



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 02 043 T2 2004.02.19**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 149 101 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 02 043.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/FR00/00134**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 900 636.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/44751**

(86) PCT-Anmeldetag: **21.01.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **03.08.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **31.10.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **09.04.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **19.02.2004**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 487/04**

A61K 31/50, A61P 25/02, A61P 25/28

(30) Unionspriorität:

9900805 26.01.1999 FR

(73) Patentinhaber:

Sanofi-Synthélabo, Paris, FR

(74) Vertreter:

**TER MEER STEINMEISTER & Partner GbR
Patentanwälte, 81679 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**MARGUET, Frank, F-91370 Verrières le Buisson,
FR; FROISSANT, Jacques, F-41160 Moree, FR;
BARTSCH-LI, Regine, F-92260 Fontenay aux
Roses, FR; MARABOUT, Benoît, F-91380 Chilly
Mazarin, FR; SEVRIN, Mireille, F-75014 Paris, FR**

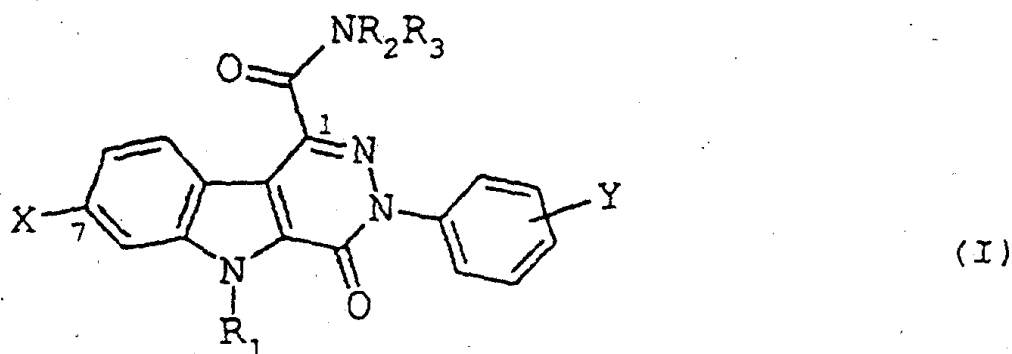
(54) Bezeichnung: **4-OXO-3,5-DIHYDRO-4H-PYRIDAZINO[4,5-B]INDOL-1-CARBOXAMID-DERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND THERAPEUTISCHE VERWENDUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in der

X ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom,

Y ein oder mehrere Atome oder Gruppen ausgewählt aus Wasserstoff, den Halogenen und Methyl-, Methoxy- und Nitrogruppen,

R₁ eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe,

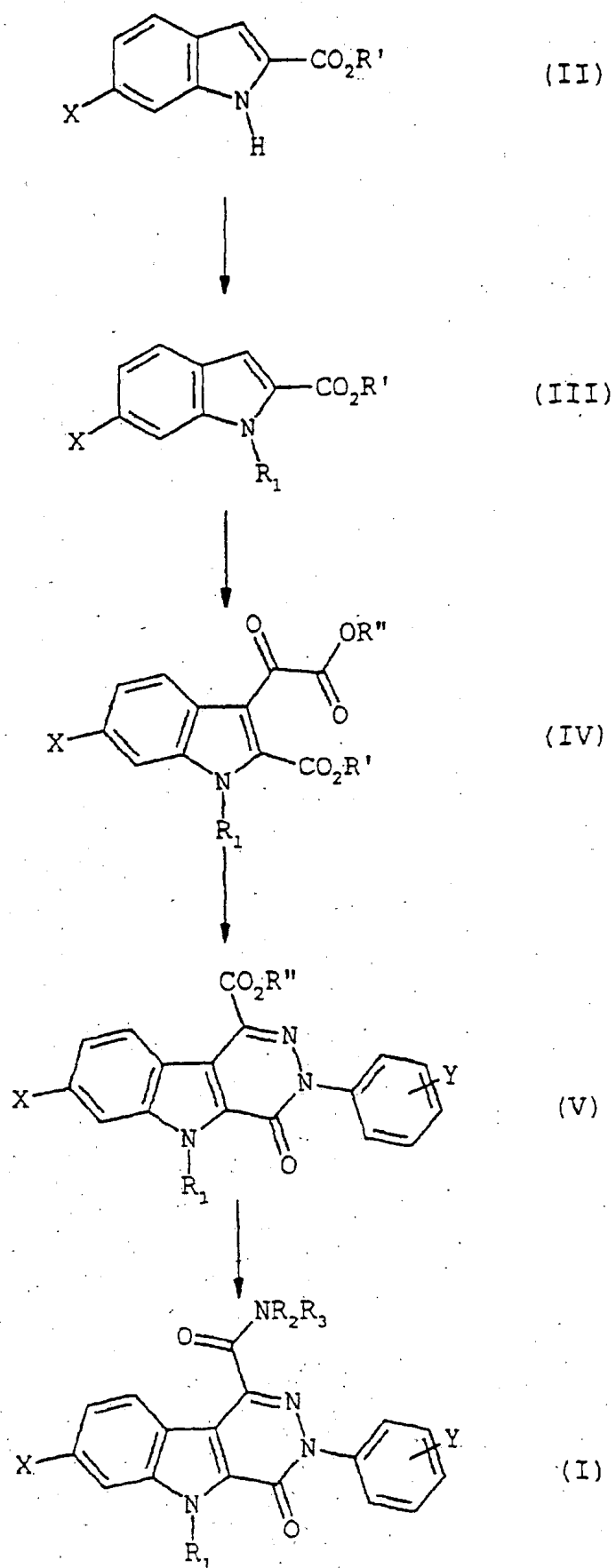
R₂ und R₃ jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe bedeuten oder R₂ und R₃ zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom eine Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Morpholinylgruppe bilden.

[0002] Die bevorzugten Verbindungen sind jene, bei denen in der allgemeinen Formel X ein Halogenatom, Y ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom, R₁ eine Methylgruppe, R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, R₃ eine Methylgruppe oder R₂ und R₃ gemeinsam mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen, Pyrrolidinylring bedeuten.

[0003] Verbindungen mit analoger Struktur zu jener der erfindungsgemäßen Verbindungen sind in der Internationalen Patentanmeldung WO 99/06406 beschrieben.

[0004] Die Verbindungen der allgemeinen Formel (1) können mit Hilfe von Verfahrensweisen hergestellt werden, die durch das folgende Schema verdeutlicht werden.

Schema



[0005] Gemäß diesem Schema unterwirft man eine Verbindung der allgemeinen Formel (II), in der X die oben

angegebenen Bedeutungen besitzt und R' eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe darstellt, einer Alkylierungsreaktion mit einem Halogenid der allgemeinen Formel HalR₁, worin R₁ die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, zur Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel (III). Anschließend setzt man diese Verbindung mit einem Chloroacetat der allgemeinen Formel ClOCO₂R'', in der R'' eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe darstellt, in einem aprotischen, polaren Lösungsmittel, wie Dichlorethan, bei Raumtemperatur in Gegenwart einer Lewis-Säure, beispielsweise Titan-tetrachlorid, zur Bildung des Diesters der allgemeinen Formel (IV). Anschließend behandelt man diesen Ester in Essigsäure zunächst bei Raumtemperatur und dann bei der Rückflußtemperatur mit Phenylhydrazin, das gegebenenfalls durch eine Gruppe Y, wie sie oben definiert worden ist, substituiert ist, zur Bildung eines Esters der allgemeinen Formel (V). Man wandelt schließlich diesen Ester durch Einwirkung einesamins der allgemeinen Formel HNR₂R₃, in der R₂ und R₃ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, beispielsweise in Gegenwart eines Trialkylaluminium-Derivats in einem Lösungsmittel, wie Toluol, in das sekundäre oder tertiäre Amid der allgemeinen Formel (I) um.

[0006] Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (II) sind dem Fachmann bekannt. Beispielsweise kann man die Bildung von 6-Chlorindol-2-carbonsäure-Derivaten nach Rydon et al. J. Chem. Soc. (1955) 3499 erwähnen.

[0007] Die folgenden Beispiele verdeutlichen die Herstellung einiger erfindungsgemäßer Verbindungen. Die Mikroelementaranalysen und die IR- und NMR-Spektren bestätigen die Strukturen der erhaltenen Verbindungen. Die in den Titeln in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen jenen, die in der ersten Spalte der nachfolgenden Tabelle angegeben sind.

[0008] Bei den Bezeichnungen der Verbindungen stellt der "-" Teil des Wortes dar, während "_" nur die Zeilentrennung verdeutlicht und in Abwesenheit einer Trennung unterdrückt werden soll und weder durch einen normalen Bindestrich noch eine Leerschaltung ersetzt werden darf.

Beispiel 1 (Verbindung Nr. 8).

[0009] 1-[[7-Chlor-3-(3-chlorphenyl)-5-methyl-4-oxo-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-1-yl]-carbonyl]-pyrrolidin.

[0010] 1.1. 6-Chlor-1-methyl-1H-indol-2-carbonsäureethylester.

[0011] Man rührt eine Suspension von 1,8 g (45 mMol) 60%-igem Natriumhydrids (das man zuvor mit Petro-lether gewaschen hat) und 8,0 g (35,8 mMol) 6-Chlor-1H-indol-2-carbonsäureethylester in 80 ml N,N-Dimethylformamid während 2 Stunden bei Raumtemperatur, gibt anschließend 2,8 ml (45 mMol) Iodmethan zu und rührt die Mischung während 4 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 5 ml absolutes Ethanol zu und verdampft das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man nimmt den Rückstand mit Wasser auf und extrahiert die Mischung mit Dichlormethan, trocknet die organische Phase, filtriert, verdampft das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel.

[0012] Man isoliert 8,5 g (35,7 mMol) einer weißen kristallinen Verbindung. Schmelzpunkt: 75,5–76,5°C.

[0013] 1.2. 6-Chlor-2-(ethoxycarbonyl)-1-methyl-α-oxo-1H-indol-3-essigsäureethylester.

[0014] Man kühlt eine Lösung von 7,1 ml (63,6 mMol) Chloroessigsäureethylester in 100 ml 1,2-Dichlorethan auf 0°C. Dann gibt man 7,0 ml (63,6 mMol) Titan-tetrachlorid in kleinen Portionen zu und rührt während 30 Minuten bei 0°C. Man gibt eine Lösung von 7,4 g (35,3 mMol) 6-Chlor-1-methyl-1H-indol-2-carbonsäureethylester zu und rührt während 3 Stunden bei Raumtemperatur. Man gießt die Mischung auf Wasser, dekantiert die organische Phase ab, wäscht sie mit verdünnter Natriumhydroxidlösung, trocknet sie über Natriumsulfat und engt unter vermindertem Druck ein unter Erhalt eines Öles, welches man säulenchromatographisch über Siliciumdioxid reinigt (Elutionsmittel: Cyclohexan/Dichlormethan : 2/8).

[0015] Man isoliert 9,51 g (29,4 mMol) der Verbindung in Form eines weißen Feststoffs. Schmelzpunkt: 94–95°C.

[0016] 1.3. 7-Chlor-3-(3-chlorphenyl)-5-methyl-4-oxo-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-1-carbonsäureethylester.

[0017] Man löst 7,0 g (39,1 mMol) 3-Chlorphenylhydrazin-Hydrochlorid in 50 ml Wasser und 5 ml einer 35%-igen Natriumhydroxidlösung. Man extrahiert mit Diethylether, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert und engt unter vermindertem Druck ein. Man erhält ein Öl, zu welchem man 100 ml Essigsäure und 4,0 g (12,35 mMol) 6-Chlor-2-(ethoxycarbonyl)-1-methyl-α-oxo-1H-indol-3-essigsäureethylester zugeibt. Man rührt die Reaktionsmischung während 30 Minuten bei Raumtemperatur und dann während 5 Stunden am Rückfluß.

[0018] Man kühlt das Medium ab, gibt 1,00 ml Wasser zu, gewinnt die unlöslichen Anteile durch Filtration, wäscht sie mit Wasser und reinigt säulenchromatographisch über Siliciumdioxid (Elutionsmittel: Dichlormethan/Ethylacetat : 98/2). Man isoliert 4,59 g (11 mMol) der Verbindung in Form eines weißen Feststoffs.

[0019] Schmelzpunkt: 235,5–237,5°C.

[0020] 1.4. 1-[[7-Chlor-3-(3-chlorphenyl)-5-methyl-4-oxo-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-1-yl]-carbonyl]-pyrrolidin.

[0021] Man gibt 5 ml (10 mMol) einer Lösung von Trimethylaluminium (2M in Toluol) unter Argon zu 80 ml Toluol. Man kühlt die Lösung auf 0°C ab und gibt in kleinen Portionen 0,84 ml (10 mMol) Pyrrolidin zu. Nach dem Rühren während 20 Minuten bei Raumtemperatur gibt man 0,5 g (1,2 mMol) 7-Chlor-3-(3-chlorphenyl)-5-methyl-4-oxo-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-1-carbonsäureethylester zu und erhitzt während 3 Stunden zum Sieden am Rückfluß.

[0022] Man kühlt die Lösung auf etwa 0°C ab und hydrolysiert den Metallkomplex langsam mit Wasser. Man gibt 100 ml Dichlormethan zu und filtriert die Lösung. Man spült den Niederschlag mit Dichlormethan und gibt 100 ml Wasser und 10 ml einer wässrigen 1M Chlorwasserstoffsäure-Lösung zu dem Filtrat. Man dekantiert die organische Phase ab, wäscht sie mit Wasser, trocknet sie über Natriumsulfat, engt sie unter vermindertem Druck ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch über Siliciumdioxid (Elutionsmittel: Dichlormethan/Ethylacetat 90/10).

[0023] Nach der Umkristallisation aus einer Mischung aus Dichlormethan und Ethylacetat isoliert man 0,26 g (0,59 mMol) der Verbindung in Form eines weißen Feststoffes mit flockigem Aussehen. Schmelzpunkt: 187–187,5°C.

Beispiel 2 (Verbindung Nr. 6).

[0024] 7-Chlor-3-(3-chlorphenyl)-N,N,5-trimethyl-4-oxo-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-1-carboxamid.

[0025] Man gibt 0,815 g (10 mMol) Dimethylamin-Hydrochlorid unter Argon zu 1,00 ml Toluol, kühlt die Lösung auf 0°C und gibt dann in kleinen Portionen 5 ml (10 mMol) einer Trimethylaluminium-Lösung (2M in Toluol) zu. Nach dem Rühren während 2 Stunden bei Raumtemperatur gibt man 0,8 g (1,92 mMol) 7-Chlor-3-(3-chlorphenyl)-5-methyl-4-oxo-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-1-carbonsäureethylester zu und erhitzt während 5 Stunden zum Sieden am Rückfluß. Man kühlt die Lösung auf etwa 0°C ab und hydrolysiert den Metallkomplex langsam mit Wasser. Man gibt 100 ml Dichlormethan zu und filtriert die Lösung. Man spült den Niederschlag mit Dichlormethan und gibt 100 ml Wasser und 10 ml einer wässrigen 1M Chlorwasserstoffsäure-Lösung zu dem Filtrat. Man dekantiert die organische Phase ab, wäscht sie mit Wasser, trocknet sie über Natriumsulfat und engt sie unter vermindertem Druck ein. Man reinigt den Rückstand säulenchromatographisch über Siliciumdioxid (Elutionsmittel: Dichlormethan/ Ethylacetat : 80/20).

[0026] Nach der Umkristallisation aus Ethylacetat isoliert man 0,43 g (1,0 mMol) der Verbindung in Form eines weißen Feststoffes.

[0027] Schmelzpunkt: 212,5–213,5°C.

Beispiel 3 (Verbindung Nr. 10).

[0028] 7-Chlor-N,N,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-1-carboxamid.

[0029] 3.1. 7-Chlor-5-methyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-1-carbonsäureethylester.

[0030] Man verfährt wie in Beispiel 1.3 beschrieben, ausgehend von 2,0 g (18 mMol) Phenylhydrazin und 4,6 g (14,21 mMol) 6-Chlor-2-(ethoxycarbonyl)-1-methyl- α -oxo-1H-indol-3-essigsäureethylester in 100 ml Essigsäure. Nach Umsetzung kühlt man das Medium ab, gibt 100 ml Wasser zu, isoliert ein unlösliches Material durch Filtration und wäscht das Wasser. Man reinigt es durch Chromatographie unter Siliciumdioxid (Elutionsmittel: Dichlormethan/Ethylacetat : 99/1) und isoliert 2,98 g (7,8 mMol) der Verbindung in Form eines weißen Feststoffes.

[0031] Schmelzpunkt: 216–218,5°C.

[0032] 3.2. 7-Chlor-N,N,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-1-carboxamid.

[0033] Man verfährt wie in Beispiel 2 beschrieben, ausgehend von 0,815 g (10 mMol) Dimethylamin-Hydrochlorid, 5 ml (10 mMol) einer Trimethylaluminium-Lösung (2M in Toluol) und 0,74 g (1,94 mMol) 7-Chlor-5-methyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-1-carbonsäureethylester in 80 ml Toluol.

[0034] Nach der Umsetzung kühlt man die Lösung auf etwa 0°C ab und hydrolysiert den Metallkomplex langsam mit Wasser. Man gibt 100 ml Dichlormethan zu und filtriert die Lösung. Man spült den Niederschlag mit Dichlormethan und gibt 100 ml Wasser und 10 ml einer wässrigen 1M Chlorwasserstoffsäure-Lösung zu dem Filtrat. Man dekantiert die organische Phase ab, wäscht sie mit Wasser, trocknet sie über Natriumsulfat und engt sie unter vermindertem Druck ein. Man reinigt den Rückstand säulenchromatographisch über Siliciumdioxid (Elutionsmittel: Dichlormethan/Ethylacetat : 80/20). Nach der Umkristallisation aus einer Ethylacetat/Dichlormethan-Mischung isoliert man 0,385 g (1,0 mMol) der Verbindung in Form eines weißen Feststoffes.

[0035] Schmelzpunkt: 254–255°C.

Beispiel 4 (Verbindung Nr. 5).

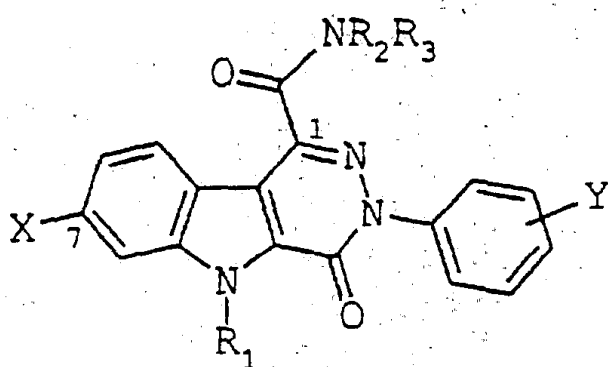
[0036] 7-Chlor-N,N-diethyl-3-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-4-oxo-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-1-carboxamid.

- [0037] 4.1. 7-Chlor-3-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-4-oxo-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-1-carbonsäureethylester.
- [0038] Man verfährt wie in dem Beispiel 1.3. beschrieben, ausgehend von 5,0 g (14,8 mMol) 3-Methoxyphenylhydrazin-Hydrochlorid und 4,7 g (14,5 mMol) 6-Chlor-2-(ethoxycarbonyl)-1-methyl- α -oxo-1H-indol-3-essigsäureethylester in 25 ml Essigsäure.
- [0039] Nach der Umsetzung, kühlt man das Medium ab, gibt 50 ml Wasser zu, isoliert einen unlöslichen Anteil durch Filtration und wäscht ihn mit Wasser. Man reinigt ihn, säulenchromatographisch über Siliciumdioxid (Elutionsmittel: Dichlormethan/Ethylacetat : 99/1) und isoliert 4,89 g (11,9 mMol) der Verbindung in Form eines weißen Feststoffes mit flockigem Aussehen.
- [0040] Schmelzpunkt: 182–183°C.
- [0041] 4.2. 7-Chlor-N,N-diethyl-3-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-4-oxo-3,5-dihydro-4Hpyridazino[4,5-b]indol-1-carboxamid.
- [0042] Man verfährt wie in Beispiel 1.4. beschrieben, ausgehend von 1,04 g (10 mMol) Diethylamin, 5 ml (10 mMol) einer Trimethylaluminium-Lösung (2M in Toluol), und 1,0 g (2,42 mMol) 7-Chlor-3-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-4-oxo-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-1-carbonsäureethylester in 100 ml Toluol. Man kühlt die Lösung auf etwa 0°C ab und hydrolysiert den Metallkomplex langsam mit Wasser. Man gibt 100 ml Dichlormethan zu und filtriert die Lösung. Man spült den Niederschlag mit Dichlormethan und gibt 100 ml Wasser und 10 ml einer wässrigen 1M Chlorwasserstoffsäure-Lösung zu dem Filtrat. Man dekantiert die organische Phase ab, wäscht sie mit Wasser, trocknet sie über Natriumsulfat und engt sie unter vermindertem Druck ein. Man reinigt den Rückstand säulenchromatographisch über Siliciumdioxid (Elutionsmittel: Dichlormethan/Ethylacetat : 95/5).
- [0043] Nach Umkristallisation aus Diethylether isoliert man 0,83 g (1,89 mMol) der Verbindung in Form eines weißen Feststoffs.
- [0044] Schmelzpunkt: 207,5-208,5°C.

Beispiel 5 (Verbindung Nr. 17).

- [0045] 7-Chlor-3-(3-fluorphenyl)-N,N,5-trimethyl-4-oxo-3,5-dihydro-4H-pyridazino(4,5-b]indol-1-carboxamid.
- [0046] 5.1. 7-Chlor-3-(3-fluorphenyl)-5-methyl-4-oxo-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-1-carbonsäureethylester.
- [0047] Man verfährt wie in Beispiel 1.3. beschrieben, ausgehend von 2,0 g (12,3 mMol) 3-Fluorphenylhydrazin-Hydrochlorid und 1,75 g (5,4 mMol) 6-Chlor-2-(ethoxycarbonyl)-1-methyl- α -oxo-1H-indol-3-essigsäureethylester in 100 ml Essigsäure.
- [0048] Nach der Umsetzung kühlt man das Medium ab, gibt 50 ml Wasser zu, isoliert einen unlöslichen Anteil durch Filtration und wäscht ihn mit Wasser. Man reinigt ihn säulenchromatographisch über Siliciumdioxid (Elutionsmittel: Dichlormethan/Ethylacetat : 99/1). Nach der Umkristallisation aus Ethylacetat isoliert man 1,65 g (4,13 mMol) der Verbindung in Form eines weißen Feststoffs.
- [0049] Schmelzpunkt: 241–242°C.
- [0050] 5.2. 7-Chlor-3-(3-fluorphenyl)-N,N,5-trimethyl-4-oxo-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-1-carboxamid.
- [0051] Man verfährt wie in Beispiel 2 beschrieben, ausgehend von 0,65 g (8 mMol) Dimethylamin-Hydrochlorid, 4 ml (8 mMol) einer Triethylaluminium-Lösung (2M in Toluol) und 0,65 g (1,63 mMol) 7-Chlor-3-(3-fluorphenyl)-5-methyl-4-oxo-3,5-dihydro-4N-pyridazino[4,5-b]indol-1-carbonsäureethylester in 60 ml Toluol. Nach der Umsetzung kühlt man die Lösung auf etwa 0°C ab und hydrolysiert den Metallkomplex langsam mit Wasser. Man gibt 100 ml Dichlormethan zu und filtriert die Lösung. Man spült den Niederschlag mit Dichlormethan und gibt 100 ml Wasser und 10 ml einer wässrigen 1M Chlorwasserstoffsäure-Lösung zu dem Filtrat. Man dekantiert die organische Phase ab, wäscht sie mit Wasser, trocknet sie über Natriumsulfat und engt sie unter vermindertem Druck ein. Man reinigt den Rückstand säulenchromatographisch über Siliciumdioxid (Elutionsmittel: Dichlormethan/Ethylacetat : 90/ 10). Nach der Umkristallisation aus Ethylacetat isoliert man 0,415 g (1,04 mMol) der Verbindung in Form eines weißen Feststoffs.
- [0052] Schmelzpunkt: 208–209°C.
- [0053] Die nachfolgende Tabelle verdeutlicht die chemischen Strukturen und die physikalischen Eigenschaften einiger erfindungsgemäßer Verbindungen.
- [0054] In den Spalten "Y", "R₁" und NR₂R₃" steht "Me" für eine Methylgruppe, "Et" für eine Ethylgruppe, "Piperid" für eine Piperidinygruppe, "Pyrrolid" für eine Pyrrolidinygruppe und "Morph" für eine Morpholinylgruppe.

Tabelle



Nr.	X	Y	R ₁	NR ₂ R ₃	PF °C
1	Cl	H	Me	NEt ₂	197-199
2	Cl	3-Cl	Me	NEt ₂	183,5-184,5
3	Cl	3-NO ₂	Me	NEt ₂	223,5-224,5
4	Cl	3-Me	Me	NEt ₂	190-190,5
5	Cl	3-OMe	Me	NEt ₂	207,5-208,5
6	Cl	3-Cl	Me	NMe ₂	212,5-213,5
7	Cl	3-Cl	Me	Piperid	226-227
8	Cl	3-Cl	Me	Pyrrolid	187-187,5
9	Cl	3-OMe	Me	NMe ₂	250,5-251,5
10	Cl	H	Me	NMe ₂	254-255
11	Cl	H	Me	Pyrrolid	209-210
12	Cl	H	Me	Piperid	211-212
13	Cl	3-NO ₂	Me	NMe ₂	260-261,5
14	Cl	2-Cl	Me	NMe ₂	244-245
15	Cl	4-Cl	Me	NMe ₂	282-283
16	Cl	3-Me	Me	NMe ₂	233,5-234,5
17	Cl	3-F	Me	NMe ₂	208-209
18	Cl	3,5-(Cl) ₂	Me	Pyrrolid	222-224
19	Cl	3,5-(Cl) ₂	Me	Morph	243-244

[0055] Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden pharmakologischen Untersuchungen unterworfen, die ihr Interesse als Substanzen mit therapeutischer Wirkung verdeutlicht haben.

Untersuchung der Bindung [³H]Ro5-4864 an periphere Benzodiazepin-Stellen (p).

[0056] Es wurde die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen für die Stellen p (Stelle der Bindung vom peripheren Typ für Benzodiazepin) bestimmt.

[0057] Die Rezeptorenstellen p können selektiv in den Membranen der Nieren von Ratten markiert werden, die in Gegenwart von [³H]Ro5-4864 inkubiert werden. Die Verbindungen sind Gegenstand einer in vitro-Untersuchung zur Bestimmung ihrer Affinität für diese Rezeptoren. Die verwendeten Tiere sind männliche Sprague Dawley-Ratten (Iffa Credo) mit einem Gewicht von 180 bis 300 g. Nach der Enthauptung entnimmt man die Niere und homogenisiert das Gewebe bei 4°C mit Hilfe einer Homogenisiereinrichtung PolytronTM während 2 Minuten bei 6/10 der Maximalgeschwindigkeit in 35 Volumen eines Na₂HPO₄-Phosphatpuffers 50 mM mit einem mit Na₂HPO₄ auf 7,5 eingestellten pH-Wert. Man filtriert das Membranhomogenisat über Gaze und verdünnt es um den Faktor 10 mit dem Puffer.

[0058] Die [³H]Ro5-4864 (spezifische Aktivität: 70–90 Ci/mMol; New England Nuclear) mit einer Konzentration von 0,5 nM wird in Gegenwart von 100 µl des Membranhomogenisats in einem Endvolumen von 1 ml des Puffers, der die zu untersuchende Verbindung enthält, inkubiert.

[0059] Nach einer Inkubationszeit von 3 Stunden bei 0°C gewinnt man die Membranen durch Filtration über Whatman GF/BTM-Filter, welche man 2-mal mit 4,5 ml des kalten Inkubationspuffers (0°C) wäscht. Man mißt die durch das Filter zurückgehaltene Radioaktivität flüssig-szintigraphisch.

[0060] Für jede Konzentration der untersuchten Verbindung bestimmt man den Prozentsatz der Inhibierung der Bindung von [³H]Ro5-4864 und dann die Konzentration CI₅₀, das heißt die Konzentration, die die spezifische Bindung um 50% inhibiert. Die CI₅₀-Werte der aktivsten Verbindungen erstrecken sich von 0,2 nM bis 5 nM.

Untersuchung der neurotrophen Wirkung

[0061] Die neurotrophe Wirkung wird an der Ratte bei dem Test der Regenerierung des verletzten Gesichtsnerves bestimmt durch Messung der Funktions- rückgewinnung des Augenlidreflexes gemäß einer Modifizierung der Methode von K. Kujawa et al., Experimental Neurology (1989) 105 80.85.

[0062] (0025) Die Verletzung des Gesichtsnerves durch lokales Einfrieren führt zu einer Degeneration des distalen Teils des Gesichtsnervs und zu einem Verlust der Funktion des Blinzeln des Lides.

[0063] Die zu untersuchenden Produkte werden auf intraperitonealem oder oralem Wege 2-mal täglich mit einem Abstand von 6 bis 8 Stunden alle Tage während 10 Tagen (Untersuchungsdauer) verabreicht. Die erste Behandlung erfolgt 30 Minuten vor der Verletzung.

Beobachtung der Tiere

[0064] Man beobachtet die Wiederherstellung der Lidfunktion bei den verletzten Tieren an sämtlichen Tagen, einmal am Morgen des Tages 0 bis zu dem Tag 5 und 2-mal (am Morgen und am Abend mit einem Zeitunterschied von 6 bis 8 Stunden) an den Tagen 8 bis 10 vor der jeweiligen Behandlung, unter Anwendung eines theoretischen Bewertungsmaßstabes, der sich von 0. bis 4 erstreckt.

[0065] Bewertungsziffer 0: Auge geöffnet, Bewertungsziffer 1: Auge geschlossen mit dem Ausmaß weniger als die Hälfte des Auges; Bewertungsziffer 2: Ausmaß des Schließens des Auges zwischen 1/2 und 3/4; Bewertungsziffer 3: Ausmaß des Schließens mehr als 3/4; Bewertungsziffer 4: Auge vollständig geschlossen. Die Ergebnisse sind als Verhältnis der AUC-Ratte ("area under the curve") der behandelten Gruppe zu dem in der Kontrollgruppe angegeben.

[0066] Die AUC-Verhältnisse der aktivsten Verbindungen liegen zwischen 1,10 und 1,20.

Diese Verbindungen erhöhen somit die Wiederherstellung des Augenlidreflexes nach der Verletzung des Gesichtsnerves um 10 bis 20%.

[0067] Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) die Nervenregenerierung begünstigen.

[0068] Sie können daher verwendet werden für die Herstellung von Arzneimitteln, die für die Vorbeugung und Behandlung von peripheren Neuropathien unterschiedlicher Art eingesetzt werden können, wie traumatische oder ischämische Neuropathien, infektiöse, alkoholische, medikamentöse und genetische Neuropathien sowie motoneurale Affekte, wie spinale Amyotrophien und laterale amyotrophe Sklerose. Die Arzneimittel finden weiterhin Anwendung bei der Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen des Zentralnervensystems entweder vom akuten Typ, wie Cerebralgefäßvorfällen, Schlaganfällen und Schädel- und Rückenmarkstraumata, oder chronischen Typs, wie Autoimmunerkrankungen (Plattensklerose), der Alzheimerschen Krankheit, der Parkinsonschen Krankheit und jeglicher anderer Krankheit, bei der die Verabreichung von neurotrophen Faktoren, einen therapeutischen Effekt verspricht.

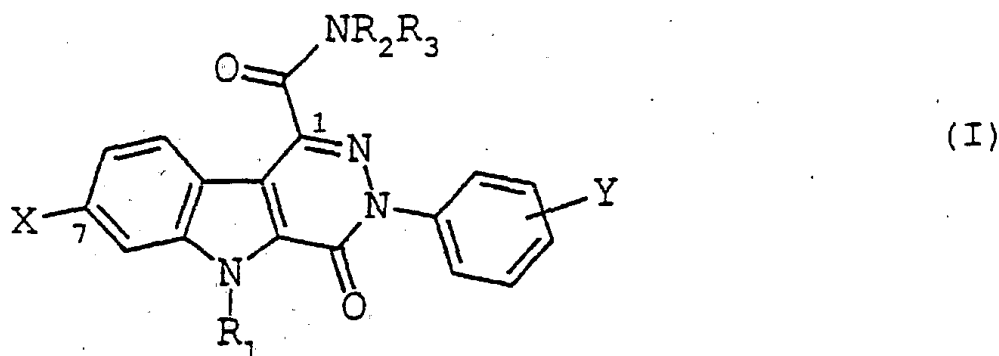
[0069] Andere Untersuchungen, die die Anwesenheit von peripheren Benzodiazepin-Rezeptoren in verschiedenen Organen des Körpers berücksichtigen, haben gezeigt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen auch verwendet werden können als herzscheidende Mittel, als nierenschützende Mittel, als Mittel zur Behandlung von Tumoren und Krebsen sowie als Mittel zur Behandlung von Hautstress.

[0070] Hierzu können Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in jeglicher galenischer Form verwendet wer-

den, allein oder in Kombination mit anderen neurotrophen, nervenschützenden oder immunomodulierenden Wirkstoffen und mit geeigneten Trägermaterialien für die Verabreichung auf enteralem oder parenteralem Wege, beispielsweise in , Form von Tabletten, Dragees, Gelkapseln, Kapseln, trinkbaren oder injizierbaren Lösungen oder Suspensionen, wie Sirup oder Ampullen, Hautpflastern, Suppositorien etc., die derart dosiert sind, daß sie eine tägliche Verabreichung von 1 bis 1000 mg der Wirksubstanz ermöglichen.

Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel (I)



in der

X ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom,

Y ein oder mehrere Atome oder Gruppen ausgewählt aus Wasserstoff, Halogenen, Methyl-, Methoxy- und Nitrogruppen, R₁ eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe,

R₂ und R₃ jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe bedeuten oder R₂ und R₃ zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom eine Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Morpholinylgruppe bilden.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X ein Halogenatom, Y ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom, R₁ eine Methylgruppe, R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, R₃ eine Methylgruppe oder R₂ und R₃ gemeinsam mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen Pyrrolidinylring bedeuten.

3. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß es aus einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 und 2 besteht.

4. Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 und 2 in Kombination mit einem Trägermaterial enthält.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen