



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

236894
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 471/04

- (22) Přihlášeno 27 09 83
(21) (PV 7048-83)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 28 09 82
(P 32 35 795.8)
Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 17 09 84
(45) Vydáno 15 04 87

- (72)
Autor vynálezu EBERLEIN WOLFGANG dr., BREUER GERHARD, BIBERACH (NSR)
(73)
Majitel patentu DR. KARL THOMAE, GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG,
BIBERACH AN DER RISS (NSR)

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

1

Předložený vynález se týká nového způsobu výroby 5,11-dihydro-11-[(4-methyl-1-piperazinyl)acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onu (Pirenzepinu) popřípadě jeho solí s anorganickými nebo organickými kyselinami. Tato sloučenina nabyla na základě svého vynikajícího antikonvulsivního účinku značný terapeutický význam.

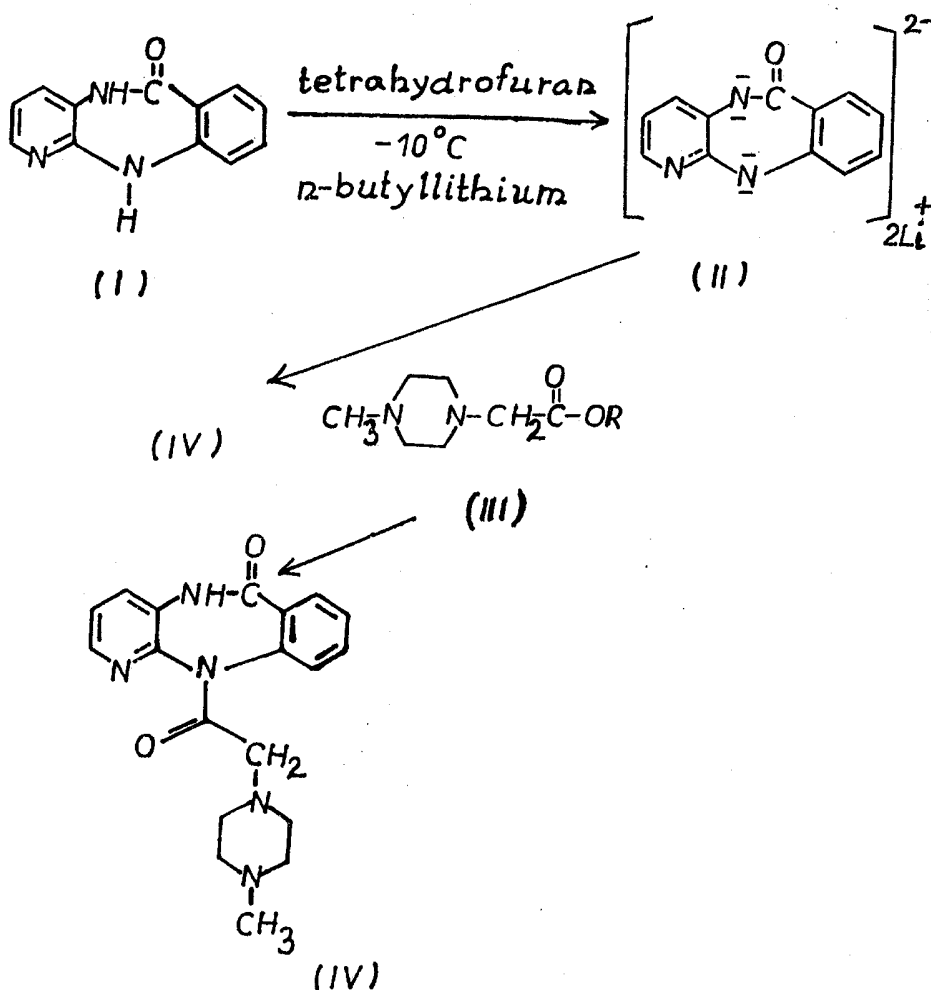
Výroba Pirenzepinu se popisuje v německém patentním spisu 1 795 183 jako dvou-
stupňový postup za použití 5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onu jako výchozí látky. Výchozí látka se přitom převede nejdříve působením halogenacetylhalogenidu na meziprodukt, tj. na 11-halogenacetyl-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on a poté se tento

2

meziprodukt nechá reagovat s N-methylpiperazinem za vzniku konečného produktu.

Bylo již opakovaně zkoušeno zavést postranní řetězec v jediném stupni (srovnej např. EP-A-0 022 144 nebo D-A-31 09 769), avšak postupy zde uváděné jsou pro praxi naprosto neproveditelné.

Nyní bylo zjištěno, že Pirenzepin je možno získat v dobrých výtěžcích jednoduchým způsobem v jedноступňové reakci z 5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onu vzorce I, jestliže se nejprve tato látka převede na di-lithnou sůl vzorce II a ta se poté nechá reagovat s esterem (4-methyl-1-piperazinyl)octové kyseliny vzorce III za vzniku Pirenzepinu vzorce IV podle následujícího reakčního schématu:



V esteru [4-methyl-1-piperazinyl]octové kyseliny obecného vzorce III znamená symbol R alkylový zbytek s 1 až 10 atomy uhlíku, výhodně s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylový zbytek nebo aralkylový zbytek. Jako aralkylový zbytek přichází výhodně v úvahu fenylmethylový zbytek, fenylethylový zbytek nebo fenylpropylový zbytek a jako arylový zbytek přichází výhodně v úvahu fenylový zbytek.

Převedení 5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-onu vzorce I na lithnou sůl vzorce II se provádí působením alkylolithia, zejména však působením n-butyllithia, n-butyllithia v přítomnosti tetramethylethyldiaminu, terc.butyllithia, lithiumdiisopropylamidu nebo lithiumdicyklohexylamidu nebo působením aryllithia, například fenyllithia. Převedení na lithnou sůl a další reakce za vzniku Pirenzepinu se provádí v organickém rozpouštědle při teplotách mezi -60 a 0°C , výhodně však při -10 stup. C. Jako organická rozpouštědla slouží taková, která jsou upotřebitelná pro reakce s alkylolithiem nebo s aryllithiem. Zvláště výhodné je použití tetrahydrofuranu nebo etherů, jako diethyletheru, alifatických uhlíkovodíků, jako hexanu nebo jejich směsí,

popřípadě také v přítomnosti hexamethylamidu fosforečné kyseliny jako pomocného rozpouštědla. Krátký čas po ukončení přidavku alkylolithia nebo aryllithia přidá se stechiometrické množství nebo mírný nadbytek esteru [4-methyl-1-piperazinyl]octové kyseliny obecného vzorce III a reakční směs se nechá reagovat pomalu k dokončení reakce, například během 2 hodin, přičemž teplota pozvolna vystoupí na teplotu místnosti. Vzniklý Pirenzepin vzorce IV se izoluje z reakční směsi obvyklými metodami a získá se volná sloučenina, která se potom popřípadě převede na své soli.

Průběh reakce sloučeniny vzorce I s alkylolithiem nebo s aryllithiem na lithný meziprodukt vzorce II nebylo možno předpokládat, vzhledem k tomu, že je známo, že reakce pyridinů a kondenzovaných pyridinů s organokovovými sloučeninami vede výhodně k alkylsubstituovaným derivátům pyridinu (srov. H. W. Schwend a H. R. Rodriguez, Heteroatom-Facilitated Lithiations, Organic Reactions, 26, 27 /1979/).

Vynález blíže objasňují následující příklady, které však jeho rozsah v žádném případě neomezuji.

Příklad 1

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

K suspenzi 21 g (0,1 mol) 5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onu ve 400 ml tetrahydrofuranu se za míchání při teplotě -10°C pomalu přikape 1,5 M roztok n-butyllithia v hexanu. Po ukončení přidavku se směs dále míchá 30 minut při teplotě -10°C . Potom se přikape roztok 20,4 g (0,11 mol) ethylesteru (4-methyl-1-piperazinyl)octové kyseliny ve 100 ml absolutního tetrahydrofuranu. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a potom se dále míchá ještě 2 hodiny. Potom se reakční směs zředí ethylacetátem a přidá se 250 ml 10% chlorovodíkové kyseliny. Vzniklá sraženina se odfiltruje. Po oddělení organické fáze se vodná fáze zalikalizuje přidáním pevného uhlíčitánu draselného a několikrát se extrahuje chloroformem. Chloroformový extrakt se zfiltruje přes aktivní uhlí a filtrát se odpaří k suchu na rotační odparce. Surový produkt se čistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methanolu v objemovém poměru 9 : 1 jako elučního činidla. Získá se 21,1 g (60 % teorie) bezbarvého produktu, který po překrystalování z methanolu taje při 222 až 225 $^{\circ}\text{C}$ a podle chromatogramu na tenké vrstvě, IČ spektra a NMR spektra je naprosto shodný se sloučeninou popsanou v německém patentním spisu 1 795 183, příklad 7.

Příklad 2

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

Suspenze 21 g (0,1 mol) 5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onu ve 400 ml tetrahydrofuranu se ochladí pod atmosférou dusíku na -60°C a potom se přikape do roztoku 200 ml lithiumpyridinu, který byl rovněž ochlazen na -60°C a který byl připraven z 20,2 g diisopropylaminu a 153,8 ml 1,3 M roztoku n-butyllithia v hexanu, a 50 ml hexamethylamidu fosforečné kyseliny. Po 30 minutách míchání při stejné teplotě se přikape roztok 24,7 g (0,10 mol) benzylesteru (4-methyl-1-piperazinyl)octové kyseliny ve 100 mililitrech tetrahydrofuranu. V míchání se pokračuje ještě 2 hodiny a teplota se nechá vystoupit na teplotu místnosti. Zpracování reakční směsi se provádí analogickou metodou jako je popsána v příkladu 1. Čištění surového produktu se provádí chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methanolu v objemovém poměru 3 : 1. Vzniklý bezbarvý produkt je podle chromatogramu na tenké vrstvě, IČ spekt-

ra a NMR spektra zcela shodný se sloučeninou popsanou v příkladu 1.

Výtěžek: 21,8 g (62 % teorie).

Příklad 3

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

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1 se za použití 17,2 g (0,10 mol) methylesteru 4-methyl-1-piperazinylacetové kyseliny získá 20,2 g (57 % teorie) žádané sloučeniny.

Srovnatelné výsledky se dosáhnou za použití n-propylesteru nebo 2-fenylethylesteru (4-methyl-1-piperazinyl)octové kyseliny.

Příklad 4

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

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1 se nechá reagovat 21 g (0,1 mol) 5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onu s 36 g (0,15 mol) hexylesteru (4-methyl-1-piperazinyl)octové kyseliny. Po čištění chromatografií na sloupci silikagelu se získá 11,9 g (34,7 % teorie) bezbarvého produktu, který po překrystalování z methanolu taje při 222 až 224 $^{\circ}\text{C}$ a podle spektroskopických dat je zcela shodný se sloučeninou popsanou v příkladu 1.

Příklad 5

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

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1 se nechá reagovat 21 g (0,1 mol) 5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onu s 41,4 g (0,15 mol) 3-fenylpropylesteru (4-methyl-1-piperazinyl)octové kyseliny. Po chromatografickém čištění na sloupci silikagelu se získá 14,5 g (41,4 % teorie) bezbarvého produktu, který po překrystalování z methanolu taje při 222 až 225 $^{\circ}\text{C}$ a podle spektroskopických dat je zcela shodný se sloučeninou popsanou v příkladu 1.

Příklad 6

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

K suspenzi 21 g (0,1 mol) 5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onu ve 400 ml tetrahydrofuranu se za mí-

chání při teplotě -10°C pomalu přikape 150 ml asi 2 M roztoku fenyllithia ve směsi benzenu a etheru (75 : 25). Po ukončení přidavku se směs dále míchá 30 minut při teplotě -10°C . Potom se přikape roztok 20,4 g (0,11 mol) ethylesteru (4-methyl-1-piperazinyl)octové kyseliny ve 100 ml absolutního tetrahydrofuranu. Reakční směs se nechá zahřát na teplotu místnosti a potom se dále míchá ještě 2 hodiny. Zpracování se provádí analogicky jako v příkladu 1. Získá se 11,3 g (32,2 % teorie) bezbarvého produktu, který je podle spektro-

skopických dat zcela shodný se sloučeninou získanou podle příkladu 1.

Příklad 7

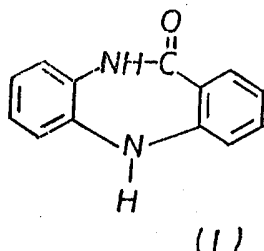
Výhodně se místo tetrahydrofuranu dají při postupu podle příkladu 1 použít také další organická rozpouštědla popřípadě směsi rozpouštědel, které jsou vhodné pro reakci s alkyllithiem nebo s aryllithiem.

Některé příklady jsou uvedeny v následující tabulce (platí hmotnostní údaje uvedené v příkladu 1):

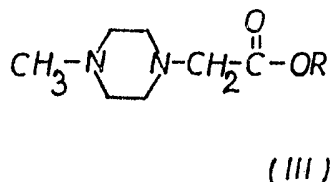
rozpouštědlo	(g)	výtěžek (% teorie)
glykoldimethylether směs dioxanu	15,8	44
a glykoldimethyletheru (1 : 1) směs hexanu	9,7	27
a tetramethylethylendiaminu (2 : 1)	5,8	16

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 5,11-dihydro-11-[(4-methyl-1-piperazinyl)acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onu a jeho soli s anorganickými nebo organickými kyselinami, vyznačující se tím, že se 5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on vzorce I



nechá reagovat v organickém rozpouštědle nejdříve s alespoň dvěma ekvivalenty alkyllithia nebo aryllithia při teplotách mezi -60 a 0°C a poté s esterem (4-methyl-1-piperazinyl)octové kyseliny obecného vzorce III



v němž

R znamená alkylovou skupinu, aryllovou skupinu nebo aralkylovou skupinu, a žádaná sloučenina se izoluje a popřípadě se převede na své soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě -10°C a nižší.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se jako alkyllithium nebo aryllithium používá n-butyllithium, popřípadě v přítomnosti tetramethylethylendiaminu, terc.butyllithium, lithiumpdiisopropylamid, lithiumdicyklohexylamid nebo fenyllithium a jako rozpouštědel se používá etherů, jako diethyletheru, tetrahydrofuranu, alifatických uhlovodíků, jako hexanu, směsí těchto rozpouštědel a popřípadě hexamethylamidu fosforečné kyseliny, jako pomocného rozpouštědla.

4. Způsob podle bodů 1, 2 a 3, vyznačující se tím, že se jako esterů používá sloučenin obecného vzorce III, v němž R znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylmethylovou skupinu, fenylethylovou skupinu nebo fenylpropylovou skupinu.