ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA
(19)

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

229098
(11) (B1)

(51) Int. Cl.[3]
C 07 D 487/04

(22) Přihlášeno 06 04 83
(21) (PV 2435-83)

(40) Zveřejněno 15 09 83

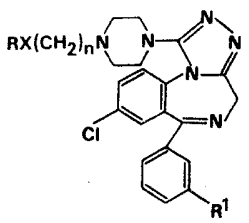
(45) Vydáno 15 04 86

(75)
Autor vynálezu

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

(54) Deriváty 6-aryl-8-chlor-1-piperazino-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepinu

Vynález se týká derivátů 6-aryl-8-chlor-1-piperazino-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepinu obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R značí methyl, ethyl nebo fenyl, R^1 je atom vodíku nebo atom chloru, X značí atom kyslíku nebo atom síry a n je 2 nebo 3, a jejich solí s farmaceuticky nezávadnými organickými kyselinami.

Látky vzorce I podle vynálezu se vyznačují vysokou centrálně tlumivou a protikřečovou účinností při nízké toxicitě a podle jejich farmakologického profilu je lze označit jako psychotropní a neurotropní farmaka použitelná v therapii neuróz, anxiosity, stavu neklidu, epilepsie a nespavosti. Byly farmakologicky testovány na myších z hlediska akutní toxicity při orálním podání (dále jsou uvedeny obvyklé hodnoty LD_{50}), dále z hlediska inkoordinačního působení v testu rotující tyčky rovněž při orálním podání (uvedeny střední účinné dávky ED_{50} vyvolávající ataxii), z hlediska centrálně tlumivého působení při hodnocení spontánní motility paprskovou metodou (střední účinné dávky D_{50} p. o. vyvolávající snížení lokomotorické aktivity na 50 % kontrolní hodnoty), a z hlediska

protikřečového působení jednak vůči pentetrazolu (uvedeny signifikantně účinné dávky p. o. antagonizující pentetrazolové křeče) a dále vůči křečovému působení elektrošoku (střední ochranné dávky PD_{50} p. o. snižující výskyt křečí na 50 % ve srovnání s kontrolní skupinou). Všechny dávky jsou v mg/kg. Pro srovnání je uvedeno několik dat o preparátu alprazolamu, tj. 1-methyl-6-fenyl-8-chlor-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepinu (Castaněr J., Chatterjee S. S., Drugs of the Future 1, 551, 1976; 2, 26, 1977; 4, 904, 1979), všechna data pro orální podání: akutní toxicita, LD_{50} vyšší než 1 g/kg; ataxie, ED_{50} = 1,0 mg/kg; inhibice lokomotorické aktivity, D_{50} = 0,1 až 0,5 mg/kg; protikřečový účinek vůči pentetrazolu, ED = = 0,5 až 1,0 mg/kg. Nyní data o několika typických látkách vzorce I podle vynálezu (testovány ve formě solí vesměs při orálním podání, avšak uvedená data jsou přepočty na báze):

1-/4-(2-methoxyethyl)piperazino/-6-fenyl-8-chlor-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin: akutní toxicita, LD_{50} vyšší než 1 g/kg; ataxie, ED_{50} = 7,1 mg/kg; protikřečový účinek vůči pentetrazolu, ED = 1,0 mg/kg; protikřečový účinek vůči elektrošoku, PD_{50} = = 0,97 mg/kg.

1-/4-(2-methoxyethyl)piperazino/-6-(2-chlorfenyl)-8-chlor-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin: akutní toxicita, LD_{50} = 390 mg/kg; ataxie, ED_{50} = 0,32 mg/kg; inhibice lokomotorické aktivity, D_{50} = 0,1 mg/kg; protikřečový účinek vůči pentetrazolu, ED = 0,07 mg/kg. Toto je nejúčinnější látka z celé sestavy.

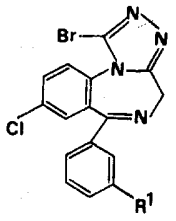
1-/4-(3-methoxypropyl)piperazino/-6-(2-chlorfenyl)-8-chlor-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin: akutní toxicita, LD_{50} vyšší než 500 mg/kg; ataxie, ED_{50} = 0,19 mg/kg; protikřečový účinek vůči elektrošoku, PD_{50} = 0,21 mg/kg.

1-/4-(2-ethoxyethyl)piperazino/-6-(2-chlorfenyl)-8-chlor-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin: akutní toxicita, LD_{50} vyšší než 500 mg/kg; ataxie, ED_{50} = 0,26 mg/kg; protikřečový účinek vůči elektrošoku, PD_{50} = 0,4 mg/kg.

1-/4-(2-methylthioethyl)piperazino/-6-(2-chlorfenyl)-8-chlor-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin: akutní toxicita, LD_{50} vyšší než 500 mg/kg; ataxie, ED_{50} = 0,29 mg/kg; protikřečový účinek vůči elektrošoku , PD_{50} = 0,32 mg/kg.

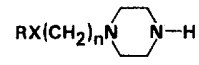
1-/4-(2-fenoxyethyl)piperazino/-6-(2-chlorfenyl)-8-chlor-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin: ataxie, ED_{50} vyšší než 1,0 mg/kg; inhibice lokomotorické aktivity, D_{50} = 1,0 mg/kg; protikřečový účinek vůči elektrošoku, PD_{50} = 0,54 mg/kg.

Látky vzorce I podle vynálezu jsou synteticky přístupné zejména dvěma metodami. V prvé řadě je lze získat substituční reakcí 1-brom-6-aryl-8-chlor-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepinů obecného vzorce II,



(II)

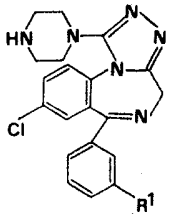
ve kterém R^1 značí totéž jako ve vzorci I s monosubstituovanými piperaziny obecného vzorce III,



(III)

ve kterém R, X a n značí totéž jako ve vzorci I. Tyto reakce se provedou zahříváním bromderivátů vzorce II s nejméně 100% přebytkem piperazinových derivátů vzorce III na 150 až 160 °C a separací surových produktů chromatografií na oxidu hlinitém nebo na silikagelu. Oba bromderiváty vzorce II jsou známé a rovněž většina piperazinových derivátů vzorce III je známá (citace na literaturu jsou uvedeny v příkladech). Pokud jsou látky vzorce III nové, je jejich příprava popsána v příkladech.

Druhý způsob přípravy látek vzorce I podle vynálezu spočívá v alkylaci 1-piperazino-6-aryl-8-chlor-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepinů obecného vzorce IV,



(IV)

ve kterém R^1 značí totéž jako ve vzorci I, substituovanými alkylbromidy obecného vzorce V,

$$R\text{-}X\text{-}(CH_2)_nBr \qquad (V)$$

ve kterém R, X a n značí opět totéž jako ve vzorci I. Tyto alkylační reakce se provedou ve vroucím chloroformu za přítomnosti uhličitanu draselného. Také v tomto případě je chromatografie na silikagelu nejjednodušší izolační metodou pro čisté produkty. Z výchozích látek vzorce IV je jedna nová a její příprava je popsána v příkladu. Substituované alkylbromidy vzorce V jsou známé a citace jsou uvedeny v příkladech.

Identita všech nových látek, a to jak konečných produktů, tak i meziproduktů, byla zajištěna jednak analyticky, jednak spektrálními metodami. Soli, které jsou rovněž předmětem tohoto vynálezu, byly připraveny neutralizací bází farmaceuticky nezávadnými organickými kyselinami, ve většině případů kyselinou fumarovou, avšak též kyselinou oxalovou a(+)-vinnou. Následující příklady slouží k ilustraci vynálezu aniž by jej omezovaly.

P ř í k l a d 1

1-/4-(2-methoxyethyl)piperazino/-6-fenyl-8-chlor-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin

Směs 2,8 g 1-brom-6-fenyl-8-chlor-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepinu (Meguro K., Kuwada Y., Chem. Pharm. Bull. 21, 2 375, 1973) a 5,0 g 1-(2-methoxyethyl)piperazinu (Barrett P. A. a spol. J. Chem. Soc. 1961, 2 404; Tkaczyński T., Acta Polon. Pharm. 23, 355, 1966) se míchá a zahřívá 1 h v dusíkové atmosféře na 150 až 160 °C. Po ochlazení se nalije do roztoku 1 g hydrogenuhličitanu sodného v 50 ml vody a extrahuje se dichlormethanem. Třepáním s přebytkem 5% kyseliny chlorovodíkové se báze převede do vodného roztoku, uvolní se z něho vodným amoniakem a izoluje se extrakcí dichlormethanem. Extrakt se vysuší uhličitanem draselným, odpaří se za sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje na sloupci 150 g neutrálního oxidu hlinitého (aktivita II). První frakce (eluce směsí benzenu a chloroformu) se odhodí. Elucí chloroformem se získá 3,2 g téměř homogenního žádaného produktu, který se překrystaluje z ethanolu. Získá se 2,1 g (64 %) čisté žádané látky tající při 195 až 196 °C. Neutralizací kyselinou fumarovou ve vodném ethanolu se získá difumarát tající při 144 až 146 °C (vodný ethanol).

P ř í k l a d 2

1-/4-(2-methoxyethyl)piperazino/-6-(2-chlorfenyl)-8-chlor-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin

Směs 6,12 g 1-brom-6-(2-chlorfenyl)-8-chlor-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepinu (Hester J. B. jr., Von Voigtlander P., J. Med. Chem. 22, 1 390, 1979) a 10,75 g 1-(2-methoxyethyl)piperazinu (citováno v příkladu 1) se zpracuje podobně jako v příkladu 1. Získaný surový produkt (7,5 g) se chromatografuje na sloupci 250 g neutrálního oxidu hlinitého (aktivita II). Elucí směsí benzenu a chloroformu se regeneruje 2,6 g výchozího bromderivátu. Pokračuje se potom elucí chloroformem, kterou se získá 3,95 g (97 % na konverzi) surové žádané látky, která se přečistí krystalizací z ethanolu, t. t. 192 až 194 °C. Neutralizací kyselinou fumarovou v ethanolu poskytuje difumarát, který taje za rozkladu při 231 až 234 °C.

P ř í k l a d 3

1-/4-(3-methoxypropyl)piperazino/-6-(2-chlorfenyl)-8-chlor-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin

Směs 6,1 g 1-brom-6-(2-chlorfenyl)-8-chlor-4H-s-triazolo(4,3-a)- 1,4-benzodiazepinu (citováno v příkladu 2) a 11,9 g 1-(3-methoxypropyl)piperazinu se míchá a zahřívá v dusíkové atmosféře 2 h na 165 °C. Po ochlazení se zředí 100 ml dichlormethanu, roztok se promyje vodou a báze se extrahují 75 ml 5% kyseliny chlorovodíkové. Získaný vodný roztok se zalkalizuje vodným amoniakem a báze se izolují extrakcí chloroformem. Zpracováním extraktu se získá 6,8 g surového produktu, který se chromatografuje na sloupci 250 g silikagelu (Merck 60). Při eluci chloroformem obsahujícím 2 % methanolu se prvních 0,5 g eluátu odhodí a ptom se získá 4,6 g (79 %) téměř homogenní žádané látky. Tato se přečistí krystalizací z ethanolu a získá se jako hemihydrát tající při 173 až 175 °C. Neutralizací kyselinou fumarovou v ethanolu se získá krystalický difumarát tající při 159 až 161 °C.

Potřebný výchozí 1-(3-methoxypropyl)piperazin nebyl zatím v literatuře popsán a lze jej připravit tímto postupem:

Směs 110 g 1-ethoxykarbonylpiperazinu, 96,1 g uhličitanu draselného, 400 ml dioxanu a 106,4 g 3-methoxypropylbromidu (Smith L. I., Sprung J. A., J. Amer. Chem. Sc. 65, 1 276, 1943) se míchá 5,5 h při 90 °C. Po stání přes noc se anorganické soli odfiltrují a promyjí dioxanem. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se zalkalizuje vodným amoniakem a extrahuje dichlormethanem. Extrakt se vysuší uhličitanem draselným a zbytek se destiluje. Získá se 118,5 g (74 %) surového 1-ethoxykarbonyl-4-(3-methoxypropyl)piperazinu s t. v. 99 až 111 °C/27 Pa. Redestilací lze získat zcela čistou látku, t. v. 104 °C/20 Pa. K charakterizaci látky je vhodný hydrochlorid, který krystaluje ze směsi chloroformu a etheru a taje při 144,5 až 145 °C.

Směs 124,5 g předešlé látky, 152 g hydroxidu draselného a 150 ml ethanolu se míchá a vaří 4 h pod zpětným chladičem (lázeň o teplotě 110 °C). Po částečném ochlazení se zředí 350 ml teplé vody, ethanol se odpaří a chladný zbytek se extrahuje chloroformem. Zpracováním extraktu se získá 66,8 g (78 %) 1-(3-methoxypropyl)piperazinu vroucího při 94 až 98 °C/1,6 kPa. Vzorek analyticky čisté látky měl t. v. 95 až 96 °C/1,6 kPa. Pro charakterizaci látky je vhodný krystalický dihydrochlorid, který krystaluje ze směsi acetonu a ethanolu a taje při 210 až 212 °C.

P ř í k l a d 4

1-/4-(2-ethoxyethyl)piperazino/-6-(2-chlorfenyl)-8-chlor-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin

Směs 6,1 g 1-brom-6-(2-chlorfenyl)-8-chlor-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepinu (citováno v příkladu 2) a 11,9 g 1-(2-ethoxyethyl)piperazinu (Barrett P. A. a spol., J. Chem. Soc. 1961, 2 404; Tkaczyński T., Acta Polon. Pharm. 23, 355, 1966) se zahřívá 2 h na 160 až 165 °C. Po ochlazení se zředí 100 ml dichlormethanu, roztok se promyje 100 ml 5% vodného amoniaku, několikrát vodou, vysuší se uhličitanem draselným a odpaří. Zbytek se chromatografuje na sloupci 280 g silikagelu (Merck 60). Elucí chloroformem obsahujícím 2 % methanolu se získá surová žádaná látka, která se vyčistí krystalizací z ethanolu; 3,5 g (48 %), t. t. 173 až 176 °C. Neutralizací kyselinou fumarovou v ethanolu poskytuje krystalický difumarát tající za rozkladu při 205 °C až 207 °C.

P ř í k l a d 5

1-/4-methylthioethyl)piperazino/-6-(2-chlorfenyl)-8-chlor-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin

Podobně jako v předešlých příkladech se provede reakce 7,0 g 1-brom-6-(2-chlorfenyl)-8-chlor-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepinu (citováno v příkladu 2) s 13,75 g 1-(2-methylthioethyl)piperazinu (Steck E. A., Org. Prep. Proced. Int. 7 (1), 1, 1975; Chem. Abstr. 83, 131 547, 1975) a reakční směs se podobně zpracuje. Chromatografie na 220 g silikagelu poskytne nejdříve 1,3 g méně polární látky a potom 3,9 g (47 %) žádané látky, která krystaluje z ethanolu a taje při 217 až 218 °C. Neutralizací kyselinou (+)-vinnou ve vodném ethanolu poskytuje (+)-tartarát tající při 211 až 213 °C. Podobně neutralizací kyselinou oxalovou ve vodném ethanolu se získá hemihydrát hemioxalátu tající za rozkladu při 231 až 232 °C.

P ř í k l a d 6

1-/4-(2-fenoxyethyl)piperazino/-6-(2-chlorfenyl)-8-chlor-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin

Směs 6,0 g 1-piperazino-6-(2-chlorfenyl)-8-chlor-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepinu, 3,5 g 2-fenoxyethylbromidu (Marvel C. S., Tanenbaum A. L., Org. Syn., Coll. Vol. 1, 435, 1932), 2,5 g uhličitanu draselného a 12 ml chloroformu se míchá a vaří 12,5 h pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře. Po stání přes noc se nalije do 100 ml vody a extrahuje se chloroformem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým, odpaří a zbytek se chromatografuje na sloupci 220 g silikagelu (Silpearl). Chloroformem eluovaná frakce se odhodí a žádaný produkt se získá elucí chloroformem obsahujícím 2 % methanolu; 2,1 g (27 %), t. t. 110 až 115 °C a po ztuhnutí taje znovu při 204 až 206 °C (ethanol). Neutralizací kyselinou fumarovou v ethanolu poskytuje krystalický fumarát tající při 125 až 127 °C.

Použitý výchozí 1-piperazino-6-(2-chlorfenyl)-8-chlor-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin je novou látkou, kterou lze získat např. dále uvedeným postupem:

Směs 8,2 g 1-brom-6-(2-chlorfenyl)-8-chlor-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepinu (citováno v příkladu 2) a 6,9 g bezvodého piperazinu se zahřívá 2 h na 160 až 165 °C, po ochlazení se zředí 100 ml vody a extrahuje dichlormethanem. Extrakt se promyje vodou a silné báze se převedou protřepáním s 5% kyselinou chlorovodíkovou do vodné fáze. Kyselý vodný roztok se zalkalizuje vodným amoniakem, báze se izolují extrakcí dichlormethanem a po obvyklém zpracování extraktu se zbytek chromatografuje na sloupci 300 g neutrálního oxidu hlinitého (aktivita II). Eluce chloroformem poskytne 6,2 g (75 %) homogenního 1-piperazino-6-(2-chlorfenyl)-8-chlor-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepinu, který krystaluje

z cyklohexanu jako solvát 2:1 s cyklohexanem, t. t. 172 až 180 °C a po ztuhnutí znovu 201 až 205 °C.

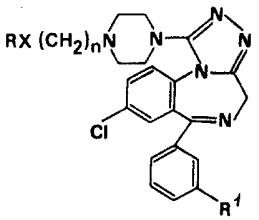
Příklad 7

1-/4-(2-fenylthioethyl)piperazino/-6-(2-chlorfenyl)-8-chlor-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin

Směs 4,9 g 1-piperazino-6-(2-chlorfenyl)-8-chlor-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepinu (viz příkad 6), 3,9 g 2-fenylthioethylbromidu (Scherlin S. M., Jakubowitsch A. I., J. Prakt. Chem. (N. F.) 138, 23, 1933), 2,55 g uhličitanu draselného a 8 ml chloroformu se zpracuje podobně jako v předešlém případě. Surový produkt se chromatografuje na sloupci 200 g silikagelu (Merck 60). Po menším množství méně polární látky, která se eluuje směsí benzenu a chloroformu, se získá 2,6 g (40 %) žádaného produktu elucí chloroformem, který obsahuje 3 % methanolu. Produkt se vyčistí krystalizací ze směsi ethanolu a chloroformu a získá se jako 2:1 solvát s ethanolem, t. t. 124 až 127 °C. Neutralizací kyselinou fumarovou ve vodném ethanolu poskytuje hemihydrát hemifumarátu tající při 110 až 114 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Deriváty 6-aryl-8-chlor-1-piperazino-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepinu obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R značí methyl, ethyl nebo fenyl, R^1 je atom vodíku nebo atom chloru, X značí atom kyslíku nebo atom síry a n je 2 nebo 3, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými organickými kyselinami.