



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

260088

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 487/04

(22) Přihlášeno 12 05 87

(21) PV 3396-87.X

(40) Zveřejněno 15 03 88

(45) Vydáno 15 05 89

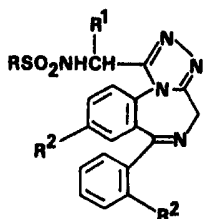
(75)

Autor vynálezu

VEJDĚLEK ZDENĚK ing. CSc., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
METYŠ JAN MUDr. CSc., PRAHA

(54) 1-(Alkansulfonamidoalkyl)-6-aryl-8-halogen-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepiny

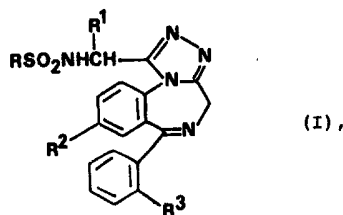
Řešení se týká oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem jsou 1-(alkansulfonamidoalkyl)-6-aryl-8-halogen-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepiny obecného vzorce I



(I),

ve kterém R značí methyl nebo ethyl, R¹ je atom vodíku nebo methyl, R² je atom chloru nebo atom bromu a R³ je atom vodíku nebo atom chloru. Látky obecného vzorce I vykazaly intenzivní působení v testech na centrálně tlumivou a protikřečovou účinnost. Jsou přístupné reakcemi 5-fenyl-7-chlor-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu a jeho 5-(2-chlorfenyl)- a 7-brom-5-(2-chlorfenyl)analogů s alkan-sulfonamidoacet- a -propionhydrazidy ve vroucím butanolu.

Vynález se týká 1-(alkansulfonamidoalkyl)-6-aryl-8-halogen-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepinů obecného vzorce I

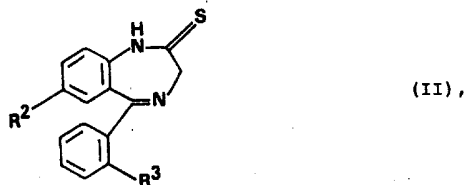


ve kterém R značí methyl nebo ethyl, R^1 je atom vodíku nebo methyl, R^2 je atom chloru nebo atom bromu a R^3 je atom vodíku nebo atom chloru.

Látky obecného vzorce I podle vynálezu vykazují v testech na zvířatech intenzivní centrálně tlumivou a protikřečovou účinnost, čímž naznačují farmakologický profil anxiolytických a hypnotických 6-aryl-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepinů (viz např. Vejždělek Z. J. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 48, 123, 1983). Lze tedy pro ně předpokládat terapeutickou účinnost v indikacích sedativ, anxiolytik, antiepileptik, hypnotik a centrálních myorelaxancí. Typickou látkou podle vynálezu je 8-chlor-6-(2-chlorfenyl)-1-(methansulfonamidomethyl)-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin, který byl ve všech testech podáván orálně. V testech akutní toxicity u myši byla nejdříve podána dávka 1 g/kg, která nevedla k hynutí zvířat. Střední smrtná dávka LD_{50} je poněkud vyšší než 2,5 g/kg. Vysoké dávky vyvolávají toxické příznaky tlumivého charakteru, které nastupují za 10 až 20 min po podání; dochází k signifikantnímu snížení aktivity i reaktivity, dostauje se ataxie a dochází k snížení tělesné teploty.

Diskoordinační účinek u myši v testu rotující tyčky se projevuje již v nízkých dávkách, ED_{50} = 2,7 mg/kg. Rovněž k inhibici spontánní motorické aktivity u myši v testu podle Dewse dochází již v nízkých dávkách; dávka 2 mg/kg snižuje motorickou aktivitu až na 33 % kontrolní hodnoty. Látka intenzivně potencuje trvání thiopentalového spánku u myši; dávka 1 mg/kg prodlužuje trvání spánku na 200 % kontrolní hodnoty. Látka má intenzivní protikřečovou účinnost v testech elektrošoku u myši a dále vůči účinkům pentetrazolu u myši. V testu elektrošoku je střední ochranná dávka (snižuje výskyt křečí na 50 %) PD_{50} = 2,1 mg/kg. Vůči pentetrazolu jsou protikřečové účinné dávky 1 až 10 mg/kg, avšak již dávky 0,1 až 1,0 mg/kg chrání zvířata vůči letálnímu působení pentetrazolu.

Látky obecného vzorce I jsou přístupné např. způsobem, který je popsán v příkladech. Jeho podstatou jsou reakce 5-aryl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionů obecného vzorce II



ve kterém R^2 a R^3 značí totéž jako ve vzorci I, s hydrazidy kyselin obecného vzorce III



ve kterém R a R^1 značí totéž jako ve vzorci I, provedené s výhodou ve vroucím butanolu. Výchozí thiony obecného vzorce II jsou vesměs známe: 5-fenyl-7-chlor-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thion a 7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thion (Vejždělek Z. J. et al., již citováno); 7-brom-5-(2-chlorfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thion

(Vejdělek Z., Protiva M., Collect. Czech. Chem. Commun. **48**, 1477, 1983). Naproti tomu hydrazidy obecného vzorce III jsou vesměs látky nové a jejich příprava ze známých meziproduktů je popsána v příkladech. Příklady obsahují též podrobnosti o izolaci látek obecného vzorce I z reakčních směsí získaných uvedenými reakcemi. Všechny látky v příkladech popsané jsou nové. Jejich identita byla prokázána jednak analytickými, jednak spektrálními metodami. ^1H NMR spektra sloučenin vzorce I s $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ prokázala, že tyto látky jsou směsí dvou diastereoisomerů. Znamená to, že jejich molekuly mají dva elementy chiralidy. Prvním je asymetrický uhlík, který nese substituent R^1 a druhým je osa chiralidy quasi-diarylového systému, daného seskupením fenyl-triazolyl. Jako přídatný faktor se uplatňuje bráněná rotace v molekulách těchto látek okolo osy tvořené valencí mezi uhlíky v poloze 1 tricyklického systému a asymetrickým uhlíkem. Tyto diastereoisomerní směsi nejsou separovatelné krystalizací ani sloupcovou chromatografií.

P ř í k l a d 1

6-fenyl-8-chlor-1-(methansulfonamidomethyl)-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin.

Směs 4,3 g 5-fenyl-7-chlor-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu, 6,9 g (methansulfonamido)acethydrazidu a 130 ml butanolu se míchá a vaří 8 h pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu do sucha, zbytek se zředí 50 ml vody a extrahuje se dichlormethanem. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek nekryštalizuje a proto se chromatografuje na sloupci 200 g neutrálního kysličníku hlinitého (aktivita II). Elucí chloroformem se oddělí malé množství příměsí a potom se směsí chloroformu s 10 % ethanolu eluuje produkt, který se rekrystalizuje ze 14 ml vroucího ethylacetátu. Získá se 3,40 g (57 %) žádané látky tající při 192 až 193 °C.

Výchozí (methansulfonamido)acethydrazid, který je látkou novou, se připraví ze známého ethylesteru kyseliny (methansulfonamido)octové (Helferich B., Mittag R., Ber. Dtsch. Chem. Ges. **71**, 1480, 1938) tímto způsobem:

Směs 69 g ethylesteru kyseliny (methansulfonamido)octové a 23,9 g 97,5% hydrazinhydrátu se míchá 20 min a potom se zahřívá za míchání 1 h na 80 až 90 °C ve vakuu. Olejovitý produkt se rozpustí v 65 ml vroucího ethanolu, roztok se za míchání ochladí a krystalizace produktu se ukončí stáním v chladničce přes noc. Získá se 62,5 g (98 %) (methansulfonamido)acethydrazidu, který krystalizuje z vodného 2-propanolu a v čistém stavu taje při 105 až 106 °C.

P ř í k l a d 2

8-chlor-6-(2-chlorfenyl)-1-(methansulfonamidomethyl)-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin

Podobně jako v předešlém příkladu se provede reakce 4,8 g 7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu s 6,9 g (methansulfonamido)acethydrazidu ve 140 ml vroucího butanolu. Po odpaření butanolu se zbytek extrakcí vodou zbaví přebytečného hydrazidu a přivede ke krystalizaci z 50 ml kyseliny octové. Vyloučený produkt se odsaje, promyje ethylacetátem a etherem, a vysuší; 3,90 g (60 %), t.t. 271 až 272 °C.

P ř í k l a d 3

8-brom-6-(2-chlorfenyl)-1-(methansulfonamidomethyl)-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin

Jako v předešlých příkladech se provede reakce 5,5 g 7-brom-5-(2-chlorfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu s 6,9 g (methansulfonamido)acethydrazidu ve 140 ml vroucího butanolu. Po odpaření butanolu se zbytek extrahuje vodou a nerozpustný podíl (4,1 g 57 %) představuje téměř čistý žádaný produkt. Vzorek se rekrystalizuje z butanolu; v čistém stavu taje při 273 až 274 °C.

P ř í k l a d 4

1-(ethansulfonamidomethyl)-6-fenyl-8-chlor-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin

Jako v předešlých příkladech se provede reakce 5,73 g 5-fenyl-7-chlor-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu s 9,78 g (ethansulfonamido)acethydrazidu ve 150 ml vroucího butanolu. Po odpaření směsi se odparek zředí vodou a produkt se extrahuje dichlormethanem. Po odpaření extraktu se zbytek krystalizuje z 10 ml ethylacetátu a matečný louh se zpracuje chromatografií na kysličníku hlinitém. Celkem se získá 5,10 g (61 %) žádané látky, t.t. 201 °C (chloroform-ethylacetát).

Výchozí (ethansulfonamido)acethydrazid, který je látkou novou, se připraví z hydrochloridu ethylesteru glycinu tímto způsobem:

Z hydrochloridu ethylesteru glycinu (100 g) v 500 ml chloroformu se uvolní base působením 265 ml roztoku amoniaku v chloroformu, který obsahuje 53,8 mg NH_3 v 1 ml. Směs se třepe 30 min, vyloučený chlorid amonný se odfiltruje, promyje se chloroformem a filtrát se odpaří ve vakuu při 40 °C. Zbytek se rozpustí v 1 litru etheru, roztok se ochladí na 5 °C a během 1 h se k němu za míchání a vnějšího chlazení přikape roztok 48,5 g ethansulfonylchloridu (Sprague J. M., Johnson T. B., J. Am. Chem. Soc. 59, 1837, 1937) v 220 ml etheru. Směs se míchá 2,5 h při teplotě místnosti a potom ponechá v klidu přes noc. Vyloučený hydrochlorid ethylesteru glycinu (48,3 g) se odsaje, promyje se etherem a filtrát se destiluje. Získá se 67,0 g (96 %) (ethansulfonamido)octanu ethylnatého vroucího při 145 až 150 °C/30 až 70 Pa. Destilát stáním v chladničce krystalizuje a po rekrystalizaci ze směsi etheru a hexanu taje při 26 až 28 °C.

Reakcí 66 g předešlého esteru s 25 g 97,5% hydrazinhydrátu se získá podobně jako v 1. příkladu 56 g (91 %) (ethansulfonamido)acethydrazidu, který krystalizuje z ethanolu a taje při 64 až 65 °C.

P ř í k l a d 5

1-ethansulfonamidomethyl)-8-chlor-6-(2-chlorfenyl)-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin

Jako v předešlých příkladech se provede reakce 6,42 g 7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu s 9,78 g (ethansulfonamido)acethydrazidu ve 150 ml vroucího butanolu. Zbytek po odpaření dichlormethanového extraktu se krystalizuje z ethylacetátu; 6,10 g (68 %), t.t. 145 až 146 °C.

P ř í k l a d 6

8-brom-1-(ethansulfonamidomethyl)-6-(2-chlorfenyl)-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin

Jako v předešlých příkladech se provede reakce 7,31 g 7-brom-5-(2-chlorfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu s 9,78 g (ethansulfonamido)acethydrazidu ve 150 ml vroucího butanolu. Izolace produktu se provede jako v předešlém případě; 5,20 g (53 %), t.t. 187 až 188 °C (chloroform-ethylacetát).

P ř í k l a d 7

6-fenyl-8-chlor-1-(1-(methansulfonamido)ethyl)-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin

Jako v předešlých příkladech se provede reakce 5,80 g 5-fenyl-7-chlor-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu s 8,0 g 2-(methansulfonamido)propionhydrazidu ve 150 ml vroucího butanolu. Odparek dichlormethanového extraktu se krystalizuje z 10 ml ethanolu; 7,0 g (84 %), t.t. 204 až 205 °C (chloroformethylacetát).

obr. 1

Výchozí 2-(methansulfonamido)propionhydrazid, který je látkou novou, se připraví dále uvedeným způsobem ze známého hydrochloridu methylesteru d,l-alaninu (Brenner M., Huber W., *Helv. Chim. Acta* **36**, 1109, 1953):

Hydrochlorid methylesteru d,l-alaninu (115 g) v 560 ml chloroformu se rozloží třepáním s roztokem 16 g amoniaku ve 280 ml chloroformu. Vyloučený chlorid amonný se odsaje a filtrát se odpaří ve vakuu při 42 °C. Zbytek se rozpustí v 1,2 l etheru a roztok se zpracuje podobně jako v příkladu 4 působením roztoku 46 g methansulfonylchloridu v 250 ml etheru. Analogické zpracování poskytne 70,2 g (94 %) surového methylesteru kyseliny 2-(methansulfonamido)-propionové, který krystalizuje stáním. Čistá látka se získá rekrystalizací ze směsi etheru a hexanu, t.t. 56 až 57 °C.

Reakcí 54,2 g tohoto esteru s 18,8 g (97,5% hydrazinhydrátu se podobně jako v příkladu 1 připraví 52,6 g (97 %) 2-(methansulfonamido)propionhydrazidu, t.t. 133 až 134 °C (vodný 2-propanol).

P ř í k l a d 8

8-chlor-6-(2-chlorfenyl)-1-(1-(methansulfonamido)ethyl)-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin

Jako v předešlých příkladech se provede reakce 6,4 g 7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu s 9,78 g 2-(methansulfonamido)propionhydrazidu ve 150 ml vroucího butanolu. Zbytek, získaný odpařením dichlormethanového extraktu, se krystaluje ze 14 ml kyseliny octové a matečné louhy se chromatografují na kysličníku hlinitém. Celkem se získá 5,70 g (64 %) produktu, t.t. 237 až 238 °C (chloroform-ethylacetát).

P ř í k l a d 9

8-brom-6-(2-chlorfenyl)-1-(1-(methansulfonamido)ethyl)-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin

Podobně jako v předešlých příkladech se provede reakce 7,21 g 7-brom-5-(2-chlorfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu s 9,0 g 2-(methansulfonamido)propionhydrazidu ve 150 ml vroucího butanolu. Odparek dichlormethanového extraktu se krystalizuje z 12 ml ethylacetátu a matečné louhy se chromatografují na kysličníku hlinitém. Celkem se získá 6,3 g (64 %) produktu, t.t. 240 až 241 °C (chloroform-ethylacetát).

P ř í k l a d 10

1-(1-(ethansulfonamido)ethyl)-6-fenyl-8-chlor-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin

Podobně jako v předešlých příkladech se provede reakce 5,73 g 5-fenyl-7-chlor-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu s 8,5 g 2-(ethansulfonamido)propionhydrazidu ve 150 ml vroucího butanolu. Odparek dichlormethanového extraktu se krystalizuje z 12 ml ethanolu; 5,40 g (63 %), t.t. 236 až 237 °C.

Použitý výchozí 2-(ethansulfonamido)propionhydrazid, který je látkou novou, se připraví jak je dále uvedeno ze známého hydrochloridu methylesteru d,l-alaninu (již citováno).

Hydrochlorid methylesteru d,l-alaninu (50 g) se převede podobně jako v příkladu 7 na volnou basi, která se podrobí reakci s 24,0 g ethansulfonylchloridu v 550 ml etheru. Analogickým zpracováním se získá 32,0 g (92 %) methylesteru kyseliny 2-(ethansulfonamido)-propionové, t.v. 146 °C/0,13 kPa.

Analogicky jako v příkladu 1 se reakcí 31,3 g tohoto esteru s 9,75 g 97,5% hydrazin-

hydrátu získá 21,8 g (100 %) surového 2-(ethansulfonamido)propionhydrazidu, který krystalizuje až po delším stání, t.t. 90 až 91 °C (ethanol).

P ř í k l a d 11

1-(1-(ethansulfonamido)ethyl)-8-chlor-6-(2-chlorfenyl)-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin

Podobně jako v předešlých příkladech se provede reakce 6,4 g 7-chlor-5-(2-ethansulfonamido)propionhydrazidu ve 150 ml vroucího butanolu. Odparek dichlormethanového extraktu se krystalizuje ze 14 ml ethylacetátu, matečný louh se odpaří a zbytek se krystalizuje z dalších 8 ml ethylacetátu. Celkem se získá 6,1 g (66 %) žádaného produktu tajícího při 221 až 222 °C.

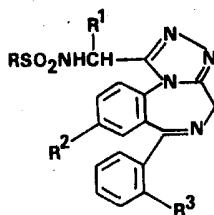
P ř í k l a d 12

8-brom-1-(1-(ethansulfonamido)ethyl)-6-(2-chlorfenyl)-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin

Podobně jako v předešlých příkladech se provede reakce 7,31 g 7-brom-5-(2-chlorfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu s 9,0 g 2-(ethansulfonamido)propionhydrazidu ve 150 ml vroucího butanolu. Odparek dichlormethanového extraktu se krystalizuje z 15 ml ethylacetátu. Získá se 5,2 g (51 %) žádané látky, t.t. 219 až 220 °C (chloroform-ethylacetát).

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1-(alkansulfonamidoalkyl)-6-aryl-8-halogen-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepiny obecného vzorce I



(I)

ve kterém R značí methyl nebo ethyl, R¹ je atom vodíku nebo methyl, R² je atom chloru nebo atom bromu a R³ je atom vodíku nebo atom chloru.