



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8201001**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Werkwijze voor het bereiden van 11-(2'-gesubstitueerde) acetyl-5,11-dihydro-6H-pyrido-2,3-b1,4-benzodiazepin-6-onen.**
- ⑤1 Int.Cl³.: C07D 471/04, A61K31/55.
- ⑦1 Aanvrager: C.R.C. Compagnia di Ricerca Chimica S.p.A. te S.Giovanni al Natisone, Italië.
- ⑦4 Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8201001.
- ②2 Ingediend 10 maart 1982.
- ③2 Voorrang vanaf 10 maart 1981.
- ③3 Land van voorrang: Italië (IT).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 2024581 .
- ⑥2 - -

-
- ④3 Ter inzage gelegd 1 oktober 1982.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Titel: Werkwijze voor het bereiden van 11-(2'-gesubstitueerde)acetyl-5,11-dihydro-6H-pyrido- $\overline{2,3-b}\overline{1,4}$ -benzodiazepin-6-onen.

De uitvinding betreft een werkwijze voor het bereiden van 11-(2'-gesubstitueerde)acetyl-5,11-dihydro-6H-pyrido- $\overline{2,3-b}\overline{1,4}$ -benzodiazepin-6-onen met de formule 1 van het formuleblad en hun farmaceutisch geschikte zouten, waarin X een dialkylamino, N¹-(N⁴-alkyl)-piperaziny, N¹-imidazolyl, C-gesubstitueerde-N¹-imidazolyl, C-gesubstitueerde-N¹-piperidiny of een N¹-piperidinylgroep voorstelt, uitgaande van verbindingen met de formule 2 van het formuleblad, waarin X de bovenweergegeven betekenis bezit, en wel door een reductie van de N-oxydegroep van het pyridine-stikstofatoom met verscheidene reductiemiddelen.

De onderhavige verbindingen met de formule 1 en hun fysiologisch geschikte zouten bezitten goede therapeutische activiteiten. Met name zijn een goede ulcerostatische, antituxive en antiëmetische activiteit waargenomen (Bähring-Kullmay, Drugs of Today, 13, 8 (1977), Duits octrooischrift 1.795.183 en Italiaanse octrooiaanvraag 19423 A/80).

Diverse methoden voor het bereiden van de onderhavige verbindingen zijn bekend; zie schema A van het formuleblad.

De totaalopbrengst bij deze reacties is 43%, maar bij deze methode treden de volgende nadelen op:

trap a: twee mol 3-amino-2-chloorpyridine zijn nodig om het bij de reactie gevormde mol HCl te blokkeren;

trap b: het volume van de hydrogenatieautoclaaf is een beperkende factor, indien de hydrogenatie met Raney-nikkel wordt uitgevoerd; bij toepassing van SnCl₂ als reductiemiddel is het produkt zeer moeilijk te winnen vanwege de vorming van emulsies;

trap c: de opbrengsten zijn betrekkelijk laag; hoge temperaturen, een stikstofatmosfeer en een toepassing van hoogkokende gechloreerde aromatische oplosmiddelen zijn nodig; de toevoeging van bepaalde hoeveelheden van een anorganisch zuur ter initiatie van de ringsluitingsreactie (waarschijnlijk na protonisatie van de pyridinering) leidt niet altijd tot reproduceerbare resultaten;

trap d: de vorming van zuur tijdens de reactie maakt een toevoeging van ten minste een equimolaire hoeveelheid tertiair amine nodig;

trap e: een hoge temperatuur en een grote molvermaat (7:1) van de base (N-methyl-piperazine) zijn nodig; een gedeeltelijke ontleding van het produkt treedt op vooral bij een verlengde reactietijd en door een gelijktijdige vorming van een tricyclo, 11-ongesubstitueerd
5 derivaat. Bovendien is het ongezuiverde produkt amorf en de zuivering daarvan betrekkelijk moeilijk.

Er werd nu gevonden, dat de bereiding van de verbindingen met de formule 2 en hun daaropvolgende reductie tot verbindingen met de formule 1 volgens schema B van het formuleblad diverse voordelen ver-
10 geleken met de bekende methoden biedt.

De totaalopbrengst van de reacties volgens schema B is 67% terwijl de volgende verdere voordelen vergeleken met schema A worden bereikt:

trap a: toepassing van o-chloorbenzoylchloride (of een overeen-
15 komstig zuur) is goedkoper dan o-nitrobenzoylchloride;

trap b: toepassing van een goedkoper en technologisch geschik-
ter reagens voor de invoering van een aminogroep op de ortho-plaats
vergeleken met schema A; bovendien is het ruwe produkt reeds een zeer
zuivere vaste stof, die zonder zuivering in de volgende trap kan wor-
20 den gebruikt;

trap d: de opbrengst is praktisch kwantitatief; de reactievoor-
waarden zijn aanmerkelijk milder dan in de overeenkomstige trap van
schema A; het is mogelijk diverse oplosmiddelen die op industriële
schaal geschikter zijn toe te passen; het produkt wordt uit het reac-
25 tiemengsel in een kristallijne vorm gewonnen en het is mogelijk de
moederloog zonder zuivering opnieuw te gebruiken. Het voorkeursoplos-
middel in deze trap is diëthyleenglycol-monomethylether;

trap e: de voordelen vergeleken met dezelfde trap bij schema A
zijn de volgende: hoge opbrengst; geen tertiair amine benodigd omdat
30 het vrije zuur de acyleringsreactie niet kan remmen (de basiciteit van
het amidine-N-oxydesysteem is lager vergeleken met het amidine
Ar-NH-C-systeem), en kristallisatie van het produkt uit het reactie-
" N-
mengsel treedt op;

35 trap f: de opbrengst is nagenoeg 100%; de voorwaarden zijn mil-
der dan bij schema A vanwege de "anchimere hulp" (nucleofiele intramole-

culaire deelneming) van de N-oxygroep (zie schema C); toepassing van een geringe overmaat van het benodigde amine; kristallisatie van het produkt uit het reactiemengsel; hernieuwde toepassing van de moederloogoplossing zonder zuivering.

- 5 Bij toepassing van de onderhavige methode wordt een totale opbrengst van 67% verkregen, dus aanmerkelijk hoger dan bij schema A, en dat met diverse technologische en economische voordelen. Zeer interessant is de ϵ -activering van de N-oxydegroep bij trap f.

- Volgens de uitvinding kan de reductie van de pyrido-N-oxydegroep tot een pyridogroep worden uitgevoerd door een katalytische hydrogenering of door chemische reductiemiddelen. In het eerste geval wordt de hydrogenatie uitgevoerd bij 1-50 at waterstof en een temperatuur tussen kamertemperatuur en ca. 100°C , liefst bij $50-60^{\circ}\text{C}$ onder toepassing van bij voorkeur Raney-nikkel of Pt-op-kool als katalysatoren.
- 10 De chemische reductie wordt uitgevoerd onder toepassing van bijvoorbeeld SO_2 in dioxan of water; thiourem, bijvoorbeeld in gehalogeneerde aromatische koolwaterstoffen; NaHSO_3 in water; fenyl-(trichloormethyl)-kwik in benzeen; PCl_3 in chloroform; natriumboorhydride/ AlCl_3 en trifenylfosfine.

- 20 De volgende niet beperkende voorbeelden lichten de werkwijze volgens de uitvinding nader toe.

VOORBEELD I

a) 3-(2'-Broombenzoyl)-amino-2-chloor-pyridine-1-oxyde

- 9,55 g (30,6 mmol) 3-(2'-Broombenzoyl)-amino-2-chloor-pyridine werd 24 uren in 100 cm^3 van een 40%'s oplossing van H_2O_2 in azijnzuur op $55-60^{\circ}\text{C}$ verwarmd. Na verdampen van het oplosmiddel werd het residu behandeld met 200 cm^3 water en geëxtraheerd met $3 \times 200\text{ cm}^3$ ethylacetaat. De organische fase werd met natriumsulfaat gedroogd en drooggedampt waarna het verwachte produkt na wassen met diisopropylether in een opbrengst van 90% (9,0 g) werd verkregen.

Smp. $187-189^{\circ}\text{C}$; IR(KBr) ν_{max} : 3170, 3100, 1688, 1595, 1530, 1455, 1430, 1400, 1092, 1040, 1020, 780, 770 cm^{-1} .

NMR($\text{MeOH}-d_4$) δ : 7,4-7,95 (m, 5H); 8,15 (dd, 1H); 8,50 (dd, 1H); 10,7 (brede s, 1H) dpm.

- 35 Elementairanalyse voor $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{BrClN}_2\text{O}_2$ (327,57)
ber. %: C 43,99; H 2,46; N 8,55,
gev. %: C 44,16; H 2,31; N 8,26.

a') 3-(2'-Chloorbenzoyl)-amino-2-chloor-pyridine-1-oxyde

4,1 g (15,3 mmol) 3-(2'-Chloorbenzoyl)-amino-2-chloor-pyridine werd 24 uren in 50 cm³ 40%'s H₂O₂ in azijnzuur op 55-60°C verwarmd (badtemperatuur). Volgens een DLC-analyse (CH₂Cl₂-methanol 10:1) was de omzetting kwantitatief. De lichtgele oplossing werd drooggedampt, het residu met 3 x 20 cm³ hete tolueen en 2 x 20 cm³ ethanol gewassen; het verkregen kristallijne produkt werd hierna behandeld met 20 cm³ aceton en daarna afgezogen tot 3,9 g (90%) van een zuivere verbinding met smp. 160-161°C; (IR(KBr)) $\nu_{\max}$: 3350, 1670, 1590, 1520, 1430, 1415, 1270, 1240, 1110, 1055, 800, 785, 738 cm⁻¹.

NMR(DMSO-d₆) δ : 7,4-7,95 (m, 6H); 8,55 (dd, 1H); 10,7 (brede s, 1H) dpm.

Elementairanalyse voor C₁₂H₈N₂O₂Cl₂ (283,11)
ber. %: C 50,90; H 2,84; N 9,89,

gev. %: C 51,15; H 2,73; N 9,90.

b) 3-(2'-Aminobenzoyl)-amino-2-chloor-pyridine-1-oxyde

3-(2'-Broombenzoyl)-amino-2-chloor-pyridine-1-oxyde (19,66 g; 60,0 mmol), CuSO₄·5H₂O (7,5 g; 30,0 mmol) en NaCl (30 g) werden in een Parr-houder van 150 cm³ in 120 cm³ geconcentreerde ammonia gerod. Na 3 uren bij 60°C werd het ruwe produkt afgefiltreerd en met water gewassen. Het kristallijne materiaal (14,5 g; opbrengst 91,5%) kan bij de volgende trap zonder zuivering worden toegepast. Een monster werd herkristalliseerd uit DMF/H₂O (1:3); deze zuivere verbinding had een smp. van 185-187,5°C.

IR(KBr)) $\nu_{\max}$: 3440, 3275, 1668, 1620, 1595, 1570, 1525, 1415, 1255, 1245, 1174, 1120, 1058, 1005, 790, 750, 695, 645 cm⁻¹.

NMR(DMSO-d₆) δ : 6,5-7,9 (m, 6H + NH₂); 8,36 (dd, 1H) dpm.

Elementairanalyse voor C₁₂H₁₀ClN₃O₂ (263,68)
ber. %: C 54,65; H 3,82; N 15,93,

gev. %: C 54,51; H 3,72; N 15,64.

b') 3-(2'-Aminobenzoyl)-amino-2-chloor-pyridine-1-oxyde

Uit 3-(2'-Chloorbenzoyl)-amino-2-pyridine-1-oxyde (11,32 g; 40,0 mmol), CuCl (1,98 g; 20,0 mmol) en NaCl (70 g) in 160 cm³ geconcentreerde ammonia werd analoog b) 8,96 g van een zuiver produkt met smp. 183°C verkregen.

c) 1-Oxy-5,11-dihydro-6H-pyrido- $\sqrt{2,3-b}/\sqrt{1,4}$ -benzodiazepin-6-on

3-(2'-Aminobenzoyl)-amino-2-chloor-pyridine-1-oxyde (2,37 g; 8,98 mmol) werd in 18 cm³ diëthyleenglycolmonomethylether met daarin 0,2 cm³ 5% 's waterig zoutzuur geroerd. Het mengsel werd 1,5 uur op 110°C verhit. Een ruw produkt scheidde zich bij koelen af en werd door afzuigen afgefiltreerd; opbrengst 1,96 g (96%), smp. 305-306°C. Na herkristalliseren uit DMF-methanol (1:20) smolt het produkt bij 305-307°C.

IR(KBr) $\nu_{\max}$: 2370, 1650, 1615, 1525, 1485, 1370, 1225, 1205, 1162, 955 cm⁻¹.

NMR(DMSO-d₆) δ : 6,9-7,6 (m, 6H); 7,7-8,1 (m, 1H); 9,60 (s, 1H); 10,25 (s, NH) dpm.

Elementairanalyse voor C₁₂H₉N₃O₂ (227,21).
ber. %: C 63,42; H 3,99; N 18,49,
gev. %: C 63,59; H 4,07; N 18,19.

d) 1-Oxy-11-(2'-Chlooracetyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido- $\sqrt{2,3-b}/\sqrt{1,4}$ -benzodiazepin-6-on

9,08 g (40,0 mmol) 1-Oxy-5,11-dihydro-6H-pyrido- $\sqrt{2,3-b}/\sqrt{1,4}$ -benzodiazepin-6-on werd gesuspenderd in 150 cm³ acetonitrile en met 30 cm³ (42,6 g = 377 mmol) chlooracetylchloride behandeld. Het reactiemengsel werd 2 uren op 85°C (badtemperatuur) verwarmd. Het zuivere, geacyleerde produkt kristalliseerde langzaam uit: 10,93 g oftewel 90%. Na herkristalliseren uit DMF-ethanol-water bedroeg het smeltpunt 260°C.

IR(KBr) $\nu_{\max}$: 3190, 3060, 1712, 1665, 1450, 1370, 1338, 1263, 1175, 1115, 845, 790, 722, 655 cm⁻¹.

NMR(DMSO-d₆) δ : 4,40 (s, 2H); 7,3-8,0 (m, 7H); 10,9 (brede s, 1H) dpm.

Elementairanalyse voor C₁₄H₁₀ClN₃O₃ (303,70)
ber. %: C 55,36; H 3,31; N 13,83,
gev. %: C 55,22; H 3,20; N 14,02.

e) 1-Oxy-11- $\sqrt{2}$ -(4"-methylpiperazin-1"-yl)-acetyl-5,11-dihydro-6H-pyrido- $\sqrt{2,3-b}/\sqrt{1,4}$ -benzodiazepin-6-on

1-Oxy-11-(2'-Chlooracetyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido- $\sqrt{2,3-b}/\sqrt{1,4}$ -benzodiazepin-6-on (15,2 g; 50,0 mmol) en N-methyl-piperazine (13,9 cm³; 125 mmol) werden in 200 cm³ tolueen gesuspenderd.

Na 5-10 minuten verwarmen op 85°C werd een heldere oplossing verkregen en begon het reactieprodukt reeds te kristalliseren. Het verhitten werd nog 2 uren voortgezet; na afkoelen werd het neerslag opgevangen, het N-methylpiperazine-hydrochloride met water gewassen en de ver-
5 wachte verbinding door kristalliseren uit DMF:water 1:6) gekristalliseerd. Verkregen werd 17,5 g; opbrengst 95% met een smp. 271-272°C.

IR(KBr) $\nu_{\max}$: 3190, 3060, 1690, 1650, 1570, 1440, 1370, 1320, 1260, 1170, 1130, 1110, 1010, 900, 830, 760, 700, 620 cm⁻¹.

NMR (pyr.-d₅) δ : 1,90 (s, 3H); 1,8-2,5 (m, 8H); 3,06-3,98
10 (dd, J=16Hz, 2H, COCH₂); 7,0-8,4 (m, 6H); 8,8 (s, 1H) dpm.

Elementairanalyse voor C₁₉H₂₁N₅O₃ (367,41)
ber. %: C 62,11; H 5,76; N 19,06,
gev. %: C 61,85; H 5,56; N 19,14.

f) 5,11-Dihydro-11-(4'-methylpiperazin-1'-yl-acetyl)-6H-pyrido-
15 /2,3-b/1,4/-benzodiazepin-6-on

1-Oxy-5,11-dihydro-11-(4'-methylpiperazin-1'-yl-acetyl)-6H-pyrido-/2,3-b/1,4/-benzodiazepin-6-on (36,7 g; 0,1 mol) werd opgelost in diëthyleenglycoldimethylether (400 cm³) en bij normale druk bij aanwezigheid van Raney-nikkel gehydrogeneerd. Na 16 uren bij 50°C was
20 de reductie kwantitatief verlopen. Het reactiemengsel werd hierna afgekoeld, de katalysator afgefiltreerd en het oplosmiddel drooggedampt waarbij 35,0 g (kwantitatieve opbrengst) van een ruw produkt werd verkregen. Dit werd in 700 cm³ methanol gesuspendeerd en behandeld met 105 cm³ ethanol met daarin 25% zoutzuur. Het mengsel werd hierna
25 nog 1 uur bij kamertemperatuur geroerd, afgezogen en het zuivere dihydrochloride met smp. 240-243°C verkregen.

IR(KBr) $\nu_{\max}$: 3560, 3220, 2700-2400, 1710, 1670, 1600, 1480, 1430, 1360, 1140, 970, 780, 760, 610 cm⁻¹.

NMR(D₂O) δ : 3,20 (s, 3H); 3,60-4,05 (m, 8H); 4,20-4,60 (m, 2H);
30 7,45-8,0 (m, 6H); 8,35-8,60 (m, 1H) dpm.

Elementairanalyse voor C₁₉H₂₃Cl₂N₅O₂ (424,43)
ber. %: C 53,77; H 5,47; N 16,51,
Gev. %: C 53,82 H 5,23 N 16,60.

VOORBEELD II

a) 1-Oxy-5,11-dihydro-11-(imidazol-1'-yl-acetyl)-6H-pyrido-
[2,3-b]/[1,4]-benzodiazepin-6-on

De werkwijze beschreven in voorbeeld Ie) werd gevolgd maar ,
5 ditmaal onder toepassing van 8,51 g (125 mmol) imidazool in plaats van
het N-methylpiperazine; 16,7 g (kwantitatieve opbrengst) van het
beoogde produkt werd verkregen, dat na herkristalliseren uit
DMF:water (1:6) bij 272-274°C smolt.

IR(KBr) $\nu_{\max}$: 3160, 1695, 1600, 1510, 1450, 1380, 1350, 1300,
10 1280, 1240, 1080, 920, 830, 810, 750, 700, 660, 630 cm⁻¹.

NMR(DMSO-d₆) δ : 5,05 (s, 2H); 6,9 (s, 1H); 7,15 (s, 1H);
7,30-8,1 (m, 8H), 10,95 (s, 1H) dpm.

Elementairanalyse voor C₁₇H₁₃N₅O₃ (335,33)
ber. %: C 60,90; H 3,91; N 20,89,
15 gev. %: C 60,72 H 4,04 N 20,66.

b) 5,11-Dihydro-11-(imidazol-1'-yl-acetyl)-6H-pyrido-[2,3-b]-
[1,4]-benzodiazepin-6-on

1-Oxy-5,11-dihydro-11-(imidazol-1'-yl-acetyl)-6H-pyrido-
[2,3-b]/[1,4]-benzodiazepin-6-on (16,7 g; 50 mmol) werd opgelost in
20 250 cm³ 96% ethanol, 2,0 g Raney-nikkel toegevoegd en door deze
oplossing bij 60°C een langzame waterstofstroom gedurende 8 uren
doorgeleid; het reactieverloop werd dunnelaagchromatografisch gevolgd;
elueermiddel: ethylacetaat/acetonitrile/methanol/geconcentreerde
ammonia 5:5:2:1).

25 De katalysator werd afgefiltreerd en het oplosmiddel afgedes-
tilleerd; 15,8 g (100%) ruw produkt werd in 50 cm³ methanol gesus-
pendeerd en met 75 cm³ ethanol met daarin 25% HCl behandeld. Het
mengsel werd 2 uren bij kamertemperatuur geroerd waarna het zuivere
hydrochloride werd afgezogen; smp. 273-276°C.

30 IR(KBr) $\nu_{\max}$: 3500-3000, 1715, 1675, 1600, 1550, 1445, 1390,
1265 cm⁻¹. NMR(DMSO-d₆) δ : 5,40 (dd, 2H); 7,20-8,15 (m, 8H);
8,30-8,55 (m, 1H); 9,20 (m, 1H); 11,10 (brede s, 1H) dpm.

Elementairanalyse voor C₁₇H₁₄ClN₅O₂ (355,78)
ber. %: C 57,38; H 3,96; N 19,68,
35 gev. %: C 57,13; H 3,86; N 19,42.

VOORBEELD III

a) 1-Oxy-5,11-dihydro-11-(2'-methylimidazol-1'-yl-acetyl)-6H-pyrido- $\sqrt{2,3-b/1,4}$ -benzodiazepin-6-on

De in voorbeeld Ie) beschreven methode werd gevolgd, maar dit-
5 maal onder toepassing van 10,26 g (125 mmol) 2-methylimidazool;
een kwantitatieve opbrengst van 17,4 g produkt werd verkregen na kris-
talliseren uit DMF/H₂O (1:6). Dit smolt bij 278-280°C.

IR(KBr) $\nu_{\max}$: 3200, 1700, 1665, 1600, 1450, 1360, 1310, 1290,
1240, 1130, 960, 815, 750, 735, 670, 645, 605 cm⁻¹.

10 NMR(DMSO-d₆) δ : 2,2 (s, 3H); 4,95 (s, 2H); 6,76 (s, 1H);
7,05 (s, 1H); 7,30-8,5 (m, 7H); 11,05 (s, 1H) dpm.

Elementairanalyse voor C₁₈H₁₅N₅O₃ (349,35)
ber. %: C 61,89; H 4,33; N 20,05,
gev. %: C 61,63; H 4,28; N 20,01.

15 b) 5,11-Dihydro-11-(2'-methylimidazol-1'-yl-acetyl)-6H-pyrido- $\sqrt{2,3-b/1,4}$ -benzodiazepin-6-on

1-Oxy-5,11-dihydro-11-(2'-methylimidazol-1'-yl-acetyl)-6H-
pyrido- $\sqrt{2,3-b/1,4}$ -benzodiazepin-6-on (3,49 g; 10 mmol) werd opgelost
in 160 cm³ diëthyleenglycol-monomethylether en met Raney-nikkel ge-
20 hydrogeneerd. Als beschreven in voorbeeld I werd 3,55 g (opbrengst 96%)
van een zuiver hydrochloride geïsoleerd, smp. 286-289°C.

IR(KBr) $\nu_{\max}$: 3200-2800, 1692, 1660, 1610, 1460, 1425, 1375,
1320, 1290, 805 cm⁻¹.

25 NMR(DMSO-d₆) δ : 2,58 (s, 3H); 5,28 (dd, 2H); 7,4-8,1 (m, 8H);
8,3-8,6 (m, 1H); 11,08 (brede s, NH) dpm.

Elementairanalyse voor C₁₈H₁₆ClN₅O₂ (369,80)
ber. %: C 58,46; H 4,36; N 18,94,
gev. %: C 58,24; H 4,28; N 18,68.

VOORBEELD IV

30 5,11-Dihydro-11-(4'-methylpiperazin-1'-yl-acetyl)-6H-pyrido- $\sqrt{2,3-b/1,4}$ -benzodiazepin-6-on

1-Oxy-5,11-dihydro-11-(4'-methylpiperazin-1'-yl-acetyl)-
6H-pyrido- $\sqrt{2,3-b/1,4}$ -benzodiazepin-6-on (2,0 g; 5,4 mmol) als ver-
kregen bij voorbeeld Ie) werd opgelost in 100 cm³ 96%'s ethanol;
35 1,0 g 5% Pt/actieve kool werd toegevoegd. Door deze oplossing werd
bij 90°C een langzame waterstofstroom gedurende 10 uren doorgeleid.

Na afloop van de reactie werd gecontroleerd met DLC (elueermiddel: ethylacetaat/acetonitrile/methanol/geconcentreerde ammonia 5:5:2:1). De katalysator werd afgefiltreerd, het oplosmiddel drooggedampt en 1,80 g ruw produkt (94,2%) in zijn dihydrochloride als beschreven in voorbeeld If) omgezet.

VOORBEELD V

5,11-Dihydro-11-(2'-methylimidazol-1'-yl-acetyl)-6H-pyrido-
[2,3-b]/[1,4]-benzodiazepin-6-on

1-Oxy-5,11-dihydro-11-(2'-methylimidazol-1'-yl-acetyl)-6H-pyrido-[2,3-b]/[1,4]-benzodiazepin-6-on (3,49 g; 10 mmol) verkregen als weergegeven in voorbeeld IIIa) werd opgelost in 100 cm³ 96%'s ethanol en bij 20-44 °C bij aanwezigheid van 1,5 g 5% Pt/actieve kool gehydrogeneerd. Na 6 uren roeren bij 60°C werd de katalysator afgefiltreerd, het oplosmiddel afgedestilleerd en het ruwe produkt als beschreven in voorbeeld III in zijn hydrochloride omgezet.

VOORBEELD VI

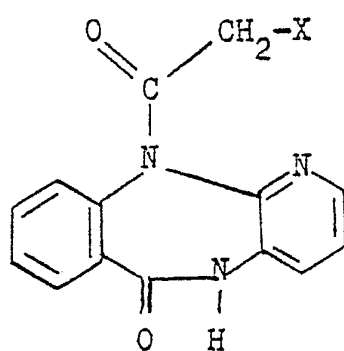
5,11-Dihydro-11-(4'-methylpiperazin-1'-yl-acetyl)-6H-pyrido-
[2,3-b]/[1,4]-benzodiazepin-6-on

1-Oxy-5,11-dihydro-11-(4'-methylpiperazin-1'-yl-acetyl)-6H-pyrido-[2,3-b]/[1,4]-benzodiazepin-6-on (11,0 g; 30 mmol) en thioureum (0,76 g; 10 mmol) werden in 20 cm³ o-dichloorbenzeen gesuspenderd en 10 uren op 140-145°C verhit. Het oplosmiddel werd afgedestilleerd en het residu met water behandeld waarna werd afgezogen. Het ruw produkt werd opgelost in 20%'s waterig zoutzuur en deze oplossing drooggedampt. Het kristallijne residu werd opgelost in 80 cm³ heet water; 50 cm³ isopropanol werd toegevoegd en de oplossing met actieve kool gekookt, gefiltreerd en het produkt door een toevoeging van meer isopropanol aan de afgekoelde oplossing neergeslagen. Verkregen werd 9,79 g (77%) van het zuivere dihydrochloride met smp. 240-245°C.

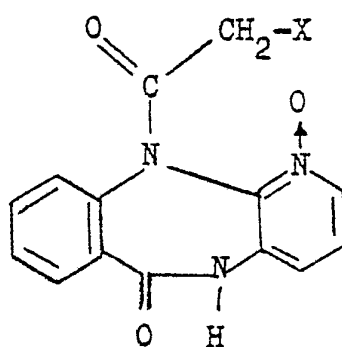
C O N C L U S I E S:

1. Werkwijze voor het bereiden van verbindingen met de algemene formule 1 van het formuleblad en hun farmaceutisch geschikte zouten, waarbij X een dialkylamino, N¹-(N⁴-alkyl)-piperaziny, N¹-imidazoly, C-gesubstitueerde-N¹-imidazoly, C-gesubstitueerde-N¹-piperidiny of
5 N¹-pyrrolidinylgroep voorstelt, met het kenmerk, dat de N-oxydegroep van verbindingen met de formule 2 van het formuleblad, waarin X de bovenweergegeven betekenis bezit, wordt gereduceerd.
2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de reductie van de pyrido-N-oxydegroep tot een pyridogroep wordt uitgevoerd
10 met reductiemiddelen, zoals zwaveldioxyde in dioxan of water, thioureum in een gehalogeneerde aromatische koolwaterstof, waterig natriumbisulfiet, fenyl-(trichloormethyl)-kwik in benzeen, fosfortrichloride in chloroform, natriumboorhydride/AlCl₃, trifenylfosfien of door een katalytische hydrogenering.
- 15 3. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat de reductie van de pyrido-N-oxydegroep tot een pyridogroep wordt uitgevoerd door een katalytische hydrogenering in oplosmiddelen als ethanol, waterige ethanol, diëthyleenglycol, diëthyleenglycol-monomethylether, dioxan en onder toepassing van een Raney-nikkel of Pt-op-koolkatalysator.
20
4. Werkwijze volgens conclusies 1-3, met het kenmerk, dat de reductie wordt uitgevoerd bij temperaturen tussen kamertemperatuur en 100°C, liefst tussen 50 à 60°C en onder een H₂-druk tussen 1 en 50 at.
5. De nieuwe verbinding 1-oxy-11- $\sqrt{2'}$ -(imidazol-1"-yl)-acetyl $\sqrt{1,4}$ -
25 5,11-dihydro-6H-pyrido- $\sqrt{2,3-b}$ $\sqrt{1,4}$ -benzodiazepin-6-on.
6. De nieuwe verbinding 1-oxy-11- $\sqrt{2'}$ -(2"-methylimidazol-1"-yl)-acetyl $\sqrt{1,4}$ -5,11-dihydro-6H-pyrido- $\sqrt{2,3-b}$ $\sqrt{1,4}$ -benzodiazepin-6-on.
7. De nieuwe verbinding 1-oxy-11- $\sqrt{2'}$ -(4"-methylpiperidin-1"-yl)-acetyl $\sqrt{1,4}$ -5,11-dihydro-6H-pyrido- $\sqrt{2,3-b}$ $\sqrt{1,4}$ -benzodiazepin-6-on.
- 30 8. De nieuwe verbinding 1-oxy-11- $\sqrt{2'}$ -(4"-methylpiperazin-1"-yl)-acetyl $\sqrt{1,4}$ -5,11-dihydro-6H-pyrido- $\sqrt{2,3-b}$ $\sqrt{1,4}$ -benzodiazepin-6-on.
9. Farmaceutisch geschikte zouten van de verbindingen volgens conclusies 5-8.
10. De hydrochloriden, hydrobromiden, oxalaten, maleaten, fumaraten
35 van de verbindingen volgens conclusies 5-8.

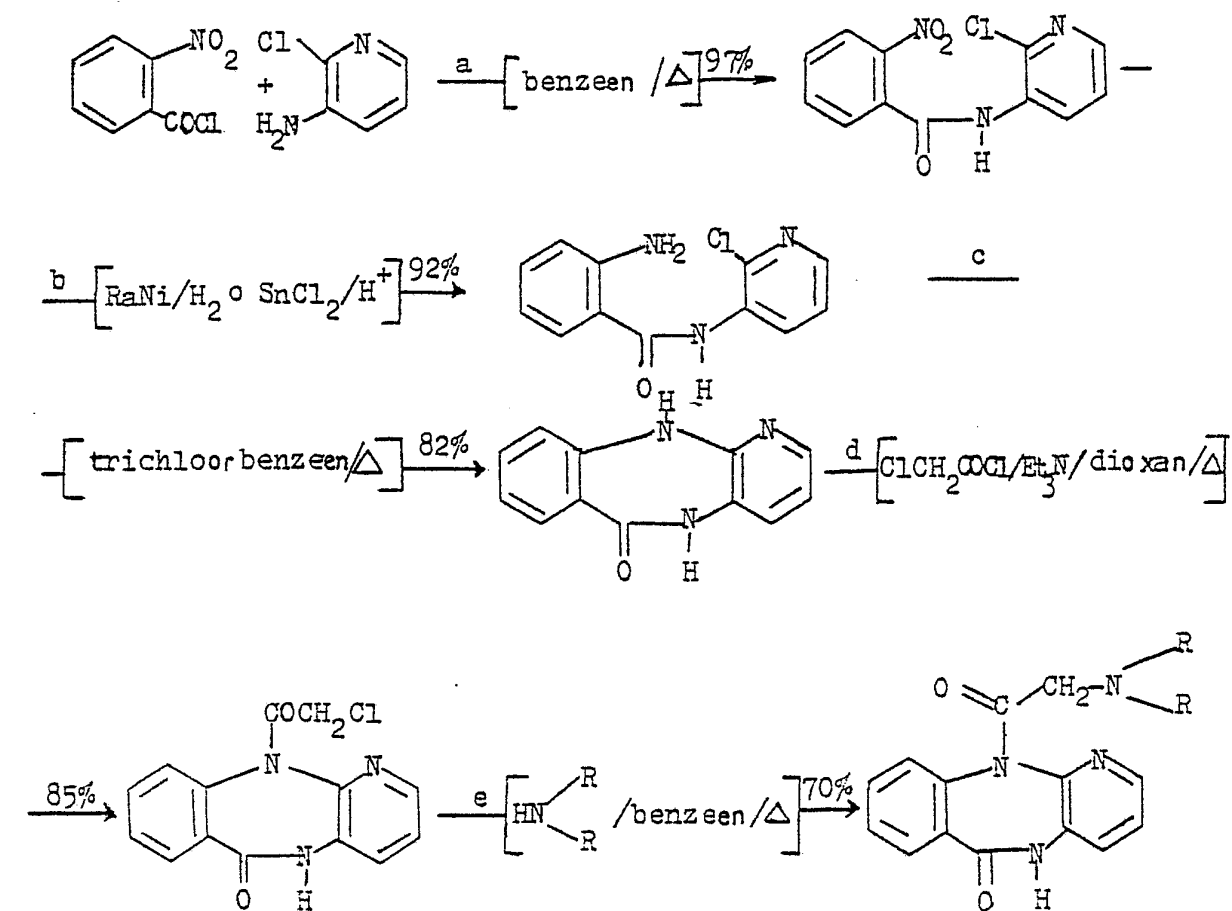
1



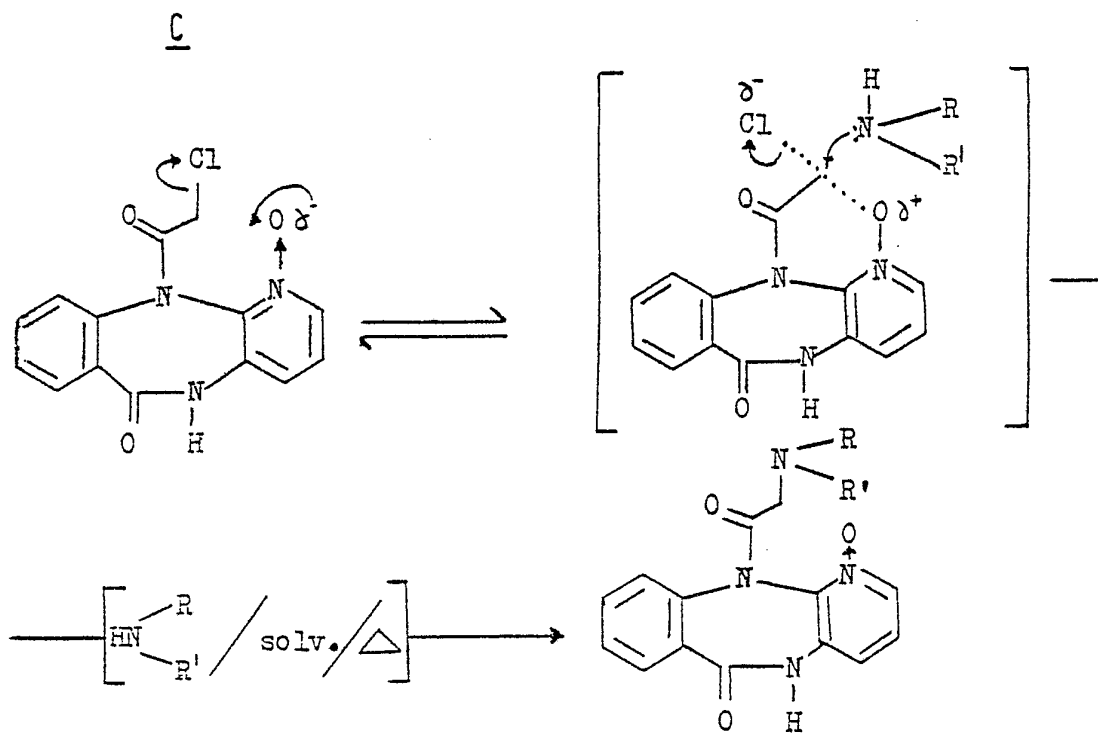
2



A

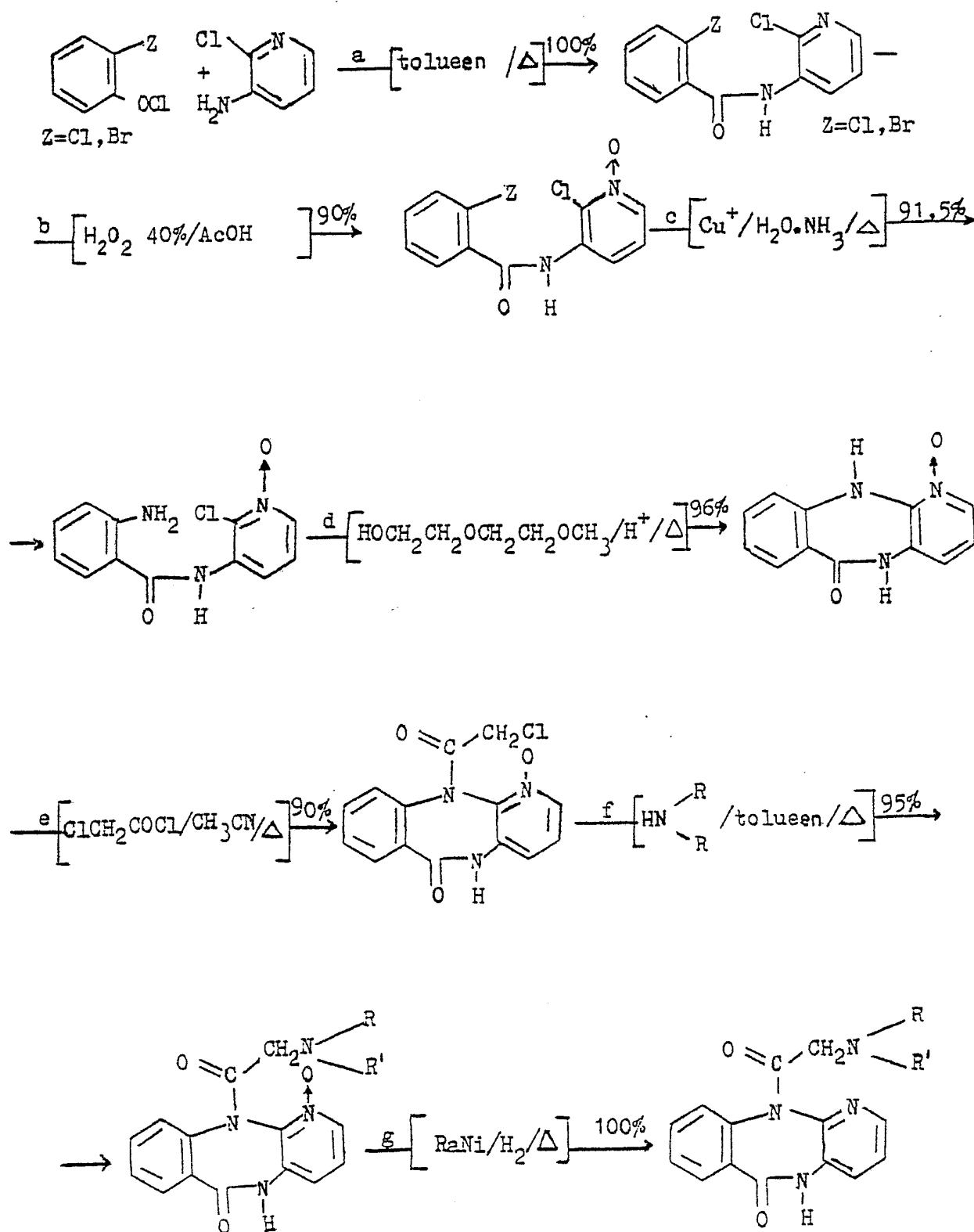


1



2

B



8201001