekstrahuje chloroformem, roztwór chloroformowy suszy nad siarczanem sodowym, przesącza i zateża w próżni. Pozostałość krystalizuje przy oziębieniu. Po przekrystalizowaniu z heksanu produkt topnieje w temperaturze 104 — 105°.

W analogiczny sposób do wyżej opisanego można otrzymywać również następujące związki:

9-metoksy-11-nitrozo-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepinę, o temperaturze wrzenia 174 — 175°/0,05 mm Hg, 8-metylo-11-nitrozo-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepinę, o temperaturze wrzenia 172 — 174°/0,02 mm Hg,

9-chloro-11-nitrozo-1, 2, 3, 11, 12 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepinę, o temperaturze wrzenia 190 — 192°/0,1 mm Hg,

8,9-dwumetoksy-11-nitrozo-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepinę, o temperaturze topnienia 96 — 97°,

8,9-dwumetylo-11-nitrozo-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heks-

sarydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepinę, o temperaturze topnienia 62 — 63°.

Przykład IV. 8-metylo-11-amino-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepina

3,8 g pyłu cynkowego zawiesza się w 15 ml wody. 2,45 g (0,1 mola) 8-metylo-11-nitrozo-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepiny rozpuszcza się w mieszaninie 6 ml kwasu octowego i 6 ml wody. Mieszaninę wkrapla się w temperaturze 10° do zawiesiny pyłu cynkowego w wodzie. Mieszaninę reakcyjną miesza się dalej w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, następnie 5 minut ogrzewa na łaźni wodnej, po czym filtruje i odsączony pył cynkowy przemywa wodą. Przesącz oziębia się, alkalizuje 3n roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje chloroformem. Roztwór chloroformowy suszy się nad siarczanem sodowym sączy i zateża w próżni. Pozostałość krystalizuje przy oziębieniu. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny eteru naftowego i eteru produkt topnieje w temperaturze 83 — 84°.

Przykład V. 9-metoksy-11-amino-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepina

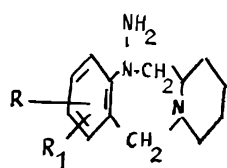
1,9 g pyłu cynkowego zawiesza się w 8 ml wody. 1,8 g 9-metoksy-11-nitrozo-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepiny rozpuszcza się w 5 ml kwasu octowego i 5 ml wody. Roztwór wkrapla się w temperaturze 10° do zawiesiny pyłu cynkowego w wodzie, mieszaninę reakcyjną miesza się dalej w ciągu 1 godziny, następnie 5 minut ogrzewa na łaźni parowej — po czym mieszaninę sączy się i pył cynkowy przemywa na filtrze wodą. Przesącz oziębia się, alkalizuje 3n roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje chloroformem. Roztwór chloroformowy suszy się nad siarczanem sodowym, sączy i zateża w próżni. Pozostałość krystalizuje przy roztarciu z mieszaniną eteru naftowego i eteru. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny eteru naftowego i eteru produkt topnieje w temperaturze 98°.

Przykład VI. 8-chloro-11-amino-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro/4H, 6H/pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepina

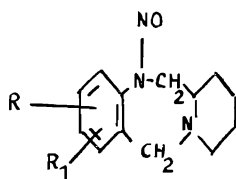
7,6 g pyłu cynkowego zawiesza się w 30 ml wody. 5,3 g 8-chloro-11-nitrozo-1, 2, 3, 11, 12, 12a-heksahydro (4H, 6H) pirydo [2,1-c] [1,4] benzodiazepiny rozpuszcza się w 40 ml 50% kwasu octowego. Otrzymany roztwór wkrapla się w temperaturze pokojowej do zawiesiny, mieszaninę dalej miesza 1 1/2 godziny w tej samej temperaturze, po czym ogrzewa 5 minut na łaźni parowej, przesącza i pozostały na filtrze pył cynkowy przemywa wodą. Przesącz oziębia się alkalizuje 2n wodorotlenkiem sodowym i ekstrahuje chloroformem. Roztwór chloroformu suszy się nad siarczanem sodowym, sączy i zateża w próżni. Pozostałość krystalizuje przy roztarciu z mieszaniną eteru naftowego i eteru. Po przekrystalizowaniu z pentanu produkt topnieje w temperaturze 115—116°.

Zastrzeżenia patentowe

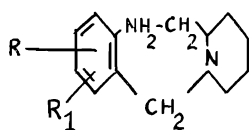
1. Sposób wytwarzania nowych N_{11} -podstawionych pochodnych pirydobenzodiazepin o wzorze ogólnym 1, w którym R i R_1 niezależnie od siebie oznaczają wodór, atom chlorowca, grupę trójfluorometylową, niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkoksylową lub R i R_1 razem oznaczać mogą grupę metylenodwuoksylową, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R i R_1 mają wyżej podane znaczenie



wzór 1



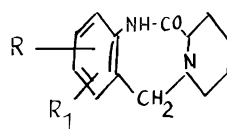
wzór 2



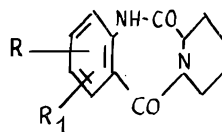
wzór 3

redukuje się środkiem redukującym i otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem.

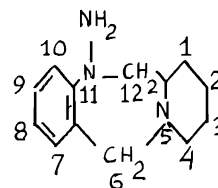
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek redukujący stosuje się pył cynkowy i rozcieńczony kwas octowy.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek redukujący stosuje się cynę i kwas mineralny.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek redukujący stosuje się wiórki żelazne i rozcieńczony kwas mineralny.



wzór 4



wzór 5



wzór 6