



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 471/04
A 61 K 31/55

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



(12) PATENTSCHRIFT A5

(11)

637 653

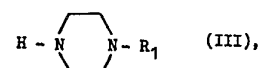
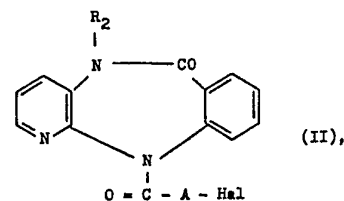
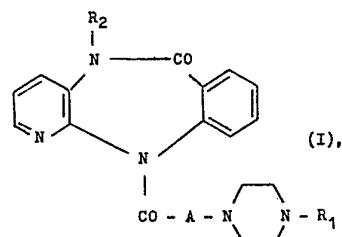
(21) Gesuchsnummer:	5862/78	(73) Inhaber:	Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit beschränkter Haftung, Biberach/Riss (DE)
(22) Anmeldungsdatum:	29.05.1978		
(30) Priorität(en):	31.05.1977 DE 2724501	(72) Erfinder:	Dr. Günther Schmidt, Biberach (DE) Dr. Máttyás Leitold, Biberach (DE)
(24) Patent erteilt:	15.08.1983		
(45) Patentschrift veröffentlicht:	15.08.1983	(74) Vertreter:	Brühwiler & Co., Zürich

(54) In 11-Stellung substituierte 5,11-Dihydro-6H-pyrido(2,3-b)(1,4)benzodiazepin-6-one, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

(57) Die Verbindungen der Formel I weisen wertvolle therapeutische Eigenschaften auf, insbesondere wirken sie ulkushemmend und sekretionshemmend.

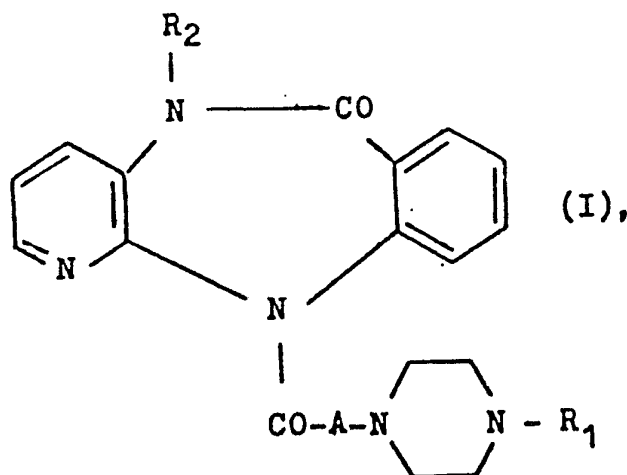
Sie können hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt. Weitere Herstellungsverfahren sind in den Ansprüchen 7 und 10 angegeben.

Die Substituenten in den Formeln I, II und III haben die in den Ansprüchen 1 und 4 angegebenen Bedeutungen.



PATENTANSPRÜCHE

1. In 11-Stellung substituierte 5,11-Dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-derivate der Formel I



in der

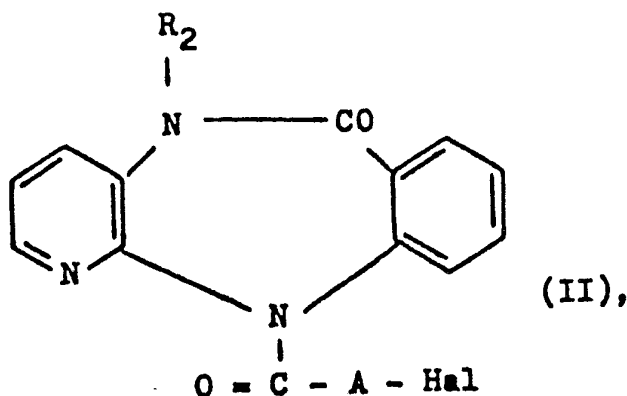
R₁ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einen geradkettigen oder verzweigten, ein- oder mehrfach ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 20 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylrest oder die Cinnamylgruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Äthylgruppe und A einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, und deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren.

2. 11-[3-(4-Benzyl-1-piperazinyl)propionyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und dessen physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren als Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1.

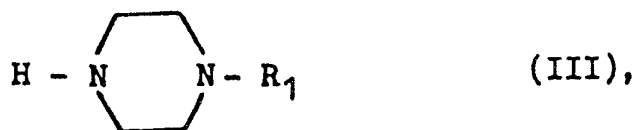
3. 5,11-Dihydro-11-[3-[4-(2-phenyläthyl)-1-piperazinyl]propionyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und dessen physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren als Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein 11-Halogenacyl-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on der Formel II



in der

R₂ und A wie im Anspruch 1 definiert sind, und Hal ein Halogenatom darstellt, mit einem Piperazin der Formel III



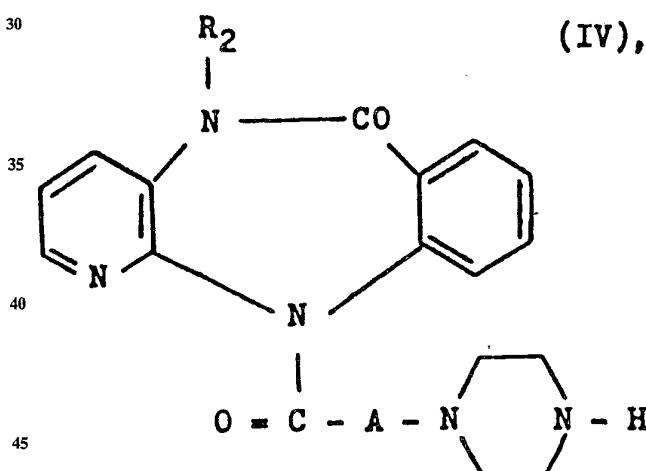
in der

R₁ die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzt, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der Formel I in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren überführt.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in einem indifferenten Lösungsmittel, vorzugsweise in einem Alkohol, Keton, Äther oder einem aromatischen Kohlenwasserstoff, bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels durchführt.

6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass man in Gegenwart eines halogenwasserstoffbindenden Mittels, vorzugsweise in Gegenwart eines Alkalicarbonates, Alkalihydrogencarbonates oder eines tertiären organischenamins, umsetzt, wobei man als halogenwasserstoffbindendes Mittel auch ein Überschuss des Piperazins der Formel III einsetzen kann.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein 5,11-Dihydro-11-[(1-piperazinyl)acyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on der Formel IV



in der

R₂ und A wie im Anspruch 1 definiert sind, mit einem Halogenid der Formel V

R₁-Hal

(V),

in der

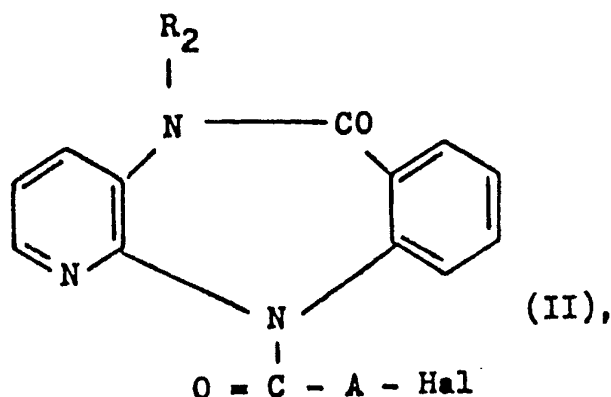
R₁ die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzt, und Hal ein Halogenatom darstellt, in einem indifferenten Lösungsmittel umgesetzt und gegebenenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der Formel I in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren überführt.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lösungsmittel einen Alkohol, Keton, Äther oder einen aromatischen Kohlenwasserstoff verwendet.

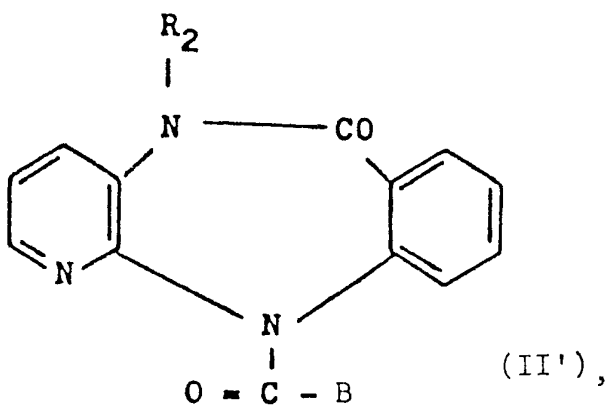
9. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches durchführt und den freiwerdenden Halogenwasserstoff durch halogenwasserstoffbindende Mittel, vorzugsweise durch Alkalicarbonat,

Alkalihydrogencarbonate oder durch tertiäre organische Amine, abfängt.

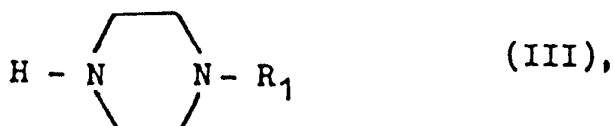
10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein 11-Halogenacyl-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on der Formel II



worin R₂ und A wie im Anspruch 1 definiert sind, und Hal ein Halogenatom darstellt, in einem organischen indifferenten Lösungsmittel durch Erhitzen mittels eines halogenwasserstoffbindenden Mittels in eine Verbindung der Formel II'



worin B einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, überführt, die erhaltene Verbindung anschliessend mit einem Piperazin der Formel III



in der

R₁ die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzt, in einem organischen Lösungsmittel bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches umsetzt und gegebenenfalls anschliessend eine so erhaltene Verbindung der Formel I in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren überführt.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man im ersten Reaktionsschritt auf Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches erhitzt.

12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass man als halogenwasserstoffbindendes Mittel einen Überschuss des Piperazins der Formel III einsetzt.

13. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lösungsmittel Alkohole, Ketone,

Äther oder aromatische Kohlenwasserstoffe und als halogenwasserstoffbindende Mittel Alkalicarbonat, Alkalihydrogencarbonate oder tertiäre organische Amine verwendet.

14. Arzneimittel, bestehend aus einer oder mehreren Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und Träger- und/oder Hilfsstoffen.

10

Die Erfindung betrifft 5,11-Dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on-derivate der Formel I

15

20

25

30

35

40

45

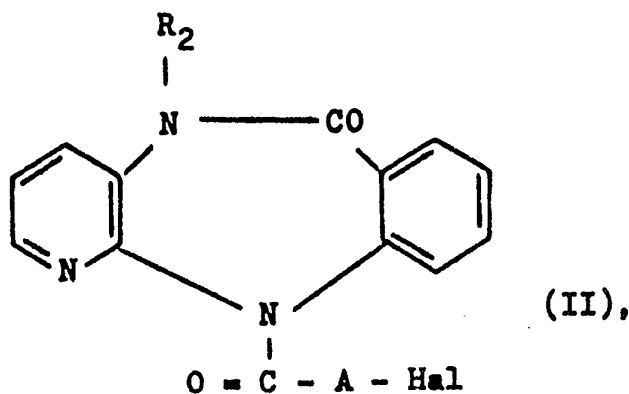
50

55

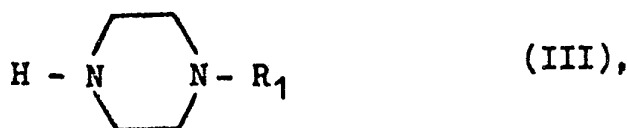
60

65

a) Durch Umsetzung eines 11-Halogenacyl-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-ons der Formel II



in der
R₂ und A wie oben definiert sind und Hal ein Halogenatom
darstellt, mit einem Piperazin der Formel III



in der
R₁ die oben angegebenen Bedeutungen besitzt.

Die Umsetzung erfolgt vorteilhaft in einem indifferenten Lösungsmittel, gegebenenfalls unter Zusatz eines säurebindenden Mittels, bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels. Als Lösungsmittel werden vorzugsweise Alkohole wie Äthanol, n-Propanol, Isopropanol, Ketone wie Aceton oder Äther wie Dioxan oder Tetrahydrofuran verwendet, es können aber auch aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol oder Toluol eingesetzt werden. Es ist zweckmässig, das Piperazin der Formel III in einem genügenden Überschuss einzusetzen, um den freiwerdenden Halogenwasserstoff zu binden; man kann aber auch andere halogenwasserstoffbindende Mittel, z.B. Alkalicarbonat, Alkalihydrogencarbonat oder tertiäre organische Amine wie Triäthylamin, Pyridin oder Dimethylanilin zusetzen.

Die Umsetzung kann unter Abspaltung von Halogenwasserstoff über eine Verbindung der im Anspruch 10 genannten Formel II', worin B einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, verlaufen. Es lagert sich dann das Piperazin der Formel III an diese Alkenylgruppe an.

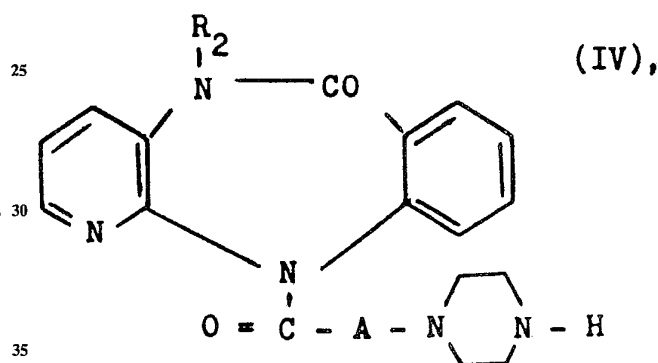
Dieser Reaktionsweise entsprechend lassen sich die Verbindungen der Formel I auch dadurch herstellen, dass man zuerst einer Verbindung der Formel II, die in einem inerten organischen Lösungsmittel gelöst ist, durch Erhitzen, vorzugsweise auf Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches, mittels eines halogenwasserstoffbindenden Mittels, den Halogenwasserstoff entzieht, die dabei entstehende Verbindung der Formel II', in der anstelle einer Gruppe -A-Hal eine entsprechende Alkenylgruppe steht, isoliert und diese Zwischenverbindung anschliessend in einem geeigneten organischen Lösungsmittel mit einem Piperazin der Formel III bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches umsetzt.

Als Lösungsmittel bei der Abspaltung von Halogenwasserstoff dienen beispielsweise höhersiedende Äther wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, aber auch aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol oder Toluol, als halogenwasserstoffabspaltende Mittel, z.B. Alkalicarbonat, Alkalihydrogencarbonat oder tertiäre organische Amine wie z.B. Triäthylamin, Pyridin oder Dimethylanilin. Die Umsetzung des so entstehenden Zwischenprodukts mit dem Piperazin der Formel III

erfolgt in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise in einem Alkohol, wie z.B. Äthanol, n-Propanol, Isopropanol, oder in einem Keton, wie z.B. Aceton, oder in einem Äther, wie z.B. Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, wie z.B. Benzol oder Toluol.

Die Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der R₁ ein Wasserstoffatom ist, ist zwar dadurch möglich, dass man eine Verbindung der Formel II mit einem grösseren Überschuss an Piperazin umsetzt; verwendet man ein halogenwasserstoffbindendes Mittel in einem oben angegebenen Lösungsmittel, so sollte der Piperazinüberschuss in der Regel mindestens 2-molar sein. Die dabei erzielten Ausbeuten sind aber nicht immer befriedigend, deshalb empfiehlt es sich zur Herstellung einer solchen Verbindung, zunächst die entsprechende 4-Benzylpiperazinoverbindung der Formel I, in der also R₁ die Benzylgruppe ist, herzustellen und bei dieser anschliessend nach bekannten Methoden, zum Beispiel mittels Wasserstoff in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle, den Benzylrest abzuspalten.

b) Durch Umsetzung eines 5,11-Dihydro-11-[(1-piperazinyl)acyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ons der Formel IV



in der
R₂ und A wie oben definiert sind, mit einem Halogenid der allgemeinen Formel V

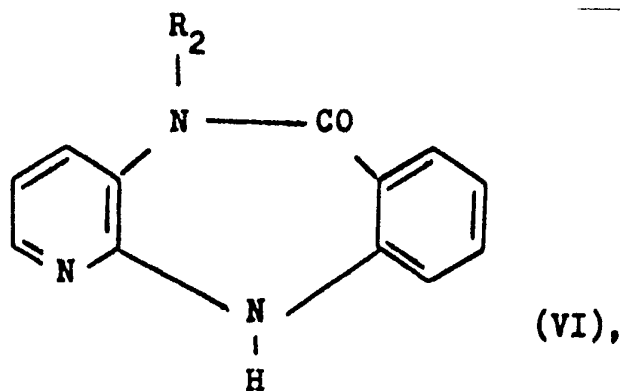
R₁-Hal (V),

in der
R₁ die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, und Hal ein Halogenatom darstellt.

Die Umsetzung erfolgt in einem indifferenten Lösungsmittel, vorzugsweise in einem Alkohol, wie z.B. Äthanol, n-Propanol oder Isopropanol, in einem Äther, wie z.B. Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder in einem Keton, wie z.B. Aceton, in der Regel bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Es ist zu empfehlen, den freiwerdenden Halogenwasserstoff durch halogenwasserstoffbindende Mittel, z.B. durch Alkalicarbonat, Alkalihydrogencarbonat oder tertiäre organische Amine, wie Triäthylamin, Pyridin oder Dimethylanilin, abzubinden.

Die erhaltenen Verbindungen der Formel I können durch Umsetzung mit anorganischen oder organischen Säuren nach bekannten Methoden in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt werden. Als Säuren haben sich beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Weinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure oder Oxalsäure als geeignet erwiesen.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II können z.B. wie folgt hergestellt werden:
durch Umsetzung eines 5,11-Dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ons der Formel VI



in der

R₂ wie oben definiert ist, mit einem Halogenacylhalogenid der Formel VII



in der

A wie oben definiert ist, und Hal und Hal', die gleich oder verschieden sein können, Halogenatome, wie Chlor, Brom oder Jod bedeuten. Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines halogenwasserstoffbindenden Mittels bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Als Lösungsmittel können z.B. aromatische Kohlenwasserstoffe, z.B. Benzol, Toluol, Xylol oder Äther, wie Diäthyläther, Dipropyläther oder vorzugsweise cyclische Äther, wie Dioxan, verwendet werden. Als halogenwasserstoffbindende Mittel eignen sich z.B. tertiäre organische Amine, wie Triäthylamin, N,N-Dimethylanilin und Pyridin oder auch anorganische Basen, wie Alkalicarbonat oder Alkalihydrogencarbonat. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches kann in üblicher Weise erfolgen, die Ausbeuten betragen bis zu 90% der Theorie. Die gebildeten Halogenacylverbindungen der Formel II sind meist gut kristallisierbare Substanzen, die auch ohne weitere Reinigung als Rohprodukte für die weitere Umsetzung verwendet werden können. Es wurden beispielsweise durch Umsetzung der entsprechenden Verbindung der Formel II

a) mit 2-Chlorpropionylchlorid in Dioxan als Lösungsmittel das 11-(2-Chlorpropionyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b]-

[1,4]benzodiazepin-6-on, F. 215–218°C (aus Äthanol) und 11-(2-Chlorpropionyl)-5-methyl-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, F. 210–212°C (aus Acetonitril),

mit 3-Chlorpropionylchlorid in Dioxan als Lösungsmittel das

11-(3-Chlorpropionyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b]-

10 [1,4]benzodiazepin-6-on, F. 216–218°C (Zers.);

b) mit 4-Chlorbutyrylchlorid in Xylol als Lösungsmittel das

15 11-(4-Chlorbutyryl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on,

F. 205–207°C (aus Essigester),

c) mit 5-Chlorvaleriansäurechlorid in Xylol das

20 11-(5-Chlorvaleryl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on,

F. 170–172°C (aus n-Propanol) und

d) mit 6-Chlorcaproylchlorid in Xylol das

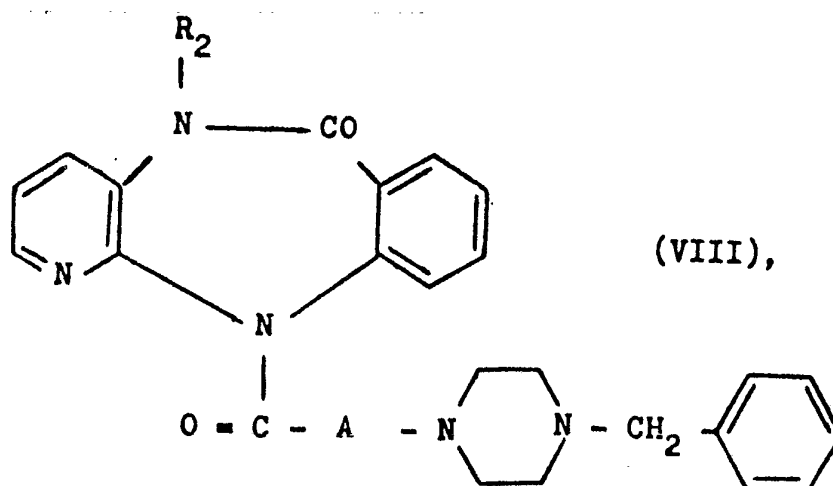
25 11-(6-Chlorcaproyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on,

F. 128–130°C, hergestellt (vgl. auch DT-PS 1 936 670).

30 Aus den so erhaltenen 11-(Halogenacyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onen erhält man leicht, wie oben bereits angeführt, die in 11-Stellung eine Alkenylacylgruppe enthaltenden Zwischenprodukte für die weitere Umsetzung mit einem Piperazin der Formel III. So erhält man beispielsweise aus dem 11-(3-Chlorpropionyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on in Dioxan als Lösungsmittel nach einstündigem Kochen bei Rückflusstemperatur in Gegenwart eines Überschusses an Triäthylamin in guter Ausbeute das 11-(Acryloyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on vom F. 235°C (Zers.) (aus Acetonitril).

Die Verbindungen der Formel VI sind literaturbekannt (vgl. DE-PS 1 179 943 und 1 204 680).

Die Ausgangsverbindungen der Formel IV erhält man am zweckmäßigsten aus den Verbindungen der Formel II durch Umsetzung mit N-Benzylpiperazin in einem Lösungsmittel wie Äther, Dioxan, Äthanol, Propanol oder Benzol bei Rückflusstemperatur. Dabei entsteht nach Entfernung des Lösungsmittels ein kristalliner Niederschlag, der aus einer Verbindung der Formel VIII



in der

R₂ wie oben definiert ist, besteht. Diese Verbindung wird anschliessend in einem Alkohol, z.B. Methanol, Äthanol, gelöst und mittels Palladiumkohle bei 20 bis 80°C, vorzugsweise bei 50°C, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 100 atm, vorzugsweise 50 atm, hydriert. Aus dem Reaktionsgemisch wird anschliessend die entsprechende Verbindung der Formel IV isoliert.

Die neuen Verbindungen und ihre Salze weisen wertvolle therapeutische Eigenschaften auf, insbesondere wirken sie ulkushemmend und sekretionshemmend.

Es wurden die Substanzen

11-[3-(4-Benzyl-1-piperazinyl)propionyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on = A 15

und
5,11-Dihydro-11-[3-[4-(2-phenyläthyl)-1-piperazinyl]propionyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on = B

im Hinblick auf ihre hemmende Wirkung auf die Bildung von Stress-Ulcera bei Ratten und auf ihre spasmolytische Wirkung, bezogen auf Atropin, unter Berücksichtigung der akuten Toxizität, untersucht.

Die hemmende Wirkung auf die Bildung von Stress-Ulcera bei Ratten wurde nach der Methode von K. Takagi und S. Okabe, Jap. Journ. Pharmac. 18, S. 9 bis 18 (1968), untersucht. Gefütterte weibliche Ratten mit einem Körpergewicht zwischen 220 und 260 g wurden einzeln in kleine Drahtkäfige gesetzt und anschliessend senkrecht in ein Wasserbad, welches bei einer Temperatur von 23°C konstant gehalten

wurde, 16 Stunden lang so eingestellt, dass nur noch der Kopf und das Brustbein über die Wasseroberfläche herausragten. Die Wirksubstanzen wurden etwa 5 bis 10 Minuten vorher den Tieren peroral verabreicht. Pro Substanz wurden 5 fünf Tiere verwendet. Die Kontrolltiere erhielten in gleicher Weise 1 ml einer 0,9%igen physiologischen Kochsalzlösung oder 1 ml einer 1%igen Tyloselösung. Nach 18 Stunden wurden die Ratten mittels einer Überdosis von Chloräthyl getötet, der Magen entnommen, entlang der grossen Kurvatur aufgeschnitten und auf eine Korkscheibe ausgespannt. 10 Die Auswertung erfolgte nach den in Med. Exp., 4, S. 284 bis 292 (1961), beschriebenen Verfahren von Marazzi-Uberti und Turba und nach dem von Takagi und Okabe in der oben zitierten Literaturstelle angegebenen Verfahren.

Die spasmolytische Wirkung wurde in vitro am Meer-schweinchen-Colon in der Versuchsanordnung nach R. Magnus, Pflügers Archiv, 102, S. 123 (1904), bestimmt. Zur Krampfzeugung diente Acetylcholin, als Vergleichs-substanz Atropinsulfat. Das Spastikum wurde eine Minute 20 vor der Zugabe des Spasmolytikums zugegeben, die Einwirkzeit des Spasmolytikums betrug 1 Minute. Es konnte auch an Ratten beobachtet werden, dass die atropinartigen Nebenwirkungen, wie Hemmung der Speichelsekretion, bei den Substanzen A bis B gänzlich fehlen oder deutlich herabge- 25 setzt sind.

Die akute Toxizität wurde nach peroraler Applikation der Wirksubstanzen an nüchterne, weisse Mäuse von 18 bis 20 g Körpergewicht bestimmt. Die Beobachtungszeit betrug 14 Tage.

30 Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Substanz	Ulkuhschmung in % (Ratte) nach peroraler Applikation von			Spasmolyse (Acetylcholin) bezogen auf Atropin = 1	DL ₅₀ peroral mg/kg Maus
	50	25	12,5		
	mg/kg				
A	90	68	58	1/43	>3000 ⁺
B	87	56	34	1/700	~1500 ⁺⁺

⁺ bei 3000 mg/kg ist 1 von 5 Tieren gestorben;

⁺⁺ bei 1500 mg/kg sind 3 von 6 Tieren gestorben.

Die spasmolytische Wirkung der Substanzen A und B ist im Vergleich zu der des Atropinsulfats bedeutend schwächer, damit auch die atropinartigen Nebenwirkungen.

Die Substanzen A und B sind praktisch nicht toxisch.

Die nachstehenden Beispiele dienen zu näheren Erläuterung der Erfindung:

Beispiel 1

5,11-Dihydro-11-[3-(4-prenyl-1-piperazinyl)propionyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

6,6 g 11-(3-Chlorpropionyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, 2,56 g Natriumcarbonat und 4,0 g 1-Prenylpiperazin wurden in 90 ml absolutem Äthanol 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Es wurde heiss abgesaugt und das Filtrat auf etwa 20 ml eingedampft. Der auskristallisierte Niederschlag wurde abgesaugt und aus Isopropanol umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 199–201°C.

Ausbeute: 62% der Theorie.

Beispiel 2

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

8,0 g 11-(3-Chlorpropionyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 30 ml 1-Benzylpiperazin wurden in 100 ml Isopropanol eine Stunde unter Rückfluss

erhitzt. Man dampfte im Vakuum zur Trockene ein, versetzte den Rückstand mit Natronlauge und extrahierte die Base mit 45 Chloroform. Das Chloroform wurde abdestilliert und der Rückstand aus Xylol umkristallisiert. F. = 205–207°C. Schmelzpunkt des Dihydrochlorids 212–214°C (Methanol). Ausbeute: 78% der Theorie.

Beispiel 3

5,11-Dihydro-11-[3-(1-piperazinyl)propionyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

Die Verbindung wurde auf folgende 2 Weisen erhalten:

50 a) 8,5 g 11-[3-(4-Benzyl-1-piperazinyl)propionyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on wurden in 100 ml absolutem Äthanol bei 60°C und 50 Atmosphären mit Palladiumkohle als Katalysator hydriert. Nach 5 Stunden war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Nach 60 Filtration des Katalysators wurde der Alkohol abdestilliert und der Rückstand aus Acetonitril umkristallisiert. F. = 280–282°C, Ausbeute: 54% der Theorie.

65 b) Zu einer siedenden Lösung von 8,6 g Piperazin in 50 ml Äthanol wurde unter Rühren eine warme Lösung von 6,0 g 11-(3-Chlorpropionyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on in 12 ml Dimethylacetamid und

40 ml Äthanol zugetropft. Dann wurde eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Man dampfte im Vakuum zur Trockene ein und reinigte den Rückstand über eine Kieselgelsäule. Das Eluat wurde zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Acetonitril umkristallisiert.
Schmelzpunkt: 280–282°C (Zers.)
Ausbeute: 70% der Theorie.

Beispiel 4

5,11-Dihydro-11-[3-(4-prenyl-1-piperazinyl)propionyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

3,5 g 5,11-Dihydro-11-[3-(1-piperazinyl)propionyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, 1,1 g Triäthylamin und 2 g Prenylbromid wurden in 50 ml n-Propanol 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Man dampfte im Vakuum zur Trockene ein, rührte mit Wasser aus und kristallisierte das Ungelöste aus Isopropanol um.
Schmelzpunkt: 199–201°C,
Ausbeute: 38% der Theorie.

Beispiel 5

5,11-Dihydro-11-[3-(4-(2-phenyläthyl)-1-piperazinyl)propionyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

5,4 g 11-(3-Chlorpropionyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 3,8 g 1-(2-Phenyläthyl)-piperazin wurden in 25 ml Dioxan 2,5 Stunden bei 80°C gerührt. Die rote Lösung wurde zur Trockene eingedampft, der Rückstand in einem Gemisch von Chloroform und Natriumhydrogencarbonatlösung gelöst und die Chloroformphase im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde zweimal aus n-Propanol umkristallisiert.

F. = 192–194°C,
Ausbeute: 65% der Theorie.

Beispiel 6

5,11-Dihydro-11-[3-(4-benzyl-1-piperazinyl)propionyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

2,65 g 11-Acryloyl-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on wurden in 90 ml absolutem Dioxan nach Zusatz von 5,4 g 1-Benzylpiperazin 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert.

F. = 205–207°C,
Ausbeute: 54% der Theorie.

Beispiel 7

5,11-Dihydro-5-methyl-11-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)propionyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

9,5 g 5-Methyl-11-(2-chlorpropionyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, 3,2 g Natriumcarbonat und 4 ml 1-Methylpiperazin wurden 7 Stunden lang in 120 ml Äthanol unter Rückfluss erhitzt. Es wurde heiss abgesaugt, das Filtrat auf etwa 50 ml konzentriert und der kristalline

Niederschlag abgetrennt. Das Filtrat wurde zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert.

F. = 206–208°C,
Ausbeute: 36% der Theorie.

Beispiel 8

5,11-Dihydro-11-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)butyryl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-dihydrogenfumarat

6 g 11-(4-Chlorbutyryl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 6 g 1-Methylpiperazin wurden 10 Stunden lang in 200 ml absolutem Dioxan unter Rückfluss erhitzt. Es wurde heiss abgesaugt, das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit Wasser gewaschen und über eine Kieselgelsäule gereinigt. Die erhaltene Base wurde mit der berechneten Menge Fumarsäure in 60 ml Äthanol 3 Stunden gekocht. Beim Abkühlen schied sich das Dihydrogenfumarat ab. Es wurde aus Äthanol umkristallisiert.

F. = 199–201°C (unter Zersetzung),
Ausbeute: 31% der Theorie.

Beispiel 9

5,11-Dihydro-11-[5-(4-methyl-1-piperazinyl)valeryl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

5,0 g 11-(5-Chlorvaleryl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, 1,6 g Natriumcarbonat und 3 ml 1-Methylpiperazin wurden in 100 ml Äthanol 20 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Es wurde heiss abgesaugt, das Filtrat zur Trockene eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule gereinigt.

F. = 151–153°C (nach Umkristallisation aus Essigester).
Ausbeute: 37% der Theorie.

Beispiel 10

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

3,51 g 5,11-Dihydro-11-[3-(1-piperazinyl)propionyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 1,6 g Natriumcarbonat wurden in 100 ml absolutem Äthanol mit 2,14 g Benzylbromid versetzt und 6 Stunden unter Rückfluss gekocht. Man saugte heiss ab, dampfte das Filtrat zur Trockene ein und reinigte über eine Kieselgelsäule. Der Eluat-Rückstand wurde aus Xylol umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 205–207°C,
Ausbeute: 42% der Theorie.

Die säulenchromatographische Reinigung der Rohprodukte erfolgte bei allen Beispielen an Kieselgelsäulen unter Verwendung eines Lösungsmittels bzw. Eluens folgender Zusammensetzung: Chloroform: Methanol: Cyclohexan: konz. Ammoniak = 68:15:15:2.

Entsprechend den Beispielen 1 bis 10 wurden noch die in der Tabelle aufgeführten Verbindungen der Beispiele 11 bis 17 hergestellt.

Beispiel	R ₁	R ₂	A	Schmelzpunkt (umkristallisiert aus)	Ausbeute	hergestellt gem. Beispiel
11	-CH ₃	H	-CH- CH ₃	F. = 223–224°C (Essigsäureäthylester)	49	5
12	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₂ -	F. = 232–233°C (Essigester-Äthanol) Dihydrochlorid: F. = 235°C (Äthanol)	51	2
13	-CH ₂ -CH = CH ₂	H	-(CH ₂) ₂ -	F. = 205–207°C (Äthanol)	39	7

Beispiel	R ₁	R ₂	A	Schmelzpunkt (umkristallisiert aus)	Ausbeute	hergestellt gem. Beispiel
14	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}_2 \end{array}$	H	-(CH ₂) ₂ -	F. = 210–211°C (Äthanol)	45	2
15	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \qquad \qquad \text{CH}_3 \\ \qquad \qquad \qquad \\ -\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{H}_3\text{C} \qquad \qquad \text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$ (farnesyl)	H	-(CH ₂) ₂ - 15	Dihydrochlorid: F. = 207–209°C (abs. Äthanol)	48	7
16	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \qquad \qquad \text{CH}_3 \\ \qquad \qquad \qquad \\ -\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}-(\text{CH}_2)_3- \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{H}_3\text{C} \qquad \qquad \text{CH} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{H}_3\text{C} \qquad \qquad \text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$ (phytyl)	H	-(CH ₂) ₂ -	Dihydrochlorid: F. = 204–210°C (Zers.) (Äthanol)	62	7
17	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₅ -	F. = 179–181°C (Essigester)	36	9

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich in an sich bekannter Weise in die üblichen pharmazeutischen Zubereitungsformen, zum Beispiel in Lösungen, Suppositorien, Tabletten oder Teezubereitungen einarbeiten. Die Einzeldosis beträgt bei Erwachsenen bei peroraler Applikation 5 bis 50 mg, die bevorzugte Einzeldosis 10 bis 30 mg, die Tagesdosis 20 bis 100 mg, die bevorzugte Tagesdosis 30 bis 100 mg.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Herstellung einiger pharmazeutischer Zubereitungen verdeutlichen:

Beispiel I

Tabletten mit 10 mg 11-[3-(4-Benzyl-1-piperazinyl)propionyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirkstoff	10,0 mg
Milchzucker	148,0 mg
Kartoffelstärke	60,0 mg
Magnesiumstearat	2,0 mg
	220,0 mg

Herstellungsverfahren:

Aus Kartoffelstärke wird durch Erwärmen ein 10%iger Schleim hergestellt. Die Wirksubstanz, Milchzucker und die restliche Kartoffelstärke werden gemischt und mit obigem Schleim durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm granuliert. Das Granulat wird bei 45°C getrocknet, nochmals durch obiges Sieb gerieben, mit Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten verpresst.

Tablettengewicht:	220 mg
Stempel:	9 mm

Beispiel II

Dragées mit 10 mg 11-[3-(4-Benzyl-1-piperazinyl)propionyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

Die nach Beispiel I hergestellten Tabletten werden nach

30 bekanntem Verfahren mit einer Hülle überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Hilfe von Bienenwachs poliert.
Dragéegewicht: 300 mg

Beispiel III

Ampullen mit 2 mg 11-[3-(4-Benzyl-1-piperazinyl)propionyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-dihydrochlorid

40 Zusammensetzung:

1 Ampulle enthält:

Wirkstoff	2,0 mg
Natriumchlorid	8,0 mg
Dest. Wasser	ad 1 ml

45

Herstellungsverfahren:

Die Wirksubstanz und Natriumchlorid werden in dest. Wasser gelöst und anschliessend auf das gegebene Volumen aufgefüllt. Die Lösung wird sterilfiltriert und in 1-ml-Ampullen abgefüllt.

50 Sterilisation: 20 Minuten bei 120°C.

Beispiel IV

Suppositorien mit 15 mg 11-[3-(4-Benzyl-1-piperazinyl)propionyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

Zusammensetzung:

1 Zäpfchen enthält:

60 Wirkstoff	15,0 mg
Zäpfchenmasse (z.B. Witepsol W 45®)	1685,0 mg
	1700,0 mg

Herstellungsverfahren:

65 Die feinpulverisierte Wirksubstanz wird in der geschmolzenen und auf 40°C abgekühlten Zäpfchenmasse suspendiert. Man giesst die Masse bei 37°C in leicht vorgekühlte Zäpfchenformen aus.

Zäpfchengewicht: 1,7 g

Beispiel V

Tropfen mit 10 mg 11-[3-(4-Benzyl-1-piperazinyl)propionyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-dihydrochlorid

Natriumcyclamat
Glycerin
Dest. Wasser

1,0 g
15,0 g
ad 100,0 ml

Zusammensetzung:

100 ml Tropflösung enthalten:

p-Oxybenzoesäuremethylester

p-Oxybenzoesäurepropylester

Anisöl

Menthol

Äthanol rein

Wirkstoff

0,035 g

0,015 g

0,05 g

0,06 g

10,0 g

1,0 g

5

Herstellungsverfahren:

Die Wirksubstanz und Natriumcyclamat werden in ca.

70 ml Wasser gelöst und Glycerin zugefügt. Man löst die

p-Oxybenzoesäureester, Anisöl sowie Menthol in Äthanol

und fügt diese Lösung unter Rühren der wässrigen Lösung

zu. Abschliessend wird mit Wasser auf 100 ml aufgefüllt und

schwebeteilchenfrei filtriert.

1 ml Tropflösung = 10 mg Wirkstoff