

Pyrido[3,2-*e*][1,4]diazepine - Synthese und Prüfung auf Anti-HIV-1-Wirkung^{1,2)+}

Klaus Görlitzer^{a)}*, Carsten Wilpert^{a)}, Helga Rübsamen-Waigmann^{b)}, Haryadi Suhartono^{b)}, Lingru Wang^{b)} und Andreas Immelmann^{b)}

^{a)} Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Beethovenstr. 55, D-38106 Braunschweig

^{b)} Georg-Speyer-Haus, Chemotherapeutisches Forschungsinstitut, Paul-Ehrlich-Str. 42-44, D-60596 Frankfurt am Main

Eingegangen am 22. August 1994

Ausgehend vom käuflichen 6-Methyl-2-pyridylamin (**1**) wurde über 12 Stufen das Pyrido[3,2-*e*][1,4]diazepin **14a** in einer Gesamtausb. von 7% synthetisiert. **14a**, das *N*-Methyl-Derivat **14b**, das Thiolactam **15a**, das Amidin **16** und das anellierte 1,2,4-Triazol **17** wurden auf Anti-HIV-1-Wirkung geprüft. Keine der geprüften Substanzen besitzt eine dem Zidovudin (3'-Azido-3'-desoxythymidin = AZT) vergleichbare antivirale Aktivität.

Pyrido[3,2-*e*][1,4]diazepines - Synthesis and Anti-HIV-1-Activity Tests

Starting from the commercially available 6-methyl-2-pyridylamine (**1**) the pyrido[3,2-*e*][1,4]diazepine **14a** was synthesized in 12 steps with 7% total yield. **14a**, the *N*-methyl derivative **14b**, the thiolactam **15a**, the amidine **16**, and the 1,2,4-triazole **17** were tested for anti-HIV-1-activity. None of the compounds tested possesses antiviral activity comparable to that of zidovudine (3'-azido-3'-desoxythymidine = AZT).

Im Jahresrückblick Biochemie und Molekularbiologie der Zeitschrift *Nachrichten aus Chemie, Technik und Laboratorium* erschien in Februar 1991 ein Aufsatz über *Antivirale Chemotherapie gegen den AIDS-Erreger HIV³⁾*. Im Absatz "Neue Inhibitoren der Reversen Transcriptase" wurden einige Substanzen vorgestellt, die schon im nanomolaren Bereich gegen HIV-1 wirksam sind und nicht zur Gruppe der sogenannten Nucleosid-Analoga gehören, wie z.B. das bekannte Zidovudin (AZT). Zu diesen neuen Verbindungen zählt das von Boehringer Ingelheim entwickelte Nevirapin⁴⁾ und aus der TIBO-Reihe R 82913 (Janssen)⁵⁾. Die Grundstrukturen dieser Substanzen wurden mit 1,4-Benzodiazepinen verglichen, und als klassischer Vertreter wurde Diazepam (Valium[®]) mit einer Strukturformel angeführt, die drei Fehler enthielt⁶⁾. Die angegebene Formel stellt ein 2,3,4,5-Tetrahydro-1*H*-pyrido[3,2-*e*][1,4]diazepin dar. Die bisher noch nicht beschriebene Verbindung weist große strukturelle Gemeinsamkeiten mit den neuen Inhibitoren der Reversen Transcriptase (RT) auf. 1992 wurde bei Hoffmann-La Roche^{7,8)} gefunden, daß einige bereits 1962 in der Arbeitsgruppe Sternbach⁹⁾ synthetisierte 1,4-Benzodiazepine mit einem 2-Pyrrolyl-Rest in 5-Position (Ro 5-3335 und Ro 24-7429) der neuen Klasse von HIV-1 Tat-Inhibitoren¹⁰⁾ angehören (Schema 1).

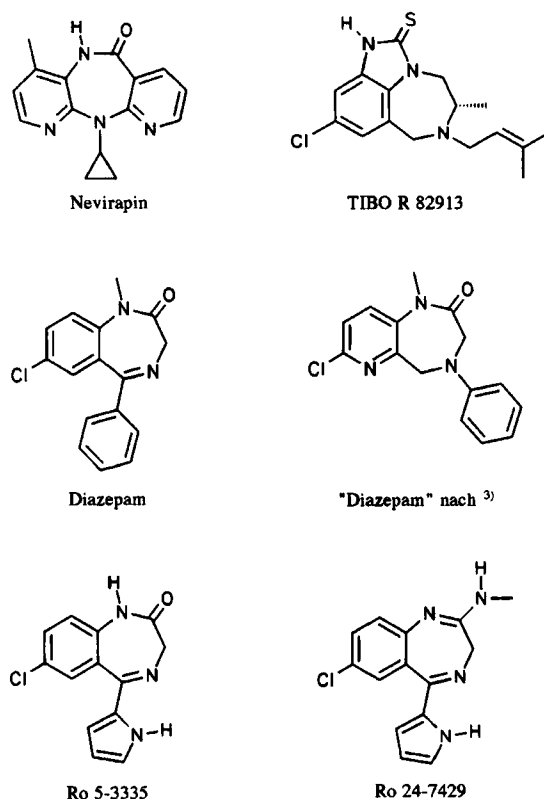
Für die Prüfung auf eine eventuelle Anti-HIV-Wirksamkeit, aber auch aus Interesse an allen Aspekten der Pyridinchemie haben wir für das Pyrido[3,2-*e*][1,4]diazepin eine Synthese entwickelt. Die retrosynthetische Analyse nach Corey¹⁰⁾ ergibt, daß 6-Chlor-2-methyl-3-pyridylamin (**7**) ein geeignetes Edukt darstellt (Schema 2).

6-Chlor-2-methyl-3-pyridylamin (**7**)

Dieses Pyridinderivat ist bekannt; ausgehend vom käuflichen 6-Methyl-2-pyridylamin (**1**) würde die Ausb. jedoch

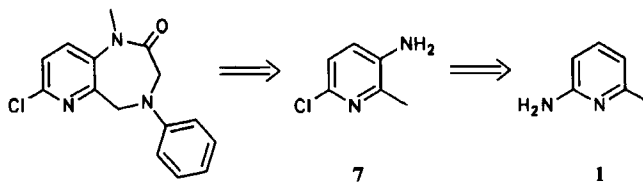
^{*)} Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. F. Eiden mit den besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.

¹⁰⁾ Tat ist das den HIV-1-Kern regulierende Protein, das als essentieller Aktivator der Transkription fungiert.

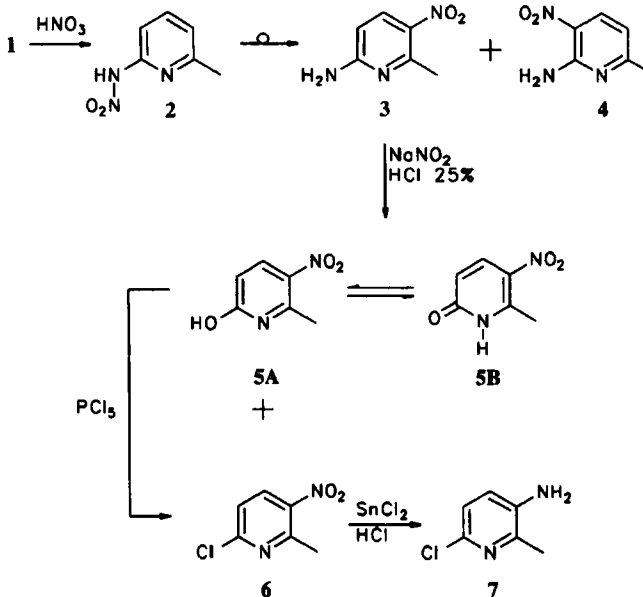


Schema 1

nur 15% betragen¹¹⁾. Durch Variation der einzelnen Syntheseschritte und der Aufarbeitungsmethoden konnte die Gesamtausb. auf 35% gesteigert werden (Schema 3).



Schema 2: Retrosynthetische Analyse nach Corey¹⁰⁾



Schema 3: Synthese von 7

Setzt man **1** in konz. H_2SO_4 mit konz. HNO_3 um, so erhält man nach elektrophilem Angriff an der Aminogruppe und anschließender Umlagerung ein Gemisch aus ca. 60% 6-Methyl-5-nitro-2-pyridylamin (**3**) und ca. 40% 6-Methyl-3-nitro-2-pyridylamin (**4**). Das Nitramin **2** läßt sich isolieren und ist unter Lichtausschluß relativ beständig. Die Trennung des Isomerengemisches **3/4** durch Wasserdampfdestillation oder durch Sublimation ist beschrieben worden^{11,12)}. Das hier benötigte **3** befindet sich allerdings immer im jeweiligen Rückstand und eine teilweise Zersetzung ist nicht zu vermeiden. Da außerdem der Zeitaufwand für eine Trennung größerer Ansätze sehr hoch ist, wurde versucht, für die nächste Synthesestufe das Isomerengemisch einzusetzen. Nach Reaktion mit $\text{NaNO}_2/25\text{proz. HCl}$ fällt aus dem Reaktionsansatz ein Gemisch aus dem Pyridon **5** und dem Chlorpyridin **6** aus. Das Rohprodukt besteht aus ca. 40-50% **5** und 20-30% **6**. **5** kann hierin ohne vorherige Isolierung durch Umsetzen mit PCl_5 in Toluol zu **6** chloriert werden. Reduktion von **6** mit $\text{SnCl}_2/36\text{proz. HCl}$ führt zum 6-Chlor-2-methyl-3-pyridylamin (**7**).

Synthesewege zu Pyrido[3,2-*e*][1,4]diazepinen

Nach Aktivierung der 2-Methylgruppe von **7** sollte der Diazepinring aufgebaut werden.

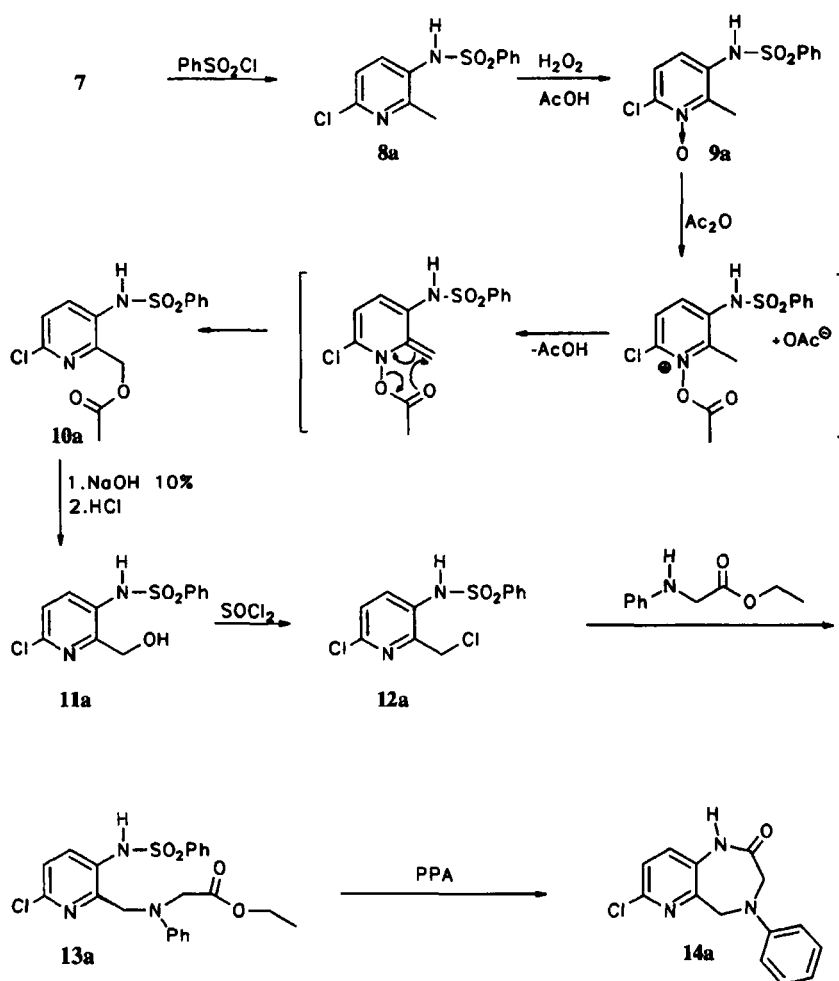
Zum Schutz der Aminogruppe wurde mit Benzolsulfonylchlorid zum Sulfonamid **8a** umgesetzt (Schema 4). Die Seitenkettenbromierung mit Br_2 , *N*-Bromsuccinimid oder Pyridiniumbromidperbromid in CCl_4 oder in Eisessig schlugen sowohl bei 6-Chlor-2-methyl-3-nitropyridin (**6**) als auch beim Sulfonamid **8a** fehl. Ein Chlorierungsversuch von **6** mit PCl_5 in 1,2-Dichlorbenzol¹³⁾ führte zu einem nicht trennbaren Produktgemisch in sehr geringer Ausb.

Auf folgendem Weg gelang die gewünschte Seitenketten-substitution: Nach Oxidation von **8a** mit H_2O_2 in Eisessig wurde das Pyridin-1-oxid **9a** erhalten. Dieses reagierte mit Acetanhydrid in einer *Boekeheide*-Umlagerung¹⁴⁾ zum 2-Pyridylmethylacetat **10a**. Alkalische Esterverseifung lieferte den Alkohol **11a**, der sich mit SOCl_2 zur Chlormethylverbindung **12a** umsetzte. **12a** alkylierte im nächsten Schritt das sek. Amin des *N*-Phenylglycine-ethylesters zu **13a**, das beim Erhitzen mit Polyphosphorsäure (PPA) nach Abspaltung der Sulfonamid-Schutzgruppe und Aminolyse des Esters zum 7-Chlor-4-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,2-*e*][1,4]diazepin-2-on (**14a**) cyclisierte. Bezogen auf das kommerziell erhältliche 6-Methyl-2-pyridylamin (**1**) wurde **14a** in einer Gesamtausb. von 7% erhalten.

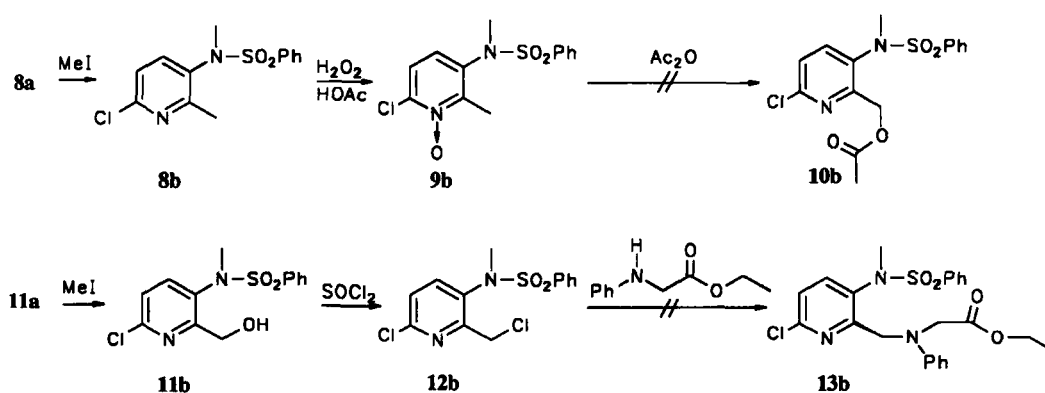
Parallel wurde versucht, die korrespondierenden *N*-Methylsulfonamide mit dem Ziel darzustellen, direkt zum 1-Methylpyridodiazepin **14b** zu gelangen (Schema 5). Methylierung des Sulfonamides **8a** mit Methyljodid führte zu **8b**, die *N*-Oxidation zu **9b** gelang analog **9a**. Allerdings ließ sich das Pyridin-1-oxid **9b** nicht zu **10b** umlagern. Auch drastischere Reaktionsbedingungen, wie das Erhitzen zum Sieden in Acetanhydrid, führten nicht zum Ziel. Um dennoch über *N*-Methylsulfonamide zu **14b** zu gelangen, wurde das Sulfonamid **11a** zu **11b** methyliert und anschließend mit SOCl_2 zu **12b** chloriert. Überraschenderweise ließ sich diese Verbindung nicht mit *N*-Phenylglycine-ethylester zu **13b** umsetzen. Das *Dreiding*-Modell von **13b** zeigt, daß gegenüber **13a** hierfür sowohl eine sterische Behinderung als auch das Fehlen stabilisierender intermolekularer H-Brückenbindungen zum *N*-Phenylglycine-ethylester verantwortlich sein könnten.

Funktionalisierung des Pyrido[3,2-*e*][1,4]diazepins **14a**

Um für die Prüfung auf Anti-HIV-Wirkung Verbindungen unterschiedlicher Polarität zur Verfügung zu stellen, wurde **14a** einigen bei 1,4-Benzodiazepinen üblichen Derivatisierungen unterworfen (Schema 6). Das 1*H*-Pyridodiazepin **14a** wurde mit Methyljodid zu **14b** methyliert. Die Verbindungen **14** ließen sich mit P_4S_{10} in THF leicht zu den lipophileren Thiolactamen **15** umsetzen. Methyliert man **15a**, so erhält man den Thioether **18**, der sich innerhalb weniger Stunden zersetzt. Als weitere Testsubstanz sollte ein Amidin dargestellt werden, um nach Protonierung ein wasserlösliches Derivat zu erhalten. Die Synthese einer Chloriminoverbindung aus **14a** mit Phosphorhalogeniden (POCl_3 , PCl_5) und anschließende Umsetzung mit Methylamin erwies sich als ungeeignet. Die Bildung des *N*-Methylamidins **16** erfolgte durch Umsetzung des Thiolactams **15a** mit Methylamin in THF¹⁵⁾. Durch Zusatz von HgCl_2 wurde der organisch gebundene Schwefel als Sulfid abgefangen. Das Hydro-



Scheme 4: Synthese des Pyrido[3,2-*e*][1,4]diazepins 14a

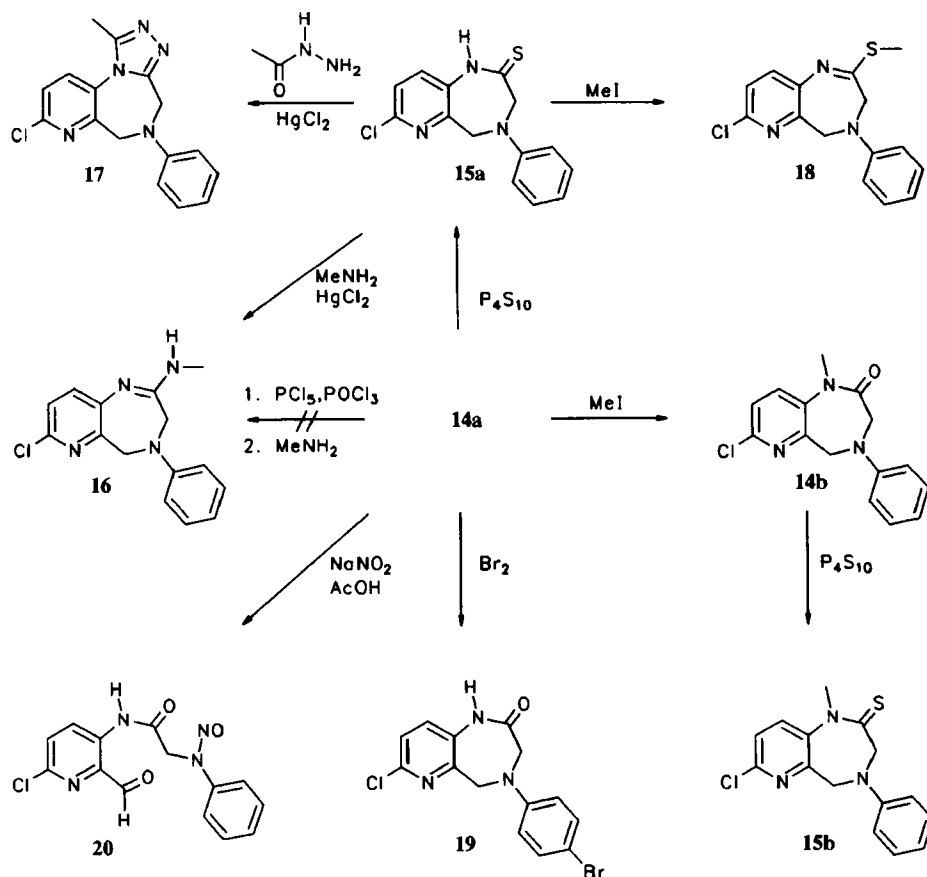


Scheme 5: *N*-Methylsulfonamide

chlorid wurde durch Einleiten von HCl-Gas in die Lösung von 16 in Diethylether erhalten. Nach Isolieren zersetzte es sich spontan unter starker Gasentwicklung. In analoger Weise zur Darstellung von 16 wurde das Thiolactam 15a

mit *N*-Acetylhydrazin in einem Schritt zum anellierten Triazol 17 umgesetzt.

Weiterhin wurde geprüft, ob C-3 des Diazepin-Ringes eine für elektrophile Substitutionen ausreichende CH-Aci-



Schema 6: Derivate von 14a

Tab. 1: Hemmung der HIV-1-induzierten Synzytienbildung und der Antigenfreisetzung am Tag 4 nach Infektion durch die Testsubstanzen

Konz. ($\mu\text{g/ml}$)	14a		14b		15a	
	Syn	HIV-Ag	Syn	HIV-Ag	Syn	HIV-Ag
7,5	-	ov/ov/0,552	-	ov/ov/ov	-	0,765/ov/0,754
5,0	+	ov/1,115/ov	+	ov/ov/ov	-	1,269/0,551/ov
2,5	+	ov/ov/ov	++	ov/ov/ov	++	ov/ov/ov
1,0	+++	ov/ov/ov	+++	ov/ov/ov	+++	ov/ov/ov
0,1	+++	nd	+++	nd	+++	nd
0,075	+++	nd	+++	nd	+++	nd
0,05	+++	nd	+++	nd	+++	nd
0,025	+++	nd	+++	nd	+++	nd
0,01	+++	nd	+++	nd	+++	nd

dität aufweist. Bromierungen mit Pyridiniumbromidperbromid oder Dibrommethylperbromid¹⁶⁾ führten nur zu einer Substitution des Phenylrestes in *p*-Position unter Bildung von **19**. Mehrfachbromierung war nicht zu beobachten. Durch Umsetzung mit NaNO₂ in Eisessig wurde der Aldehyd **20** isoliert. Wahrscheinlich erfolgt primär eine Dehydrierung zwischen N-4 und C-5 zum Iminium-Salz, das der Hydrolyse unter Ringöffnung unterliegt. Das gebildete sek. aromatische Amin reagiert abschließend zum *N*-Nitrosamin.

Prüfung auf Anti-HIV-1-Wirkung

Zunächst wurden die Lactame **14** und als Vertreter der lipophileren Reihe das Thiolactam **15a** geprüft. Alle Test-

substanzen wurden in DMSO gelöst und mit Zellkulturmedium auf verschiedene Testkonzentrationen verdünnt (Tab. 1). Als Kontrollsubstanz wurde Zidovudin (3'-Azido-3'-desoxythymidin = AZT) eingesetzt. Das verwendete Testvirus war HIV-1_{Bru} in einer Endverdünnung von 1:10000, der Titer der Stammlösung betrug etwa 10⁶ TCID₅₀/ml. Zur Infektion wurden 10⁷ MT-4 Zellen/10 ml 1 h mit 100 μ l einer 1:100 vorverdünnten HIV-1_{Bru}-Stammlösung versetzt, danach abzentrifugiert und viermal mit Medium gründlich gewaschen, um freies Virus und ungebundene Virusantigene vollständig zu entfernen. Aliquots der infizierten Zellsuspensionen wurden mit unterschiedlichen Konzentrationen der Testsubstanzen versetzt und vier d im Brutschrank kultiviert. Die Zellzahl betrug ca. 100 000 Zellen pro Kul-

Tab. 2: Hemmung der HIV-1-induzierten Synzytienbildung und der Antigenfreisetzung am Tag 4 nach Infektion durch AZT

Konz. (ng/ml)	AZT		
	Syn	HIV-Ag	
167	-	0,057/0,100/0,094	+++ sehr starke Synzytienbildung
67	-	0,062/0,132/0,073	++ starke Synzytienbildung
33	+	0,487/0,166/0,242	+ deutlich erkennbare Synzytienbildung
17	+++	0,710/ov/0,754	- keine Synzytienbildung
7	+++	ov/ov/0,798	ov Overflow
			nd nicht durchgeführt

Tab. 3: Hemmung der HIV-Replikation; Bestimmung des viralen core Protein p24 nach Infektion durch die Testsubstanzen

	Tag 3		Tag 4	
	Hemmung (%)	p24 (ng/ml)	Hemmung (%)	p24 (ng/ml)
neg. Kontrolle		57,5		56,4
16 (10 µg/ml)	43,1	32,7	14,0	48,5
17 (10 µg/ml)	0,0	58,3	0,0	58,6

Tab. 4: Hemmung der HIV-Replikation; Bestimmung des viralen core Protein p24 nach Infektion durch AZT

	Tag 3		Tag 4	
	Hemmung (%)	p24 (ng/ml)	Hemmung (%)	p24 (ng/ml)
neg. Kontrolle		57,5		56,4
AZT (0,1 ng/ml)	1,2	56,8	0,9	55,9
(1 ng/ml)	92,2	4,5	86,2	7,8
(10 ng/ml)	100,0	0,0	100,0	0,0
(100 ng/ml)	100,0	0,0	100,0	0,0

tur, das Gesamtvolumen 1,5 ml. Von jeder Substanzverdünnung wurden drei Parallelkulturen angelegt. Die Replikation von HIV wurde anhand der Freisetzung von Virusantigenen mittels eines Antigen-Capture-Assays (Fa. Organon-Technika, Eppelheim, Deutschland) nachgewiesen. Von jeder Kultur wurden 0.16 ml Überstand geprüft. Dieser Test diente zur quantitativen Bestimmung der neu-synthetisierten HIV.

Overflow (ov) bedeutet Extinktion der Farbreaktion > 2.0 bei 450 nm und weist auf die Anwesenheit von HIV hin. Daneben wurden die Kulturen auf virusinduzierte morphologische Änderungen (Synzytienbildung) untersucht. In Konzentrationen oberhalb 1.0-2.5 µg/ml war eine schwache Hemmung der HIV-1-induzierten Synzytienbildung durch die getesteten Substanzen zu beobachten. Alle Verbindungen waren bis zur höchsten getesteten Konzentration von 7.5 µg/ml nicht erkennbar cytotoxisch. Die quantitative Bestimmung der freigesetzten Antigenmenge ergab, daß alle drei Testsubstanzen keine dem AZT vergleichbare Anti-HIV-Wirkung besitzen. Eine partielle Hemmung der HIV-Replikation ist zumindest beim Lactam **14a** (ab 5 µg/ml) und beim Thiolactam **15a** (ab 5 µg/ml) möglich. AZT weist in diesem Test schon ab ca. 10 ng/ml eine meßbare Anti-HIV-Wirkung auf (Tab. 1 und 2).

In einer zweiten Testreihe wurden dann das *N*-Methylamidin **16** und das Triazolderivat **17** untersucht. Die Substanzen wurden auch hier in DMSO gelöst und in Endkon-

zentrationen von 10 µg/ml auf potentielle Anti-HIV-Wirk-samkeit getestet. Hierzu wurden humane Lymphozyten *de novo* mit HIV infiziert und in Gegenwart der Substanzen kultiviert. Drei und vier d nach Infektion wurde die Konzentration an viralem core Protein p24 im Kulturüberstand gemessen. AZT wurde als Referenzsubstanz in Endkonzentrationen von 100 ng/ml, 10 ng/ml, 1 ng/ml und 0.1 ng/ml untersucht. Verbindung **16** zeigte nur an Tag drei eine leichte Hemmung der p24-Synthese, Verbindung **17** war nicht anti-HIV aktiv. AZT bewirkte eine dosisabhängige Hemmung der p24-Synthese (Tab. 3 und 4).

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben

Schmp.: Kofler-Heiztisch-Mikroskop, unkorrr.- Elementaranalysen: C-H-N-O-Elemental Analyser 1106, Carlo Erba.- IR: PYE-Unicam SP 1100.- UV: Philips PU 8730 UV/VIS Spektrometer.- MS: Finnigan - MAT 8430; Elektronenstoß-Ionisation (EI); Ionisierungsenergie 70 eV.- NMR: Bruker AM 400. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm nach der δ_{TMS} -Skala angegeben. Alle Zuordnungen von **14a**, **15a**, **16**, **17** und **20** sind durch C,H-COSY- und C,H-COLOC-Spektren gesichert.- HPLC: LiChroGraph L-6200 Gradientenpumpe, LiChroGraph L-4500 Photodiodenarray Detektor, LiChroGraph DAD-Manager Software; Säule: LiChroCart 125-4 LiChrospher 100 RP-18 (5 µm); Eluent: MeCN/H₂O (50/50); Fluß: 1.000 ml/min, isokratisch; Injektionsvolumen: 20 µL; Detektion (UV): 250 nm; Nettoretentionszeit (t_r) in min.

6-Methyl-2-pyridylnitramin (2)¹⁷⁾

1.1 g 6-Methyl-2-pyridylamin (1) (10 mmol) werden wie bei 3 beschrieben nitrirt. Nach Zutropfen der Nitriersäure wird sofort auf Eis gegossen und unter Kühlung mit 20proz. NaOH vorsichtig neutralisiert. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 1.03 g (67%).- Farblose Kristalle, Schmp. 176°C (Zers., Ethanol) (Lit.¹⁷⁾: 94°C).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3260 (NH), 1625-1610 (N-NO₂, C=C), 1260 cm⁻¹ (N-NO₂).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.46 (s, 3H, CH₃), 3.40 (br, 1H, NH), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H, 5-H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H, 3-H), 7.96 (dd, J = 7.4 Hz, J = 8.7 Hz, 1H, 4-H).- MS (EI): m/z (%) = 153 (20) [M]⁺, 107 (100).- HPLC: t_s = 0.37.- C₆H₇N₃O₂ (153.14) Ber. C 47.1 H 4.61 N 27.4 Gef. C 46.9 H 4.67 N 27.5.

6-Methyl-5-nitro-2-pyridylamin (3)¹¹⁾

54.0 g 6-Methyl-2-pyridylamin (1) (0.5 mol) werden geschmolzen und bei 0-15°C unter Eiskühlung in 240 ml 98proz. H₂SO₄ gelöst. 35 ml 65proz. HNO₃ werden unter Eiskühlung mit 35 ml 98proz. H₂SO₄ versetzt; unter Rühren wird diese Nitriersäure bei 0-5°C zugetropft und der Ansatz 1 h bei 0°C weitergerührt. Man läßt über Nacht auf Raumtemp. erwärmen, erhitzt je 1 h auf 60°C und auf 90°C, gießt auf Eis und verdünnt mit Wasser auf ca. 2 l. Nach vorsichtigem Alkalisieren mit 20proz. NaOH wird der Niederschlag abgesaugt und gründlich mit Wasser gewaschen. Zur Bestimmung der analytischen Daten kann eine Trennung des entstandenen Isomerengemisches (3,4) durch Wasserdampfdestillation oder Sublimation^{11,12)} durchgeführt werden. Es wird jeweils 6-Methyl-3-nitro-2-pyridylamin (4) abgetrennt, während sich das 6-Methyl-5-nitro-2-pyridylamin (3) im Rückstand befindet. Ausb. 65.0 g Isomerengemisch (85%), davon 50-60% 3.- Gelbe Kristalle, Schmp. 183-185°C (H₂O) (Lit.¹²⁾: 187°C).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3420; 3350 (NH); 1670; 1600 (C=C); 1580; 1300 cm⁻¹ (NO₂).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.76 (s, 3H, CH₃), 5.08 (s, 2H, NH₂), 6.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 3-H), 8.21 (d, J = 9.0 Hz; 1H, 4-H).- HPLC: t_s = 0.92.

6-Methyl-3-nitro-2-pyridylamin (4)¹¹⁾

Darstellung wie bei 3 beschrieben. Ausb. 65 g Isomerengemisch (85%), davon 40-50% 4.- Gelbe Kristalle, Schmp. 145°C (Lit.¹²⁾: 141°C).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3430; 3290 (NH); 1640 (C=C); 1580; 1340 cm⁻¹ (NO₂).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.46 (s, 3H, CH₃), 6.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 5-H), 6.90 (s, br, 2H, NH₂), 8.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 4-H).- HPLC: t_s = 1.24.

6-Methyl-5-nitro-2(1H)-pyridon (5)¹¹⁾

30.0 g des Isomerengemisches 3,4 (0.2 mol) werden in 200 ml 25proz. HCl unter leichtem Erwärmen gelöst. Man kühlt auf 0-5°C ab und tropft eine Lösung von 27.6 g NaNO₂ (0.4 mol) in 50 ml Wasser langsam zu. Der Ansatz wird 12 h bei Raumtemp. gerührt, auf 0-5°C abgekühlt und der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Zur Isolierung von 5 wird mehrfach mit erwärmtem Diethylether digeriert und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. Die Etherphase enthält ein Gemisch aus ca. 60% 6-Chlor-2-methyl-3-nitropyridin (6) und 40% 6-Chlor-2-methyl-5-nitropyridin. Ausb. 18.9 g Rohprodukt, davon 11.3 g (37%) 5.- Gelbliche Kristalle, Schmp. 243°C (Aceton) (Lit.¹¹⁾: 234-236°C).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3460 (NH); 1680 (C=O); 1650; 1610 (C=C); 1505; 1320 cm⁻¹ (NO₂).- UV (0.1 N NaOH): λ_{max} (lg ϵ) = 216 (3.9), 292 (3.6), 369 nm (4.1).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.64 (s, 3H, CH₃), 6.30 (d, J = 10 Hz, 1H, 3-H), 8.12 (d, J = 10 Hz, 1H, 4-H), 12.50 (s, 1H, NH).- HPLC: t_s = 0.50.

6-Chlor-2-methyl-3-nitropyridin (6)¹¹⁾

15.4 g 5 (0.1 mol), rein oder als Rohprodukt, werden in 150 ml Toluol mit 41.6 g PCl₅ (0.2 mol) versetzt und 7 h auf 90-100°C erhitzt. Unter Eis-

kühlung wird sehr vorsichtig mit 150 ml Wasser versetzt, die org. Phase abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Ausb. 15.3 g (89%, bezogen auf reines 5).- Gelbliche Kristalle, Schmp. 51-54°C (nach Sublimation, Toluol) (Lit.¹¹⁾: 54-55°C).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3040 (CH); 1580 (C=C); 1510; 1340 cm⁻¹ (NO₂).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.87 (s, 3H, CH₃), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 5-H), 8.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 4-H).- HPLC: t_s = 2.23.

6-Chlor-2-methyl-3-pyridylamin (7)¹¹⁾

11.4 g 6 (0.07 mol) werden in 100 ml 36proz. HCl gelöst, und die Lösung wird auf 0°C gekühlt. Unter Rühren werden 50.0 g SnCl₂ (0.22 mol) vorsichtig zugegeben (Temperaturanstieg !). Man läßt 30 min bei Raumtemp. stehen und erhitzt danach 1 h auf 80°C. Unter Eiskühlung wird so lange mit 20proz. NaOH versetzt, bis sich die ausgefallenen Zinnhydroxide wieder auflösen. Man extrahiert mit Chloroform, trocknet die org. Phase über Na₂SO₄ und engt ein. Ausb. 8.2 g (87%).- Farblose Kristalle, Schmp. 92-93°C (Toluol) (Lit.¹¹⁾: 93-94°C).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3480; 3320 (NH); 1625; 1575 cm⁻¹ (C=C).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.37 (s, 3H, CH₃), 3.69 (s, 2H, NH₂), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 5-H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 4-H).- HPLC: t_s = 0.88.

N-(6-Chlor-2-methyl-3-pyridyl)benzolsulfonamid (8a)

7.1 g 7 (0.05 mol) werden mit 9.1 g Benzolsulfonsäurechlorid (0.052 mol) versetzt und 12 h auf 90°C erhitzt. Der durchkristallisierte Ansatz wird unter Erwärmen in 10proz. NaOH gelöst. Nach Filtrieren wird mit 36proz. HCl neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Ausb. 11.3 g (80%).- Farblose Kristalle, Schmp. 111-113°C (Ethanol/H₂O).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3260 (NH); 1585; 1570 (C=C); 1330; 1170 cm⁻¹ (SO₂).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.17 (s, 3H, CH₃), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 5-H), 7.16 (s, 1H, NH), 7.49 (t, J = 7.8 Hz; 2H, m-Ph), 7.61 (t, J = 7.5 Hz, 1H, p-Ph), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 4-H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 2H, o-Ph).- MS (EI): m/z (%) = 282 (43) [M]⁺; ³⁵Cl, 141 (100).- HPLC: t_s = 2.07.- C₁₂H₁₁ClN₂O₂S (282.74) Ber. C 51.0 H 3.92 N 9.9 S 11.3 Gef. C 51.1 H 3.92 N 9.8 S 11.4.

N-(6-Chlor-2-methyl-3-pyridyl)-N-methylbenzolsulfonamid (8b)

1.41 g 8a (5 mmol) und 0.62 g Kalium-*tert*-butylat (5.5 mmol) werden in 50 ml THF gelöst. Nach Zugabe von 1.42 g Methyljodid (10 mmol) wird 3 d bei Raumtemp. gerührt. Nach Filtrieren und Einengen wird das Rohprodukt zwischen Chloroform und Wasser verteilt, die org. Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Ausb. 1.10 g (74%).- Farblose Kristalle, Schmp. 110-112°C (Ethanol).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3100-2810 (CH), 1580, 1570 (C=C), 1355, 1180 cm⁻¹ (SO₂).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.49 (s, 3H, C-CH₃), 3.14 (s, 3H, N-CH₃), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 5-H), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 4-H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H, m-Ph), 7.66 (t, J = 7.5 Hz, 1H, p-Ph), 7.70 (d, J = 7.1 Hz, 2H, o-Ph).- MS (EI): m/z (%) = 296 (30) [M]⁺; ³⁵Cl, 155 (100).- HPLC: t_s = 3.84.- C₁₃H₁₃ClN₂O₂S (296.77) Ber. C 52.6 H 4.42 N 9.4 Gef. C 52.7 H 4.43 N 9.5.

6-Chlor-2-methyl-3-phenylsulfonamidopyridin-1-oxid (9a)

14.1 g 8a (0.05 mol) werden in 150 ml Eisessig gelöst und mit 50 ml 30proz. H₂O₂ versetzt. Es wird 2 d auf 70°C erhitzt, auf Eis gegossen und nach 1 h der Niederschlag abgesaugt. Ausb. 11.5 g (77%).- Farblose Kristalle, Schmp. 209-212°C (Ethanol).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3080 (NH); 1585 (C=C); 1340; 1180; (SO₂); 1220 cm⁻¹ (N-O).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.13 (s, 3H, CH₃), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H, 5-H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H, m-Ph), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H, 4-H), 7.71 (t, J = 7.3 Hz, 1H, p-Ph), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H, o-Ph), 10.27 (s, 1H, NH).- MS (EI): m/z (%) = 298 (38) [M]⁺; ³⁵Cl, 157 (100).- HPLC: t_s = 0.48.- C₁₂H₁₁ClN₂O₃S (298.74) Ber. C 48.3 H 3.71 N 9.4 S 10.7 Gef. C 48.2 H 3.73 N 9.3 S 10.8.

6-Chlor-2-methyl-3-(*N*-methylphenylsulfonylamido)pyridin-1-oxid (9b)

Darstellung wie bei **9a** beschrieben, aus 0.59 g **8b** (2 mmol), 15 ml Eisessig und 5 ml 30proz. H₂O₂. Nach 2 d Reaktionszeit wird auf Eis gegossen und vorsichtig mit 20proz. NaOH alkalisiert. Man schüttelt mit Chloroform aus, trocknet die org. Phase über Na₂SO₄ und engt ein. Ausb. 0.41 g (66%).- Farblose Kristalle, Schmp. 165-169°C (Ethanol).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3100-2820 (CH); 1580-1560 (C=C); 1350; 1180 (SO₂); 1215 cm⁻¹ (N-O).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.39 (s, 3H, C-CH₃), 3.12 (s, 3H, N-CH₃), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H, 5-H), 7.65-7.73 (m, 5H, 4-H, *o*-Ph, *m*-Ph), 7.79 (t, J = 7.2 Hz, 1H, *p*-Ph).- MS (EI): *m/z* (%) = 312 (6) [M]⁺; ³⁵Cl, 155 (100).- HPLC: t_s = 1.12.- C₁₃H₁₃ClN₂O₃S (312.77) Ber. C 49.9 H 4.19 N 9.0 S 10.3 Gef. C 50.3 H 4.23 N 8.9 S 9.9.

(6-Chlor-3-phenylsulfonylamido-2-pyridyl)methylacetat (10a)

9.0 g **9a** (0.03 mol) werden in 100 ml Eisessig gelöst, mit 50 ml Acetanhydrid 3 h auf 90°C erhitzt und anschließend auf Eis gegossen. Nach 12 h wird mit Chloroform extrahiert, die org. Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Ausb. 8.4 g Rohprodukt (82%).- Sehr zähes Öl. Für die analytischen Daten wird wenig Rohprodukt durch zweimalige SC gereinigt (Kieselgel, Ethylacetat/Chloroform (1/4)).- IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3300 (NH); 1740 (C=O); 1580 (C=C); 1375; 1175 cm⁻¹ (SO₂).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.08 (s, 3H, CH₃), 4.62 (s, 2H, CH₂), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 5-H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 2H, *m*-Ph), 7.61 (t, J = 7.5 Hz, 1H, *p*-Ph), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H, *o*-Ph), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 4-H), 8.41 (s, 1H, NH).- MS (EI): *m/z* (%) = 340 (34) [M]⁺; ³⁵Cl, 157 (100).- HPLC: t_s = 2.19.- C₁₄H₁₃ClN₂O₄S (340.78) Ber. C 49.3 H 3.84 N 8.2 Gef. C 49.2 H 4.04 N 8.1.

***N*-(6-Chlor-2-hydroxymethyl-3-pyridyl)benzolsulfonamid (11a)**

Das Rohprodukt **10a** wird mit 75 ml 10proz. NaOH versetzt und 2 h bei 50°C gerührt. Es fällt das Natriumsalz des Sulfonamids aus. Nach dem Absaugen wird der Niederschlag mit wenig gekühltem Ethanol gewaschen und unter leichtem Erwärmen in Wasser gelöst. Man versetzt tropfenweise mit 36proz. HCl, bis keine Fällung mehr zu beobachten ist und extrahiert mit Chloroform. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Ausb. 6.7 g (75%, bezogen auf 9.0 g **9a** (0.03 mol)).- Farblose Kristalle, Schmp. 87-91°C (Chloroform/Diethylether).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3340 (OH); 3130 (NH); 1580 (C=C); 1330; 1175 cm⁻¹ (SO₂).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.91 (br, 1H, OH), 4.45 (s, 2H, CH₂), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 5-H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 2H, *m*-Ph), 7.57 (t, J = 7.5 Hz, 1H, *p*-Ph), 7.74 (d, J = 7.3 Hz, 2H, *o*-Ph), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 4-H), 8.47 (s, 1H, NH).- MS (EI; 70°C): *m/z* (%) = 298 (26) [M]⁺; ³⁵Cl, 77 (100).- HPLC: t_s = 1.48.- C₁₂H₁₁ClN₂O₃S (298.74) Ber. C 48.3 H 3.71 N 9.4 Gef. C 48.2 H 3.67 N 9.2.

***N*-(6-Chlor-2-hydroxymethyl-3-pyridyl)-*N*-methylbenzolsulfonamid (11b)**

0.60 g **11a** (2 mmol), 0.43 g Methyljodid (3 mmol), 0.17 g K₂CO₃ (1.2 mmol) und eine Spatelspitze Kronenether (18-Krone-6) werden in 40 ml THF gelöst. Man läßt 1 d bei Raumtemp. rühren, filtriert und engt ein. Das Rohprodukt wird zwischen Chloroform und Wasser verteilt. Man trennt die org. Phase ab, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Ausb. 0.47 g (75%).- Farblose Kristalle, Schmp. 116°C (Chloroform/Diethylether).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3540 (OH); 1570 (C=C); 1350; 1180 cm⁻¹ (SO₂).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.13 (s, 3H, CH₃), 3.49 (br, 1H, OH), 4.83 (s, 2H, CH₂), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 5-H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 4-H), 7.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H, *m*-Ph), 7.66-7.70 (m, 3H, *o*-Ph, *p*-Ph).- MS (EI; 140°C): *m/z* (%) = 313 (0.4) [M + 1]⁺; ³⁵Cl, 312 (0.3) [M]⁺; 283 (100).- HPLC: t_s = 1.73.- C₁₃H₁₃ClN₂O₃S (312.77) Ber. C 49.9 H 4.19 N 9.0 Gef. C 49.7 H 4.31 N 8.6.

***N*-(6-Chlor-2-chlormethyl-3-pyridyl)benzolsulfonamid (12a)**

9.0 g **11a** (0.03 mol) werden mit 50 ml SOCl₂ versetzt und bei Raumtemp. 4 h kräftig gerührt. Der Niederschlag wird scharf abgesaugt und im Luftstrom getrocknet. Man verteilt das Rohprodukt unter leichtem Erwärmen zwischen Chloroform und Wasser, trennt die org. Phase ab, trocknet über Na₂SO₄ und engt ein. Das Öl wird in Diethylether aufgenommen und durch Animpfen oder Anreiben zur Kristallisation gebracht. Ausb. 5.8 g (61%).- Farblose Kristalle, Schmp. 110-112°C (Diethylether).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3295 (NH); 1580 (C=C); 1330; 1165 cm⁻¹ (SO₂).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 4.74 (s, 2H, CH₂), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 5-H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 4-H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H, *m*-Ph), 7.68 (t, J = 7.4 Hz, 1H, *p*-Ph), 7.76 (d, J = 7.4 Hz, 2H, *o*-Ph), 10.50 (s, 1H, NH).- MS (EI): *m/z* (%) = 316 (76) [M]⁺; ³⁵Cl, 77 (100).- HPLC: t_s = 1.93.- C₁₂H₁₀Cl₂N₂O₂S (317.19) Ber. C 45.4 H 3.18 N 8.8 S 10.1 Gef. C 45.5 H 3.22 N 8.9 S 10.2.

***N*-(6-Chlor-2-chlormethyl-3-pyridyl)-*N*-methylbenzolsulfonamid (12b)**

0.31 g **11b** (1 mmol), 0.16 g Pyridin (2 mmol) und 0.54 g SOCl₂ (5 mmol) werden in 30 ml Chloroform gelöst. Man läßt ca. 1.5 d bei Raumtemp. stehen (dc Kontrolle). Es wird eingeeengt und das Rohprodukt zwischen Chloroform und Wasser verteilt. Die org. Phase wird abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Ausb. 0.25 g (77%).- Farblose Kristalle, Schmp. 116-118°C (Methanol).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1580; 1565 (C=C); 1355; 1165 cm⁻¹ (SO₂).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.20 (s, 3H, CH₃), 4.81 (br, s, 2H, CH₂), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 5-H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 4-H), 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 2H, *m*-Ph), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H, *o*-Ph), 7.68 (t, J = 8.3 Hz, 1H, *p*-Ph).- MS (EI; 100°C): *m/z* (%) = 330 (57) [M]⁺; ³⁵Cl, 153 (100).- HPLC: t_s = 6.29.- C₁₃H₁₂Cl₂N₂O₂S (331.22) Ber. C 47.1 H 3.65 N 8.5 Gef. C 46.9 H 3.49 N 8.2.

***N*-(6-Chlor-3-phenylsulfonylamido-2-pyridyl)methyl-*N*-phenylglycineylester (13a)**

N-Phenylglycineylester¹⁸⁾: 33.0 g Chloressigsäureethylester (0.27 mol) und 50.0 g Anilin (0.54 mol) werden zusammen 1 h auf 100°C erwärmt. Der Kristallkuchen wird mit heißem Wasser gewaschen, nach dem Abkühlen abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.- 3.1 g **12a** (10 mmol), 1.8 g *N*-Phenylglycineylester (10 mmol), 1.4 g K₂CO₃ (10 mmol) und eine Spatelspitze Kronenether (18-Krone-6) werden in 50 ml THF 3 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Filtrieren wird eingeeengt und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 3.7 g (81%).- Farblose Kristalle, Schmp. 142°C.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3170 (NH); 1730 (C=O); 1595; 1580 (C=C); 1380; 1175 cm⁻¹ (SO₂).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 3.89 (s, 2H, Py-CH₂-N), 4.23 (s, 2H, N-CH₂-COOEt), 4.3 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂-Me), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H, *o*-An), 6.94 (t, J = 7.4 Hz, 1H, *p*-An), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 5-H), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 2H, *m*-An), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 2H, *m*-Ph), 7.52 (t, J = 7.5 Hz, 1H, *p*-Ph), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H, *o*-Ph), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 4-H), 9.61 (s, 1H, NH).- MS (EI; 130°C): *m/z* (%) = 459 (32) [M]⁺; ³⁵Cl, 141 (100).- HPLC: t_s = 12.62.- C₂₂H₂₂ClN₃O₄S (459.95) Ber. C 57.5 H 4.82 N 9.1 S 7.0 Gef. C 57.2 H 4.95 N 9.0 S 7.2.

7-Chlor-4-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[3,2-*e*][1,4]diazepin-2-on (14a)

4.6 g **13a** (10 mmol) werden unter mechanischem Rühren in 100 g Polyphosphorsäure suspendiert und 3 h auf 90-100°C erwärmt. Man gießt auf Eis, verdünnt mit Wasser zu 500 ml und extrahiert mit Chloroform. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und auf ca. 50-60 ml eingeeengt. **14a** kristallisiert aus, wird abgesaugt und getrocknet. Ausb. 2.4 g (89%).- Farblose Kristalle, Schmp. 229°C (2-Propanol).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3215 (NH);

1670 (C=O); 1595 (C=C).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 4.50 (s, 2H, 3-CH₂), 4.85 (s, 2H, 5-CH₂), 6.69 (t, J = 7.3 Hz, 1H, *p*-Ph), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H, *o*-Ph), 7.15 (t, J = 8.1 Hz, 2H, *m*-Ph), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 8-H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 9-H), 10.00 (s, 1H, NH).- ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 55.8 (t, C-3), 56.0 (t, C-5), 113.3 (d, 2C, C-*o*-Ph), 118.3 (d, C-*p*-Ph), 123.2 (d, C-8), 129.3 (d, 2C, C-*m*-Ph), 130.6 (d, C-9), 132.8 (s, C-9a), 141.7 (s, C-7), 146.7 (s, C-1'-Ph), 147.9 (s, C-5a), 173.8 (s, C=O).- MS (EI; 250°C): m/z (%) = 273 (100) [M]⁺; ³⁵Cl.- HPLC: t_r = 2.07.- C₁₄H₁₂ClN₃O (273.72) Ber. C 61.4 H 4.42 N 15.4 Gef. C 61.4 H 4.54 N 15.1.

7-Chlor-1-methyl-4-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[3,2-e][1,4]diazepin-2-on (14b)

0.27 g **14a** (1 mmol) und 0.72 g Methyljodid (5 mmol) werden in 30 ml THF gelöst. Man tropft eine Lösung von 0.17 g Kalium-*tert*-butylat (1.5 mmol) in 20 ml THF langsam unter Rühren zu. Nach 30 min wird filtriert und eingeeengt. Eine Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch SC (Kieselgel, Ethylacetat/Chloroform (1/4)). Ausb. 0.18 g (62%).- Gelbliches Pulver, Schmp. 109-112°C (Chloroform/Diethylether).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1665 (C=O); 1600; 1570 cm⁻¹ (C=C).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.38 (s, 3H, N-CH₃), 4.01 (s, 2H, 3-CH₂), 4.59 (s, 2H, 5-CH₂), 6.87 (t, J = 7.4 Hz, 1H, *p*-Ph), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 2H, *o*-Ph), 7.29 (t, J = 8.1 Hz, 2H, *m*-Ph), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 8-H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 9-H).- MS (EI; 80°C): m/z (%) = 287 (50) [M]⁺; ³⁵Cl.- HPLC: t_r = 3.52.- C₁₅H₁₄ClN₃O (287.75) Ber. C 62.6 H 4.90 N 14.6 Gef. C 62.5 H 4.91 N 14.5.

7-Chlor-4-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[3,2-e][1,4]diazepin-2-thion (15a)

0.82 g **14a** (3 mmol) und 1.0 g P₄S₁₀ (4.5 mmol) werden in 50 ml THF ca. 1 h bei 50°C gerührt (Kontrolle dc). Es wird filtriert und eingeeengt. Eine Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch SC (Kieselgel, Ethylacetat/Chloroform (1/4)). Ausb. 0.53 g (61%).- Gelbe Kristalle, Schmp. 185°C (Chloroform/Diethylether).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3220 (NH), 1590 cm⁻¹ (C=C).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.85 (s, 2H, 3-CH₂), 4.91 (s, 2H, 5-CH₂), 6.80 (t, J = 7.2 Hz, 1H, *p*-Ph), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H, *o*-Ph), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 9-H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 8-H), 7.21 (t, J = 8.1 Hz, 2H, *m*-Ph), 9.30 (s, 1H, NH).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 57.5 (t, C-5), 63.0 (t, C-3), 114.0 (d, 2C, C-*o*-Ph), 119.5 (d, C-*p*-Ph), 123.6 (d, C-8), 129.6 (d, 2C, C-*m*-Ph), 131.1 (d, C-9), 132.9 (s, C-9a), 145.6 (s, C-7), 145.9 (s, C-1'-Ph), 150.4 (s, C-5a), 207.7 (s, C=S).- MS (EI; 100°C): m/z (%) = 289 (100) [M]⁺; ³⁵Cl.- HPLC: t_r = 5.17.- C₁₄H₁₂ClN₃S (289.78) Ber. C 58.0 H 4.17 N 14.5 Gef. C 58.0 H 4.24 N 14.3.

7-Chlor-1-methyl-4-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[3,2-e][1,4]diazepin-2-thion (15b)

Darstellung wie bei **15a** beschrieben, aus 0.86 g **14b** (3 mmol). Ausb. 0.54 (59%).- Gelbe Kristalle, Schmp. > 162°C (Zers.) (Chloroform/Diethylether).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1600; 1570 cm⁻¹ (C=C).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.78 (s, 3H, N-CH₃), 4.43 (s, 2H, 3-CH₂), 4.50 (s, 2H, 5-CH₂), 6.86 (t, J = 7.2 Hz, 1H, *p*-Ph), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 2H, *o*-Ph), 7.29 (t, J = 7.4 Hz, 2H, *m*-Ph), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 8-H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 9-H).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 43.2 (q, CH₃), 53.6 (t, C-5), 60.1 (t, C-3), 115.0 (d, 2C, C-*o*-Ph), 119.7 (d, C-*p*-Ph), 124.7 (d, C-8), 129.2 (d, 2C, C-*m*-Ph), 131.5 (d, C-9), 140.2 (s, C-9a), 148.6 (s, C-7), 149.0 (s, C-1'-Ph), 150.1 (s, C-5a), 198.4 (s, C=S).- MS (EI): m/z (%) = 303 (100) [M]⁺; ³⁵Cl.- HPLC: t_r = 8.35.- C₁₅H₁₄ClN₃S (303.81) Ber. C 59.3 H 4.64 N 13.8 Gef. C 58.7 H 4.67 N 13.6.

7-Chlor-2-methylamino-4-phenyl-4,5-dihydro-3H-pyrido[3,2-e][1,4]diazepin (16)

0.29 g **15a** (1 mmol) werden in 25 ml THF gelöst und auf 55°C erwärmt. Zu dieser Lösung werden 0.62 g Methylamin (20 mmol), gelöst in 25 ml THF, und danach 0.40 g HgCl₂ (1.5 mmol) gegeben. Der sich sofort schwarz färbende Ansatz wird 1 h gerührt, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wird in Ethylacetat aufgenommen und abwechselnd mit ges. Natriumthiosulfat-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Ausb. 0.23 g (79%).- Farblose Kristalle, Schmp. 150-152°C (Chloroform/Diethylether).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3240 (NH); 1600; 1565 cm⁻¹ (C=C).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.78 (d, J = 4.2 Hz, 3H, N-CH₃), 3.99 (s, 2H, 3-CH₂), 4.37 (s, 2H, 5-CH₂), 6.73 (t, J = 7.3 Hz, 1H, *p*-Ph), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H, *o*-Ph), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 2H, *m*-Ph), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 8-H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 9-H), 7.63 (q, J = 4.2 Hz, 1H, NH).- ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 27.6 (q, CH₃), 50.5 (t, C-3), 54.7 (t, C-5), 113.9 (d, 2C, C-*o*-Ph), 118.0 (d, C-*p*-Ph), 123.6 (d, C-8), 129.1 (d, 2C, C-*m*-Ph), 135.7 (d, C-9), 140.9 (s, C-7), 145.0 (s, C-9a), 148.0 (s, C-5a), 148.3 (s, C-1'-Ph), 159.2 (s, C-2).- MS (EI; 70°C): m/z (%) = 286 (100) [M]⁺; ³⁵Cl.- HPLC: t_r = 5.65.- C₁₅H₁₅ClN₄ (286.76) Ber. C 62.8 H 5.27 N 19.5 Gef. C 62.9 H 5.24 N 19.5.

8-Chlor-1-methyl-5-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrido[2,3-f]-1,2,4-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (17)

Darstellung wie bei **16** beschrieben, mit 0.29 g **15a** (1 mmol), 0.22 g *N*-Acetylhydrazin (3 mmol) und 0.40 g HgCl₂ (1.5 mmol). Es wird 4 h unter Rückfluß erhitzt. Ausb. 0.26 g (79%).- Farblose Kristalle, Schmp. > 176°C (Zers.) (Methanol).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1600; 1570 cm⁻¹ (C=C).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.51 (s, 3H, CH₃), 4.41 (s, 2H, 6-CH₂), 4.49 (s, 2H, 4-CH₂), 6.80 (t, J = 7.3 Hz, 1H, *p*-Ph), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H, *o*-Ph), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 2H, *m*-Ph), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 9-H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 10-H).- ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 11.0 (q, CH₃), 44.4 (t, C-4), 51.2 (t, C-6), 114.3 (d, 2C, C-*o*-Ph), 118.6 (d, C-*p*-Ph), 124.8 (d, C-9), 129.1 (d, 2C, C-*m*-Ph), 129.8 (s, C-10a), 134.8 (d, C-10), 148.4 (s, C-1'-Ph), 148.5 (s, C-8), 150.3 (s, C-3a), 151.6 (s, C-6a), 151.7 (s, C-1).- MS (EI; 220°C): m/z (%) = 311 (100) [M]⁺; ³⁵Cl.- HPLC: t_r = 2.31.- C₁₆H₁₄ClN₅ (311.77) Ber. C 61.6 H 4.53 N 22.5 Gef. C 61.6 H 4.46 N 22.3.

7-Chlor-2-methylthio-4-phenyl-4,5-dihydro-3H-pyrido[3,2-e][1,4]diazepin (18)

Darstellung wie bei **14b** beschrieben, mit 0.29 g **15a** (1 mmol). Ausb. 0.17 g (56%).- Zähes braunes Öl¹⁾.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.45 (s, 3H, CH₃), 4.24 (s, 2H, 3-CH₂), 4.55 (s, 2H, 5-CH₂), 6.80 (t, J = 7.3 Hz, 1H, *p*-Ph), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H, *o*-Ph), 7.20-7.30 (m, 3H, *m*-Ph, 9-H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 8-H).- MS (EI; 50°C): m/z (%) = 303 (58) [M]⁺; ³⁵Cl. 288 (100).- HPLC: t_r = 6.77.

¹⁾ Da sich die Verbindung schnell zersetzt, konnten die analytischen Daten nicht vollständig ermittelt werden.

4-(4-Bromphenyl)-7-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[3,2-e][1,4]diazepin-2-on (19)

0.27 g **14a** (1 mmol) werden in 30 ml Eisessig gelöst und mit 0.35 g Pyridiniumbromidperbromid (1.1 mmol) versetzt. Es wird 12 h bei Raumtemp. gerührt, mit Wasser verdünnt, der Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Ausb. 0.23 g (65%).- Farbloses Pulver, Schmp. 240-242°C (Chloroform/Diethylether).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3220 (NH), 1675 (C=O), 1590 cm⁻¹ (C=C).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 4.50 (s, 2H, 3-CH₂), 4.84 (s, 2H, 5-CH₂), 6.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H, *o*-Ph), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 3H, 8-H, *m*-

Ph), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 9-H), 10.03 (s, 1H, NH).- MS (EI): *m/z* (%) = 351 (62) [M]⁺; ³⁵Cl ⁷⁹Br, 153 (100).- HPLC: *t*_s = 3.97.- C₁₄H₁₁BrClN₃O (352.62) Ber. C 47.7 H 3.14 N 11.9 Gef. C 47.5 H 3.06 N 11.5.

N'-Nitroso-*N'*-phenylglycin-*N*-(6-chlor-2-formyl-3-pyridyl)amid (**20**)

0.27 g **14a** (1 mmol) werden in 30 ml Eisessig gelöst und unter Eiskühlung mit 0.35 g NaNO₂ (5 mmol) in wenig Wasser versetzt. Es wird 3 h bei 0°C gerührt (dc Kontrolle), mit Wasser verdünnt und mit Na₂CO₃-Lsg. neutralisiert. Der Ansatz wird mit Chloroform ausgeschüttelt, die org. Phase abtrennt, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Ausb. 0.18 g (58%).- Farblose Kristalle, Schmp. > 152°C (Zers.) (Chloroform/Diethylether).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3250 (NH); 1720 (Aldehyd-C=O); 1680 (Amid-C=O); 1585 (C=C); 1435 cm⁻¹ (N-NO).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 5.09 (s, 2H, CH₂), 7.44 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, *p*-Ph), 7.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, *m*-Ph), 7.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, *o*-Ph), 7.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, 5-H), 8.65 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, 4-H), 9.90 (s, 1H, CHO), 10.91 (s, 1H, NH).- ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 49.3 (t, CH₂), 120.1 (d, 2C, *C-o*-Ph), 127.7 (d, *C-p*-Ph), 129.6 (d, 2C, *C-m*-Ph), 129.7 (d, C-5), 132.9 (d, C-4), 135.4 (s, C-6), 138.8 (s, C-3), 141.3 (s, C-1'-Ph), 144.3 (s, C-2), 165.1 (s, N-CO), 193.8 (d, CHO).- MS (EI; 60°C): *m/z* (%) = 318 (3) [M]⁺; ³⁵Cl, 106 (100).- HPLC: *t*_s = 5.25.- C₁₄H₁₁ClN₄O₃ (318.72) Ber. C 52.8 H 3.48 N 17.6 Gef. C 52.6 H 3.54 N 17.3.

Literatur

- 1 C. Wilpert, K. Görlitzer, H. Rübsamen-Waigmann, H. Suhartono, L. Wang, Postervortrag anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Saarbrücken, 22.-25.09.1993; *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1993**, 326, 657.
- 2 Aus der Dissertation C. Wilpert, TU Braunschweig, 1994.
- 3 H. Rübsamen-Waigmann, A. Pfützner, V. Schäfer, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1991**, 39, 193-195.
- 4 K.D. Hargrave, J.R. Proudfoot, K.G. Grozinger, E. Cullen, S.R. Kapadia, U.R. Patel, V.U. Fuchs, S.C. Mauldin, J. Vitous, M.L. Behnke, J.M. Klunder, K. Pal, J.W. Skiles, D.W. McNeil, J.M. Rose, G.C. Chow, M.T. Skoog, J.C. Wu, G. Schmidt, W.W. Engel, W.G. Eberlein, T.D. Saboe, S.J. Campbell, A.S. Rosenthal, J. Adams, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2231-2241.
- 5 R. Pauwels, K. Andries, J. Desmyter, D. Schols, M.J. Kukla, H.J. Breslin, A. Raeymaeckers, J. Van Gelder, R. Woestenborghs, J. Heykants, K. Schellekens, M.A.C. Janssen, E. De Clercq, P.A.J. Janssen, *Nature* **1990**, 343, 470-474.
- 6 Die Strukturformel für Diazepam wurde später korrigiert: H. Rübsamen-Waigmann, A. Pfützner, V. Schäfer, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1991**, 39, 418.
- 7 M.-C. Hsu, A.D. Schutt, M. Holly, L.W. Slice, M.I. Sherman, D.D. Richman, M.J. Potash, D.J. Volsky, *Science* **1992**, 254, 1799-1802.
- 8 S. Tam, J. Borgese, A. Cisló, J. Earley, M. Holman, M.-C. Hsu, D.M. Huryn, D.D. Keith, K.-C. Luk, A. Richou, A.D. Schutt, B. Sluboski, D.D. Richman, D.J. Volsky, *Book of Abstracts*, 204th National ACS Meeting, Washington, D C., 23.-28.08.1992; American Chemical Society: Washington, D C., **1992**; ORGN 372.
- 9 L. Berger, A. Stempel, L.H. Sternbach, E. Wenis, R.I. Fryer, R.A. Schmidt, Belg. Patent 619,101, **1962**; *Chem. Abstr.* **1963**, 59, P10092b.
- 10 E.J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **1989**, Kapitel 1.
- 11 D. Parker, W. Shive, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 63-67.
- 12 L.N. Pino, W.S. Zehring, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 3154-3155.
- 13 F. Kóródi, *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, 28, 1549-1552.
- 14 V. Boekelheide, W.J. Linn, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1286-1291.
- 15 M. Robba, M.P. Foloppe, I. Rault, S. Rault, *Heterocycles* **1993**, 36, 63-69.
- 16 R. Bloch, *Synthesis* **1978**, 140-142.
- 17 O.A. Seide, *J. Russ. Phys.-Chem. Ges.* **1918**, 50, 534-543; *Chem. Zentralbl.* **1923**, III, 1022.
- 18 C.A. Bischoff, A. Hausdörfer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1892**, 25, 2270-2290.

[Ph274]



本文献由“学霸图书馆-文献云下载”收集自网络，仅供学习交流使用。

学霸图书馆（www.xuebalib.com）是一个“整合众多图书馆数据库资源，提供一站式文献检索和下载服务”的24小时在线不限IP图书馆。

图书馆致力于便利、促进学习与科研，提供最强文献下载服务。

图书馆导航：

[图书馆首页](#) [文献云下载](#) [图书馆入口](#) [外文数据库大全](#) [疑难文献辅助工具](#)