



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207618
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 29 05 78
(21) (PV 8701-79)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 31 05 77
(P 27 24 434.4)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 15 09 80

(45) Vydáno 15 02 84

(51) Int. Cl.³
C 07 D 471/04
C 07 D 241/04

(72)
Autor vynálezu

SCHMIDT GÜNTHER dr. a LEITOLD MÁTYÁS dr., BIBERACH
(NSR)

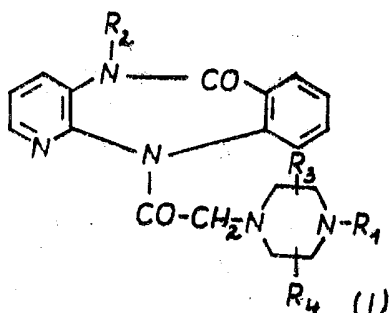
(73)
Majitel patentu

Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG,
BIBERACH AN DER RISS (NSR)

(54) Způsob výroby nových derivátů 5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-onu

1

Vynález se týká nových derivátů 5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onu, obecného vzorce I



a jejich fyziologicky snášitelných solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, způsobu výroby těchto látek a jejich použití jako léčiv.

Ve shora uvedeném obecném vzorci I

R₁ znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, nenasycený, přímý nebo rozvětvený alifatický uhlovodíkový zbytek se 3 až 20 atomy uhlíku a 1 až 3 dvojnými vazbami a/nebo jednou trojnou vazbou, fenylalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v přímo nebo

2

rozvětvené alkylenové části, methylenedioxybenzylovou skupinu, chlorbenzylovou skupinu, 5- nebo 3-indanylmethylovou skupinu, fenylalkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenylenové části, cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylmethylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku v cykloalkylovém kruhu, která může být v cykloalkylovém kruhu popřípadě ještě substituována methylovou skupinou, nebo morfolino- či 4-methylpiperazinoalkylovou skupinu se 2 nebo 3 atomy uhlíku v alkylenové části,

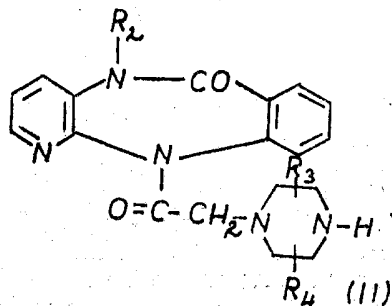
R₂ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu, a

každý ze symbolů R₃ a R₄, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu, přičemž pokud R₃ a/nebo R₄ představuje methylovou skupinu, může R₁ znamenat rovněž methylovou nebo ethylovou skupinu.

Přímými nebo rozvětvenými alkylovými skupinami ve významu symbolu R₁ se míní například skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová, n-butylová, sek.butylová, isobutylová, terc.butylová, neopentylová, isopentylová, n-pentylová, 1-methylbutylová, 3-methylbutylová, n-hexylová, 4-methylpentylová, 2-ethylbutylová, 3,3-dimethylbutylová, heptylová, oktylová, no-

nylová, decylová, undecylová nebo dodecylová. Nenasycenými přímými nebo rozvětvenými alifatickými uhlovodíkovými zbytky ve významu tohoto symbolu mohou být například skupina 2-methylallylová, allylová, 2-butenylová, 1-methylallylová, 4-pentenyllová, 3-methyl-2-butenylová, n-hex-5-enylová, n-hept-6-enylová, farnesylová, nerylová, geranylová, citronellylová, fitylová nebo propargylová. Jako fenylalkylové skupiny ve významu symbolu R_1 přicházejí v úvahu například skupina 2-fenylethylová, 1-fenylethylová, 3-fenylpropylová, 2-fenylpropylová, 1-fenylpropylová, fenylisopropylová nebo 4-fenylbutylová, jako fenylalkenylové skupiny přicházejí v úvahu například skupina cinnamylová, fenylethylenová, 4-fenyl-2-butenylová nebo -3-butenylová, nebo isomerní skupiny s fenylovým zbytkem navázaným v poloze 2 nebo 3, jako cykloalkylové skupiny přicházejí v úvahu skupina cyklopentylová, cyklohexylová nebo cykloheptylová a jako cyklomethylové skupiny pak například skupina adamantyl-, cykloheptyl-, cyklohexyl-, cyklopentyl-, cyklobutyl-, cyklopropyl nebo bicyklo[2,2,1]hept-2-ylmethylová.

Nové sloučeniny obecného vzorce I je možno podle vynálezu získat tak, že se 5,11-dihydro-11-[(1-piperazinyl)acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on obecného vzorce II



ve kterém

R_2 , R_3 a R_4 mají shora uvedený význam, nechá reagovat s halogenidem obecného vzorce III



ve kterém

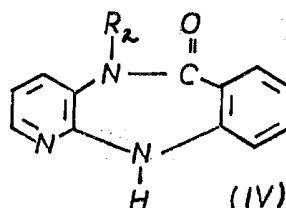
R_1 má shora uvedený význam, a Hal představuje atom halogenu.

Tato reakce se provádí v indierentním rozpouštědle, s výhodou v alkoholu, jako ethanolu, n-propanolu nebo isopropanolu, v etheru, jako dioxanu nebo tetrahydrofuranu, nebo v ketonu, jako acetonu, při zvýšené teplotě, s výhodou za varu použitého rozpouštědla. Doporučuje se vázat uvolňující se halogenovodík pomocí činidla vázajícího halogenovodíky, například uhličitanu alkalického kovu, hydrogenuhličitanu alkalického kovu nebo terciárního organického ami-

nu, jako triethylaminu, pyridinu nebo dime-thylanilinu.

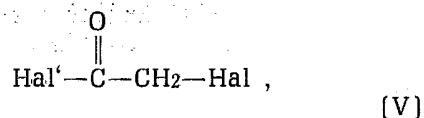
Získané sloučeniny obecného vzorce I je možno reakcí s anorganickými nebo organickými kyselinami převádět známým způsobem na fyziologicky snášitelné soli. Jako vhodné kyseliny je možno uvést například kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu bromovodíkovou, kyselinu sírovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu vinnou, kyselinu fumarovou, kyselinu citrónovou, kyselinu maleinovou, kyselinu jantarovou nebo kyselinu šťavelovou.

Výchozí látky obecného vzorce II je možno připravit tak, že se 5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on obecného vzorce IV



ve kterém

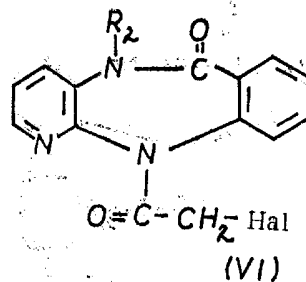
R_2 má shora uvedený význam, nechá reagovat s halogenacetylhalogenidem obecného vzorce V



ve kterém

každý ze symbolů Hal a Hal', které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom chloru, bromu nebo jodu,

za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI



ve kterém

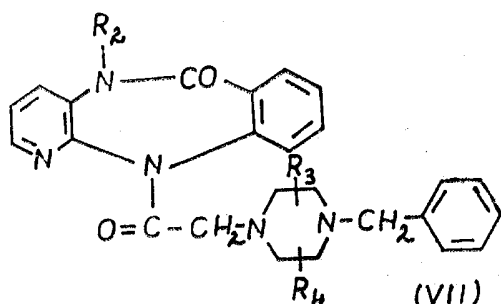
R_2 a Hal mají shora uvedený význam.

Tato reakce se s výhodou provádí v inertním rozpouštědle v přítomnosti činidla vázajícího halogenovodík, při zvýšené teplotě, s výhodou za varu použitého rozpouštědla. Jako rozpouštědla je možno používat aromatické uhlovodíky, například benzen, toluen či xylen, ethery, jako diethylether či dipropylether, nebo výhodně cyklické ethery, jako dioxan. Jako činidla vázající halogenovodík se hodí terciární organické báze, jako triethylamin, N,N-dimethylanilin a

pyridin, nebo také anorganické báze, jako uhličitany alkalických kovů a hydrogenuhličitany alkalických kovů. Zpracování reakční směsi se provádí obvyklým způsobem a výtěžky se pohybují do 90 % teorie. Vzniklé halogenacetylderiváty obecného vzorce VI jsou převážně dobře krystalovatelnými látkami [viz rovněž patentový spis DE č. 1 795 183].

Sloučeniny obecného vzorce IV jsou známé z literatury [viz patentové spisy DE č. 1 179 943 a 1 204 680].

Shora popsáným způsobem připravené sloučeniny obecného vzorce VI se podrobí reakci s N-benzylpiperazinem v rozpouštědle, jako v etheru, dioxanu, ethanolu, propanolu nebo benzenu, za varu pod zpětným chladičem. Při této reakci vzniká krystalická sraženina, která se odsaje a izoluje se například jako hydrochlorid. Takto vzniklá sloučenina obecného vzorce VII



ve kterém

R₂, R₃ a R₄ mají shora uvedený význam, se pak jako volná báze rozpustí v alkoholu, například methanolu, a v přítomnosti paládia na uhlí se hydrogenuje při teplotě 20 až 80 °C, s výhodou 50 °C, za tlaku vodíku 0,1 až 10 MPa, s výhodou 5 MPa. Z reakční směsi se pak izoluje odpovídající sloučenina obecného vzorce II.

Nové sloučeniny a jejich soli podle vynálezu mají cenné terapeutické vlastnosti. Zmíněné látky zejména působí jako činidla inhibující tvorbu vředů a potlačující sekreci.

Níže uvedené sloučeniny byly testovány s ohledem na svoji účinnost co do inhibice tvorby vředů vyvolaných u krys stresem a na svůj spasmolytický účinek, vztažený na atropin, s přihlédnutím k akutní toxicitě.

5,11-dihydro-11-[[4-(2-methylallyl)-1-piperazinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on (A),

5,11-dihydro-11-[[4-(3-methylbut-2-enyl)-1-piperazinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on-dihydrochlorid (B),

5,11-dihydro-11-[[4-(2,2-dimethylpropyl)-1-piperazinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on (C),

11-[[4-(1-adamantylmethyl)-1-piperazinyl]acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on (D),

5,11-dihydro-11-[[4-(3,4-methylenedioxybenzyl)-1-piperazinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on (E),

5,11-dihydro-11-[[2,4-dimethyl-1-piperazinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on-hydrochlorid (F),

5,11-dihydro-5-methyl-11-[[4-(3,4-methylenedioxybenzyl)-1-piperazinyl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on (G),

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

Inhibiční účinek na tvorbu stresem vyvolaných vředů u krys se zjišťuje postupem, který popsali K. Takagi a S. Okabe v Jap. Journ. Pharmac. 18, str. 9 až 18 (1968). Nakrmené krysy samice o tělesné hmotnosti mezi 220 a 260 g se jednotlivě rozmístí do malých drátěných klecí, které se pak na 16 hodin svisle ponoří do vodní lázně o konstantní teplotě 23 °C tak, že krysa vyčnívá nad povrch vody pouze hlava a hrud. Zhruba 5 až 10 minut před začátkem pokusu se zvířatům orálně podá testovaná sloučenina. Každá látka se zkouší na 5 zvířatech. Kontrolní zvířata dostávají stejným způsobem pouze 1 ml 0,9% fyziologického solného roztoku nebo 1 ml 1% roztoku tylozy. Po 18 hodinách se krysy usmrtí vysokou dávkou chlorethylu, jejich žaludek se vyjme, rozřízne se podél velké křivky a napne se na korkový kotouč. Vyhodnocení pokusu se provádí postupem, který popsali Marazzi-Uberti a Turba v Med. Exp., 4, str. 284 až 292 (1961), a Takagi a Okabe ve shora citované práci.

Spasmolytický účinek se stanovuje in vitro na tlustém střevu morčete za použití testu, který popsal R. Magnus v Pflügers Archiv, 102, str. 123 (1904). K vyvolání křečí slouží acetylcholin, jako srovnávací látka atropin-sulfát. Spasticky účinná látka se přidává 1 minutu před přidávkou spasmolytika, doba působení spasmolytika činí 1 minutu.

Na pokusných krysách je rovněž možno pozorovat, že vedlejší účinky atropinového typu, jako inhibice sekrece slin, při aplikaci testovaných látek A až H zcela chybějí nebo jsou značně nižší.

Akutní toxicita se zjišťuje na lačných bílých myších o tělesné hmotnosti 18 až 20 g po orální aplikaci testovaných látek. Doba pozorování činí 14 dnů. Každá dávka se zkouší na skupině 6 myší.

Zjištěné hodnoty jsou shrnuty do následující tabulky:

Testovaná látka	Inhibice tvorby vředů (v %) u krys po orálním podání dávky (mg/kg)			Spasmolytický účinek (acetylcholin) vztahený na atropin = 1	DL ₅₀ v mg/kg po orálním podání myším
	50	25	12,5		
A	90	52	32	1/330	> 3000*)
B	84	63	52	1/200	> 3000*)
C	95	61	39	1/70	> 1500*)
D	79	47	26	1/86	> 3000*)
E	95	73	37	1/78	> 3000***)
F	95	90	84	1/130	> 3000***)
G	90	58	21	1/290	> 1500***)
H	95	69	53	1/700	~ 3000****)

Legenda:

- *) ze 6 zvířat neuhynulo žádné
 **) ze 6 zvířat uhynulo 1
 ***) ze 6 zvířat uhynula 2
 ****) ze 6 zvířat uhynula 4.

Spasmolytický účinek látek A až H je v porovnání s atropinsulfátem značně slabší, stejně jako vedlejší účinky atropinového typu.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

11-[(4-cyklohexylmethyl-1-piperazinyl)-acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on-dihydrát

5,05 g 5,11-dihydro-11-[(1-piperazinyl)-acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onu, 2,07 ml triethylaminu a 2,5 ml cyklohexylmethylbromidu se ve 150 ml absolutního ethanolu 16 hodin vaří pod zpětným chladičem. Po odpaření se zbytek vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu a překrystaluje se z ethanolu. Ve výtěžku 33 % teorie se získá žádaný dihydrát o teplotě tání 222 až 224 °C.

Příklad 2

5,11-dihydro-11-[(4-farnesyl-1-piperazinyl)-acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-dihydrochlorid

8,4 g 5,11-dihydro-11-[(1-piperazinyl)-acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-

-6-onu, 3,45 ml triethylaminu a 10,5 g farnesylbromidu se ve 140 ml n-propanolu 6 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se odpaří, odparek se rozpustí ve směsi chloroformu a vody, organická fáze se vysuší síranem sodným, chloroform se oddestiluje a zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu. Získaná báze se rozpustí v isopropanolu a k roztoku se přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková. Vykřystalovaný dihydrochlorid se překrystaluje z absolutního ethanolu.

Produkt rezultující ve výtěžku 29 % teorie taje při 164 až 170 °C (rozklad).

Příklad 3

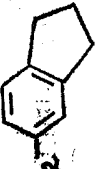
11-[(4-cinnamyl-1-piperazinyl)acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

5,05 g 5,11-dihydro-11-[(1-piperazinyl)-acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onu, 1,6 g uhličitanu sodného a 3,7 g cinnamylbromidu se v 80 ml n-propanolu 3,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po odpaření reakční směs se odparek rozpustí ve směsi chloroformu a vody, organická fáze se vysuší síranem sodným a chloroform se oddestiluje. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu.

Produkt rezultující ve výtěžku 41 % teorie taje po překrystalování z ethylacetátu při 196 až 198 °C.

Analogickým způsobem jako v příkladech 1 až 3 se připraví rovněž sloučeniny v dalších příkladech shrnutých do následujícího přehledu:

Příklad číslo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Teplota tání (krystalizační rozpouštědlo)	Výtěžek (% teorie)	Příprava podle příkladu č.
4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	H	H	H	dihydrochlorid-hydrát: 210 — 213 °C (abs. ethanol) dihydrochlorid: 239 — 241 °C (rozklad) (ethanol)	48	2
5	$-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$	H	H	H		44	2
6	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃	H	H	136 — 138 °C (cyklohexan)	24	2
7	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -(\text{CH}_2)_3-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	H	H	H	dihydrochlorid-hydrát: 246 — 248 °C (rozklad) (methanol)	73	2
8	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	H	H	H	dihydrochlorid: 232 — 234 °C (ethanol)	41	2
9	$-(\text{CH}_2)_6-\text{CH}_3$	H	H	H	dihydrochlorid-dihydrát: 228 — 230 °C (rozklad) (methanol)	56	2
10	$-(\text{CH}_2)_{11}-\text{CH}_3$	H	H	H	dihydrochlorid: 195 — 198 °C (rozklad) (ethanol)	42	2
11	$-\text{CH}_3$	H	3-CH ₃	6-CH ₃	hydrochlorid: 275 — 276 °C (isopropanol) dihydrochlorid: 233 — 235 °C (ethanol)	33	1
12	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2 \end{array}$	H	H	H		70	2

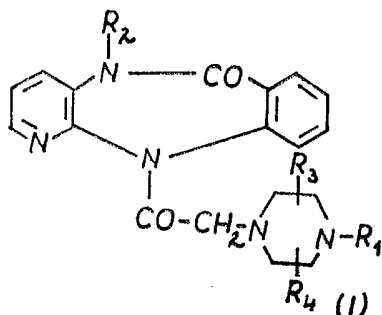
Příklad číslo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Teplota tání (krystalizační rozpouštědlo)	Výtěžek (% teorie)	Příprava podle příkladu č.
13	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ -\text{CH}_2\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	CH ₃	H	H	135 — 136 °C (cyklohexan)	43	2
14	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	CH ₃	H	H	164 — 166 °C (acetonitril)	33	2
15	$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$	H	H	H	248 — 250 °C (n-propanol)	61	1
16	$-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}=\text{CH}_2$	H	H	H	dihydrochlorid-hydrát: 216 — 218 °C (abs. ethanol)	62	2
17	$-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}=\text{CH}_2$	H	H	H	dihydrochlorid-hydrát 231 — 234 °C (rozklad)	40	1
18	$-(\text{CH}_2)_5-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N}-\text{CH}_3$	H	H	H	194 — 197 °C (methanol) 194 — 197 °C (ethylacetát)	36	3
19	$-\text{CH}_2-$ 	H	H	H	dihydrochlorid-hydrát: 209 — 212 °C (ethanol)	47	2

Ve všech příkladech se čištění surových produktů chromatografií na sloupci silikagelu provádí za použití směsi chloroformu, methanolu cyklohexanu a koncentrovaného amoniaku v poměru 68 : 15 : 15 : 2 jako rozpouštědla i elučního činidla.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů 5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onu, obecného vzorce I



ve kterém

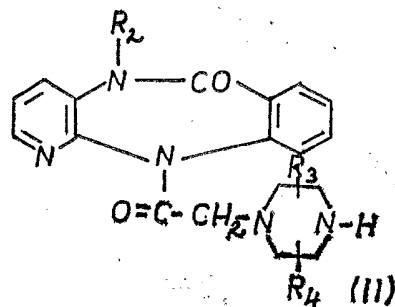
R₁ znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, nenasycený, přímý nebo rozvětvený alifatický uhlovodíkový zbytek se 3 až 20 atomy uhlíku a 1 až 3 dvojnými vazbami a/nebo jednou trojnou vazbou, fenylalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v přímé nebo rozvětvené alkylenové části, methylenedioxybenzylovou skupinu, chlorbenzylovou skupinu, 5- nebo 3-indanylmethylovou skupinu, fenylalkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenylenové části, cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylmethylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku v cykloalkylovém kruhu, která může být v cykloalkylovém kruhu popřípadě ještě substituována methylovou skupinou, nebo morfolino- či 4-methylpiperazinoalkylovou skupinu se 2 nebo 3 atomy uhlíku v alkylenové části,

R₂ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu, a

každý ze symbolů R₃ a R₄, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu, přičemž pokud R₃ a/nebo R₄ představuje methylovou skupinu, může R₁ znamenat rovněž methylovou nebo ethylovou skupinu, a jejich farma-

je možno o sobě známým způsobem zpracovávat na obvyklé lékové formy, jako jsou například roztoky, čípky, tablety nebo prostředky k přípravě čajů. Jednotková dávka pro dospělé při orální aplikaci činí 5 až 50 mg, s výhodou 10 až 30 mg, denní dávka 20 až 100 mg, s výhodou 30 až 90 mg.

kologicky upotřebitelných adičních solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, vyznačující se tím, že se 5,11-dihydro-11-[(1-piperazinyl)acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on obecného vzorce II



ve kterém

R₂, R₃ a R₄ mají shora uvedený význam, nechá reagovat s halogenidem obecného vzorce III



ve kterém

R₁ má shora uvedený význam, a

Hal představuje atom halogenu, v indiferentním rozpouštědle, načež se popřípadě takto získaná sloučenina obecného vzorce I převede na své adiční soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě až do varu reakční směsi a uvolňující se halogenovodík se odstraňuje pomocí činidla vázajícího halogenovodík.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se jako rozpouštědla používají alkoholy, ketony, ethery nebo aromatické uhlovodíky, a jako činidla vázající halogenovodík uhličitany alkalických kovů, hydrogenuhličitany alkalických kovů nebo terciární organické báze.