

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 01328

(54) 11-(2'-imidazol-1''yl)-acétyl-5,11-dihydro-6H-pyrido [2,3-b] [1,4] benzodiazépin-6-ones, leur procédé de préparation et leur application dans la thérapie de l'ulcère.

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

(22) Date de dépôt..... 23 janvier 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Italie, 24 janvier 1980, n° 19423 A/80.*

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 31 du 31-7-1981.

(71) Déposant : POLI INDUSTRIA CHIMICA SPA, société de droit, résidant en Italie.

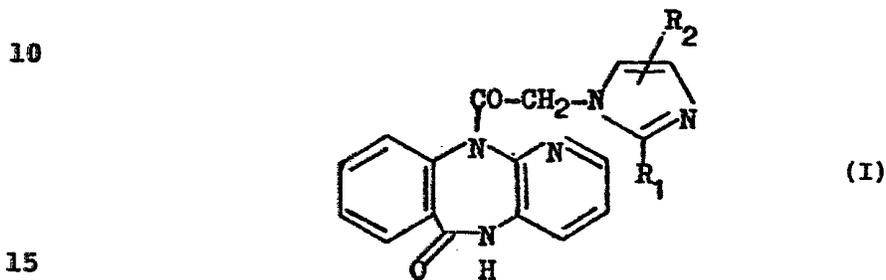
(72) Invention de : Vitomir Šunjić, Mladen Mihalić et Roberto Toso.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Malémont,
42, av. du Président-Wilson, 75116 Paris.

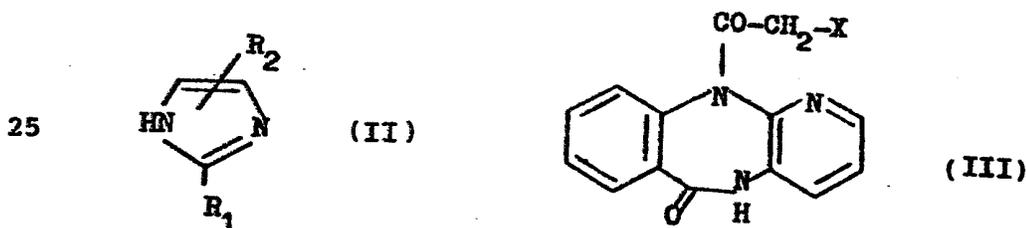
La présente invention concerne de nouvelles 11-(2'-imidazol-1"-yl)-acétyl-5,11-dihydro-6H-pyrido [2,3-b] [1,4] benzodiazépin-6-ones, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

Ces nouveaux composés répondent plus précisément à la formule générale (I) :



dans laquelle R_1 et R_2 représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ayant 4 atomes de carbone au maximum ou un groupe nitro. Le

20 procédé selon l'invention consiste à condenser les composés de formule générale (II) :



dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que celle de la formule I, avec les composés de formule générale

30 III dans laquelle X représente un atome de chlore, un atome de brome ou un groupe p-tosyloxy.

Il est déjà connu que les dérivés N(11) des 5,11-dihydro-6H-pyrido [2,3-b] [1,4] benzodiazépin-6-ones,

35 qui possèdent un groupe hydrophile en position 2' du groupe acétyle, manifestent une activité thérapeutique significative dans la thérapie de l'ulcère (voir, par exemple, S. R. Bähring-Kullmay, Drugs of Today 13,

8 (1977), brevet de la République Fédérale Allemande n°1.795.183).

5 Le composé le plus actif porte le groupement N(4)-
méthyl-N(1)-pipérazino-acétyle lié à la position N(11)
du système hétérocyclique fondamental. Il a été indiqué
(voir W. Fberlein et coll. *Arzneim. Forschung* 27, 356
(1977)) que ce composé possède des caractéristiques
hydrophiles très élevées ($\log P = + 0,10$) et, par consé-
10 quent, une très faible capacité de pénétration dans
les zones corporelles lipoidiques. Cette caractéristique
garantit une concentration élevée dans le tractus gastrique
et une activité ulcérostatique élevée (voir, par exemple,
M. Leitold et coll. *Therapiewoche* 27, 1517 (1977)).

15 On a maintenant trouvé conformément à l'invention,
que les composés de formule générale I possèdent des
caractéristiques physico-chimiques encore plus avanta-
geuses, surtout une distribution plus favorable entre
des milieux lipophiles et des milieux hydrophiles.
20 Certains d'entre eux présentent une activité ulcéro-
statique très élevée dans les expérimentations normalisées
(voir tableau I).

Il est déjà connu que divers imidazoles substitués
possèdent des caractéristiques hydrophiles différentes,
25 qui varient en fonction de la nature des substituants
 R_1 et R_2 , d'une hydrophilie très élevée à une hydrophilie
extrêmement basse (voir par exemple V. Šunjić et coll.,
Die Pharmazie, 27, 31 (1972)).

30 Comme mentionné ci-dessus, on a maintenant trouvé
selon l'invention que les dérivés de formule générale
I possèdent une faculté de répartition plus adaptée
entre la phase lipophile et la phase hydrophile, si
bien que puisqu'ils comportent tous, par ailleurs,
les composants significatifs dotés de propriétés pharmaco-
35 logiques potentielles, ils montrent une activité thérapéu-
tique avantageuse.

Les exemples suivants indiquent les conditions
et les techniques du travail expérimental effectué
dans le cadre de l'invention. Lesdits exemples sont

destinés à illustrer l'invention sans nullement la limiter dans son cadre et son esprit.

EXEMPLE 1

5 5,11-Dihydro-11-imidazol-1'-yl-acétyl-6H-pyrido [2,3-b] [1,4]-benzodiazépin-6-one

On soumet la 5,11-dihydro-11-chloroacétyl-6H-pyrido-
[2,3-b] [1,4]-benzodiazépin-6-one (2,87 g, 10 mmoles)
et l'imidazole (3,40 g, 50,0 mmoles) dans le benzène (120 ml)
10 à un chauffage au reflux pendant 1-5 heures. Après
refroidissement et décantation de la solution, on lave
le résidu résineux avec de l'éther diisopropylique
(3 x 30 ml), puis on le dissout dans du méthanol (25
ml). Après un bref chauffage avec du carbone léger,
15 on filtre le produit et on ajoute de l'eau (100 ml)
au filtrat. Sous l'effet du refroidissement, le produit
brut cristallise et fournit, après recristallisation dans
le mélange méthanol-eau, 2,17 g (64,5 %) de 5,11-dihydro-
11-imidazolacétyl-6H-pyrido-[2,3-b] [1,4]-benzodiazépin-
20 6-one pure, point de fusion 248-250°C (avec perte d'eau
de cristallisation à 120°C-150°C). IR (K Br) : 3530,
1690, 1665, 1595, 1455, 1420, 1350, 1300, 1280, 1275,
1230, 1180, 1075, 960, 915, 810, 770, 750, 725, 660,
605 cm^{-1} . RMN (DMSO- d_6) δ en ppm : 5,05 (dd, 2H),
25 6,9-7,0 (m, 1H), 7,2-7,5 (m, 1H), 7,4-8,1 (m, 7H),
8,3-8,6 (m, 1H), 10,95 (s élargi, 1H) ; UV (MeOH) :
 λ_{max} (ξ) ; 206 (34400) ; 281 (8000), $c = 10^{-5}\text{M}$.
Analyse pour $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2 \times \text{H}_2\text{O}$ (337,33)
calculé : C 60,52 ; H 4,48 ; N 20,76 %
30 trouvé : C 60,19 ; H 4,50 ; N 20,54 %

EXEMPLE 2

5,11-Dihydro-11-(2'-méthylimidazol-1'-yl-acétyl)-6H-pyrido-
[2,3-b] [1,4]-benzodiazépin-6-one

On soumet la 5,11-dihydro-11-chloroacétyl-6H-
35 pyrido-[2,3-b] [1,4]-benzodiazépin-6-one (0,86 g, 3,0
mmoles) et le 2-méthyl-imidazole (0,98 g, 12,0 mmoles) dans
le benzène anhydre (40 ml) à un chauffage au reflux
pendant 1 heure. Après refroidissement et décantation
de la solution, on lave le résidu résineux avec de

l'éther diisopropylique (4 x 20 ml) et on le dissout dans de l'éthanol (25 ml). Après un bref chauffage avec du carbone léger, on le filtre et on évapore le filtrat jusqu'à environ 10 ml. Par addition d'éther et refroidissement, le produit pur cristallise, 0,475 g (47,5 %), p.f. 273-276°C, échantillon analytique : p.f. 278-280°C. IR (K Br) : 3200, 1700, 1665, 1600, 1590, 1450, 1425, 1360, 1310, 1290, 1250, 1230, 1210, 1185, 1150, 1130, 980, 960, 815, 750, 735, 670, 645, 605 cm^{-1} . RMN (DMSO- d_6) : δ en ppm : 2,22 (s, 3H), 4,93 (dd, 2H), 6,76 (s élargi, 1H), 7,04 (s élargi, 1H), 7,3-8,1 (m, 6H), 8,3-8,6 (m, 1H), 11,05 (s élargi, 1H) ; UV (MeOH) λ_{max} (ξ) ; 205 (41200), 282 (8000) ; c = 10^{-5} M.

Analyse pour $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$ (333,34)
calculé : C 64,85 ; H 4,54 ; N 21,01 %
trouvé : C 64,55 ; H 4,67 ; N 20,85 %

EXEMPLE 3

5,11-Dihydro-11-(2'-méthyl-4'-nitroimidazol-1'-yl-acétyl)-6H-pyrido-[2,3-b][1,4]-benzodiazépin-6-one

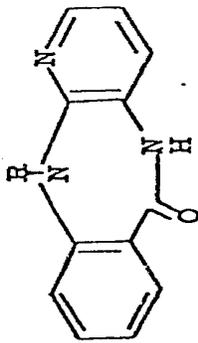
Au 2-méthyl-4(5-nitroimidazole (0,254 g, 2,0 millimoles) dissous dans le méthanol absolu (20,0 ml), on ajoute de l'hydrure de sodium (2,0 millimoles, 0,087 g, sous forme de suspension à 55% dans de l'huile minérale) sous azote à 0°C. Après agitation pendant 30 minutes, on ajoute à la solution jaune résultante, le dérivé 11-(2'-chloroacétyl)6H-pyrido-benzodiazépinique (0,575 g, 2,0 millimoles) dissous dans du DMF (10 ml). Après agitation pendant 18 heures à température ambiante, on sépare le précipité par filtration et on évapore le filtrat jusqu'à environ 2 ml. On ajoute de l'eau (20 ml), on sépare le précipité par filtration et on le recristallise par addition de carbone léger dans le mélange éthanol-eau. Après une seconde cristallisation dans le mélange acétonitrile-étherdiisopropylique, on obtient 0,542 g (70%) de produit pur, p.f. 175°C-177°C. IR (K Br) 3230, 1685, 1655, 1600, 1590, 1545, 1500, 1445, 1330, 1295, 1260, 1235, 1180, 1135, 965, 910, 835,

755, 695, 685 cm^{-1} . RMN (DMSO-d_6): 2,31 (s, 3H), 4,8-5,6 (m, 2H), 7,3-8,1 (m, 6H), 8,3-8,6 (m, 2H), 10,6-11,2 (s élargi, 1H). UV (MeOH) λ max (ξ); 203 (58.000), 284 (15.200), $c=10^{-5}$ M. Analyse pour $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_4$ (378,34)
5 calculé : C 57,14; H 3,73; N 22,21%
trouvé : C 56,91; H 3,62; N 22,49%.

10 Il est à noter par ailleurs que la toxicité des composés de formule (I) est extrêmement basse puisque, chez la souris et le rat, la toxicité ne se fait sentir qu'à partir de doses supérieures à 2g/kg/p.o.

15 Enfin, les composés de formule (I) peuvent notamment être administrés sous forme de compositions pharmaceutiques comprenant un ou plusieurs composés selon l'invention, éventuellement en association avec un véhicule pharmaceutique acceptable. Ces compositions pourront en particulier être administrées soit par voie orale (sous forme de dragées, pilules, etc... à raison de 25 mg à 0,5 g parjour) soit par voie parentérale.

TABLEAU 1 : Activité de quelques dérivés 6H-pyrido-2,3-b[1,4] benzodiazépin-6-one dans l'essai anti-ulcéreux chez le rat



R	Ulçère provoqué par un stress (a)			Ulçère provoqué par la sérotonine (b)				
	Dose mg/kg	N	DE ₅₀ mg/kg	Limite de confiance	Dose mg/kg	N	DF ₅₀ mg/kg	Limite de confiance
	5-15	20	7,8	6,2-9,5	10-40	30	25,6	21,0-32,0
	5-50	20	19,5	12,5-25,0	10,90	30	65,8	12,5-80,0
	10-120	20	61,8	55,5-72,0	10-120	30	Aucune activité	
	10-50	20	25,5	16,0-27,0	20-300	30	Aucune activité	
Métamide	50-160	20	95,5	78,6-101	25-100	30	105,7	95,6-108
Sulfate d'atropine	0,5-1,5	20	0,8	0,7-1,0	0,5-5,0	30	2,6	2,0-3,0

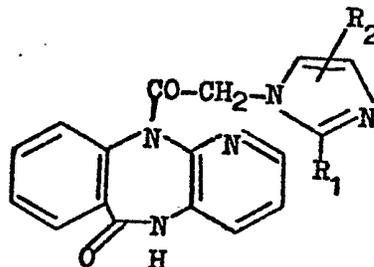
a. Selon W. Ludwig & M. Lipkin, Gastroenterology 56, 895 (1969)

b. Selon M. Leitold et Coll. Therapiewoche, 27, 1532 (1977).

REVENDICATIONS

1.- Nouvelles 11-(2'-imidazol-1"-yl)-acétyl-5,11-dihydro-6H-pyrido [2,3-b] [1,4] benzodiazépin-6-ones, caractérisées en ce qu'elles répondent à la formule générale (I) :

5



(I)

10

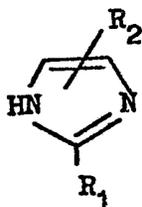
dans laquelle R_1 et R_2 représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ayant au plus 4 atomes de carbone, ou un groupe nitro.

15

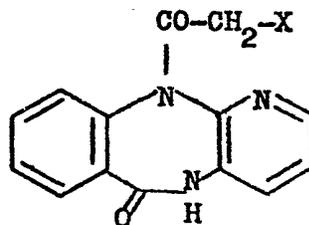
2.- Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_1 et R_2 représentent tous deux un atome d'hydrogène.

3.- Procédé pour la préparation des composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il consiste à condenser le composé de formule générale (II)

20



(II)



(III)

25

dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que dans la formule (I), avec le composé de formule générale (III) dans laquelle X représente un atome de chlore, un atome de brome ou un groupe p-tosyloxy.

30

4.- Procédé selon la revendication 3, caractérisé par le fait que l'on effectue l'alkylation avec le composé de formule générale (III) dans un solvant inerte tel que la pyridine, le toluène, le tétrahydrofurane, le diméthylformamide ou le dioxanne.

35

5.- Procédé selon la revendication 3 ou 4, caractérisé par le fait que l'on effectue l'alkylation à des températures comprises entre la température ambiante et la température de reflux des solvants spécifiés dans la revendication 4.

6.- Médicaments, utiles notamment pour le traitement de l'ulcère, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par l'un quelconque des composés objet des revendications 1 et 2.

5 7.- Compositions pharmaceutiques comprenant un ou plusieurs composés selon la revendication 1 ou 2, ainsi qu'un véhicule pharmaceutiquement acceptable.