

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207620

(11)

(B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 29 05 78
(21) [PV 8394-79]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 31 05 77
[P 27 24 501.8]
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 15 09 83

(45) Vydáno 15 02 84

(51) Int. Cl.³
C 07 D 471/04
C 07 D 241/04

(72)

Autor vynálezu

SCHMIDT GÜNTHER dr. a LEITOLD MÁTYÁS dr., BIBERACH
(NSR)

(73)

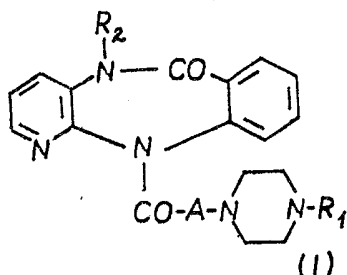
Majitel patentu

Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG,
BIBERACH AN DER RISS (NSR)

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

1

Vynález se týká nových derivátů 5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onu, obecného vzorce I



a jejich fyziologicky snášitelných solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, způsobu výroby těchto látek a farmaceutických prostředků sestávajících z jedné nebo několika shora uvedených sloučenin a obvyklých a/nebo pomocných látek.

Ve shora uvedeném obecném vzorci I

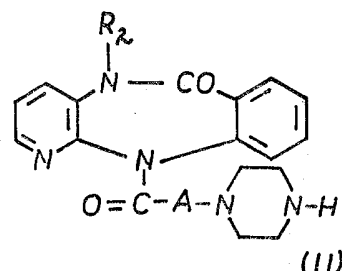
R₁ znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, allylovou skupinu, 2-methylallylovou skupinu, 3-methyl-2-butenylovou skupinu, farnesylovou skupinu, fitylovou skupinu, benzylovou skupinu nebo 2-fenylethylovou skupinu,

R₂ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu a

2

A znamená přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku.

V soulase s vynálezem je možno tyto nové sloučeniny připravit tak, že se 5,11-dihydro-11-[(1-piperaziny)acyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on obecného vzorce II



ve kterém

R₂ a A mají shora uvedený význam, nechá reagovat s halogenidem obecného vzorce III

R₁—Hal

(III),

ve kterém

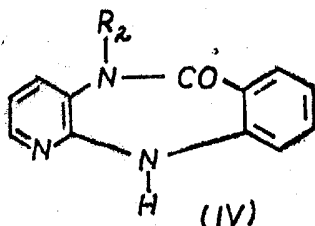
R₁ má shora uvedený význam a

Hal představuje atom halogenu.

Reakce se provádí v indifferntním rozpouštědle, s výhodou v alkoholu, jako ethanolu, n-propanolu nebo isopropanolu, v etheru, jako dioxanu či tetrahydrofuranu, nebo v ketonu, jako acetonu, při zvýšené teplotě, s výhodou za varu reakční směsi. Doporučuje se vázat uvolňující se halogenovodík činidlem vázajícím halogenovodík, například uhličitarem alkalického kovu, hydrogenuhlíčanem alkalického kovu nebo terciárním organickým aminem, jako triethylaminem, pyridinem nebo dimethylaminem.

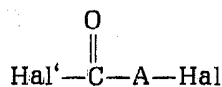
Získané sloučeniny obecného vzorce I je možno reakcí s anorganickými nebo organickými kyselinami o sobě známými metodami převádět na fyziologicky snášitelné soli. Jako vhodné kyseliny se uvádějí například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina vinná, kyselina fumarová, kyselina citrónová, kyselina maleinová, kyselina jantarová nebo kyselina šťavelová.

Výchozí látky obecného vzorce II je možno připravit tak, že se 5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on obecného vzorce IV



ve kterém

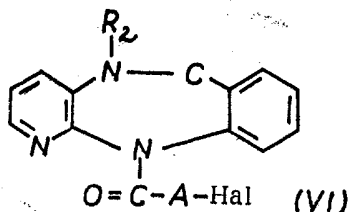
R₂ má shora uvedený význam, nechá reagovat s halogenacylhalogenidem obecného vzorce V



ve kterém

A má shora uvedený význam a

každý ze symbolů Hal a Hal', které mohou být stejné nebo rozdílné, představuje atom halogenu, jako chloru, bromu nebo jodu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI



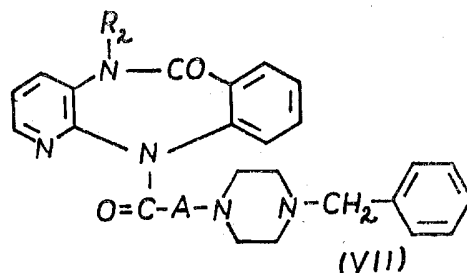
ve kterém

A, R₂ a Hal mají shora uvedený význam.

Reakce se účelně provádí v inertním rozpouštědle, v přítomnosti činidla vázajícího halogenovodík, při zvýšené teplotě, s výhodou za varu reakční směsi. Jako rozpouštědla je možno používat aromatické uhlovodíky, jako například benzen, toluen či xylen, ethery, jako diethylether nebo dipropylether, nebo s výhodou cyklické ethery, jako dioxan. Jako činidla vázající halogenovodík se hodí terciární organické aminy, jako triethylamin, N,N-dimethylanilin a pyridin, nebo také anorganické báze, jako uhličitany alkalických kovů nebo hydrogenuhlíčitany alkalických kovů. Zpracování reakční směsi se provádí obvyklým způsobem a výtěžky se pohybují do 90 % teorie. Vzniklé halogenacylderiváty obecného vzorce VI jsou většinou dobře krystalovatelné látky, které je možno použít k následující reakci i bez dalšího čištění, tedy v surovém stavu.

Sloučeniny obecného vzorce IV jsou známy z literatury (viz například patentní spisy DE č. 1 179 943 a 1 204 680).

Výchozí látky obecného vzorce II se nejúčelněji připravují ze sloučenin obecného vzorce VI reakcí s N-benzylpiperazinem v rozpouštědle, jako v dioxanu, etheru, ethanolu, propanolu nebo benzenu, za varu pod zpětným chladičem. Po odstranění rozpouštědla se získá krystalická sraženina sestávající ze sloučeniny obecného vzorce VII



ve kterém

R₂ má shora uvedený význam.

Tato sloučenina se pak rozpustí v alkoholu, například v methanolu nebo ethanolu, a v přítomnosti paládia na uhlí se hydrogenuje při teplotě 20 až 80 °C, s výhodou 50 °C a za tlaku vodíku od 0,1 do 10 MPa, s výhodou 5 MPa. Z reakční směsi se pak izoluje příslušná sloučenina obecného vzorce II.

Nové sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli mají cenné terapeutické vlastnosti. Zmíněné látky působí zejména jako činidla k inhibici tvorby vředů a k potlačování sekrece.

Níže uvedené sloučeniny byly testovány s ohledem na svoji účinnost co do inhibice tvorby vředů vyvolaných u krys stresem a na svůj spasmolytický účinek, vztaženo na atropin, s přihlédnutím k akutní toxicitě:

- 11-[3-(4-benzyl-1-piperazinyl)propionyl]-
-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-
benzodiazepin-6-on (A);
5,11-dihydro-11-[3-[4-(2-fenylethyl)-1-
-piperazinyl]propionyl]-6H-pyrido-
[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on (B).

Inhibiční účinek na tvorbu stresem vyvolaných vředů u krys se zjišťuje postupem, který popsali K. Takagi a S. Okabe v Jap. Journ. Pharmac. **18**, str. 9 až 18 (1968). Nakrmené krysy samice o tělesné hmotnosti mezi 220 a 260 g se jednotlivě rozmístí do malých drátěných klecí, které se pak na 16 hodin svisle ponoří do vodní lázně o konstantní teplotě 23 °C tak, že krysám vyčnívá nad povrch vody pouze hlava a hrud. Zhruba 5 až 10 minut před začátkem pokusu se zvířatům orálně podá testovaná sloučenina. Každá látka se zkouší na 5 zvířatech. Kontrolní zvířata dostávají stejným způsobem pouze 1 ml 0,9% fyziologického solného roztoku nebo 1 ml 1% roztoku tylozy. Po 18 hodinách se krysy usmrtí vysokou dávkou chlorethylu, jejich žaludek se

vyjme, rozřízne se podél velké křivatury a napne se na korkový kotouč. Vyhodnocení pokusu se provádí postupem, který popsali Marazzi-Uberti a Turba v Med. Exp., **4**, str. 284 až 292 (1961), a Takagi a Okabe ve shora citované práci.

Spasmolytický účinek se stanovuje in vitro na tlustém střevu morčete za použití testu, který popsal R. Magnus v Pflügers Archiv, **102**, str. 123 (1904). K vyvolání křečí slouží acetylcholin, jako srovnávací látka atropinsulfát. Spasticky účinná látka se přidává 1 minutu před přidávkem spasmolytika, doba působení spasmolytika činí 1 minutu. Na pokusných krysách je rovněž možno pozorovat, že vedlejší účinky atropinového typu, jako inhibice sekrece slin, při aplikaci látek A a B zcela chybějí nebo jsou značně nižší.

Akutní toxicita se zjišťuje na lačných bílých myších o tělesné hmotnosti 18 až 20 g po orální aplikaci účinných látek. Doba pozorování činí 14 dnů.

Zjištěné hodnoty jsou shrnuty do následujícího přehledu:

Testovaná látka	Inhibice tvorby vředů (v %) u krys po orálním podání dávky (mg/kg)			Spasmolytický účinek (acetylcholin) vztahený na atropin = 1	DL ₅₀ v mg/kg po orální podání myším
	50	25	12,5		
A	90	68	58	1/43	>3000*)
B	87	56	34	1/700	~1500**)

Legenda:

*) při dávce 300 mg/kg uhynulo z 5 zvířat jedno

**) při dávce 1500 mg/kg uhynula ze 6 zvířat tři

Spasmolytický účinek látek A a B je v porovnání s atropinsulfátem značně slabší, stejně jako vedlejší účinky atropinového typu.

Látky A a B jsou prakticky netoxické.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

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-onu, 1,1 g triethylaminu a 2 g prenylbromidu se v 50 ml n-propanolu 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se odpaří ve vakuu k suchu, odparek se rozmíchá s vodou a nerozpustný podíl se překrystaluje z isopropanolu.

Produkt rezultující ve výtěžku 38 % teorie taje při 199 až 201 °C.

Příklad 2

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

K 3,51 g 5,11-dihydro-11-[3-(1-piperazinyl)propionyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onu a 1,6 g uhlíčitanu sodného ve 100 ml absolutního ethanolu se přidá 2,14 g benzylbromidu, reakční směs se 6 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se za horka odsaje, filtrát se odpaří k suchu a zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu. Eluát se odpaří a odparek se překrystaluje z xylenu.

Produkt rezultující ve výtěžku 42 % teorie taje při 205 až 207 °C.

Chromatografické čištění surových produktů se ve všech příkladech provádí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi chloroformu, methanolu, cyklohexanu a koncentrovaného amoniaku v poměru 68:15:15:2 jako rozpouštědla, popřípadě elučního činidla.

Analogickým způsobem jako v příkladech 1 a 2 se připraví rovněž sloučeniny v příkladech 3 až 9, shrnutých do následující tabulky:

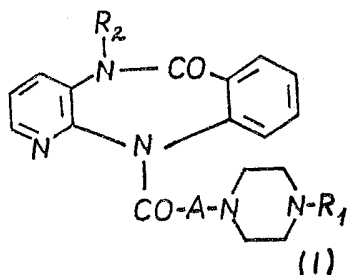
Příklad číslo	R ₁	R ₂	A	Teplota tání (krystalizační rozpouštědlo)	Výtěžek (% teorie)	Příprava podle příkladu č.
3	—CH ₃	H	—CH— CH ₃	223 — 224 °C (ethylacetát)	30	2
4	—CH ₃	H	—(CH ₂) ₂ —	232 — 233 °C (ethylacetát-ethanol) 235 °C (ethanol) 205 — 207 °C (ethanol)	28	2
5	—CH ₂ —CH=CH ₂ CH ₃	H	—(CH ₂) ₂ —		31	2
6	—CH ₂ —C=CH ₂ CH ₃	H	—(CH ₂) ₂ —	210 — 211 °C (ethanol)	35	2
7	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{—CH}_2\text{—CH}=\text{C—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}=\text{C—} \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{H}_3\text{C} \qquad \text{C—CH=CH}_2\text{—CH}_2 \\ \qquad \qquad \\ \text{H}_3\text{C} \qquad \text{H}_3\text{C} \end{array} $	H	—(CH ₂) ₂ —	dihydrochlorid: 207 — 209 °C (abs. ethanol)	36	1
8	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \qquad \text{CH}_3 \\ \qquad \qquad \\ \text{—CH}_2\text{—CH}=\text{C—(CH}_2\text{)}_3\text{—CH—(CH}_2\text{)}_3 \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{H}_3\text{C} \qquad \text{CH—(CH}_2\text{)}_3\text{CH} \\ \qquad \qquad \\ \text{H}_3\text{C} \qquad \text{H}_3\text{C} \\ \text{(fytol)} \\ \text{—CH}_3 \end{array} $	H	—(CH ₂) ₂	dihydrochlorid: 204 — 210 °C (rozklad)	42	1
9		H	—(CH ₂) ₅ —	179 — 181 °C (ethanol) 179 — 181 °C (ethylacetát)	37	2

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli je možno o sobě známým způsobem zpracovávat na obvyklé lékové formy, jako jsou například roztoky, čípky, tablety nebo pro-

středky k přípravě čajů. Jednotková dávka pro dospělé při orální aplikaci činí 5 až 50 mg, s výhodou 10 až 30 mg, denní dávka 20 až 100 mg, s výhodou 30 až 100 mg.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů 5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onu, obecného vzorce I

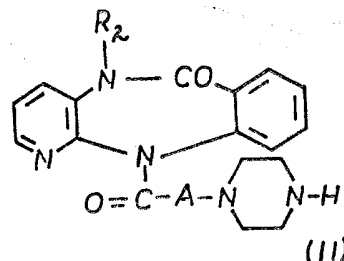


ve kterém

R₁ znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, allylovou skupinu, 2-methylallylovou skupinu, 3-methyl-2-butenylovou skupinu, farnesylovou skupinu, fitylovou skupinu, benzylovou skupinu nebo 2-fenylethylovou skupinu,

R₂ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu a

A znamená přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, a jejich adičních solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, vyznačující se tím, že se 5,11-dihydro-11-[(1-piperazyl)acyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on obecného vzorce II



ve kterém

R₂ a A mají shora uvedený význam, nechá reagovat s halogenidem obecného vzorce III



(III),

ve kterém

R₁ má shora uvedený význam a

Hal představuje atom halogenu, v indifferntním rozpouštědle, načež se popřípadě takto získaná sloučenina obecného vzorce I převede na adiční sůl s anorganickou nebo organickou kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se reakce provádí za varu reakční směsi pod zpětným chladičem a uvolňující se halogenovodík se odstraňuje pomocí činidla vázajícího halogenovodík.

3. Způsob podle bodů 1 a 2 vyznačující se tím, že se jako rozpouštědla použijí alkoholy, ketony, ethery nebo aromatické uhlovodíky a jako činidla vázající halogenovodík uhličitany alkalických kovů, kyselé uhličitany alkalických kovů nebo terciární organické aminy.