



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 164655

(51) Int. Cl.³ C 07 D 487/04

(83)

(21) Patentsøknad nr. 871459

(22) Inngivelsesdag 07.04.87

(24) Løpedag 07.04.87

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver A/S FERROSAN,
Sydmarken 5,
DK-2860 Søborg, DK.

(86) Internasjonal søknad nr. -

(86) Internasjonal inngivelsesdag -

(85) Videreforingsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 19.10.87

(44) Utlegningsdag 23.07.90

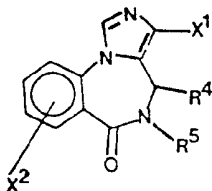
(72) Oppfinner FRANK WATJEN, Bagsværd,
DK.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 16.04.86, DK, nr 1740/86.

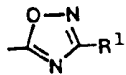
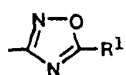
(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE TIL FREMSTILLING AV
TERAPEUTISK AKTIVE IMIDAZOBENZODIAZEPIN-
DERIVATER.

(57) Sammendrag Benzodiazepinderivater av den generelle formelen



hvor

X¹ og X² uavhengig er



eller COOR¹

hvor R¹ er C₁₋₃-alkyl, C₃₋₅-cykloalkyl, C₁₋₃-alkoksy-
metyl, C₁₋₃-hydroksyalkyl eller aryl.

R⁴ er hydrogen,

R⁵ er C₁₋₆-alkyl eller hvor R⁴ og R⁵ sammen danner en
2-4-leddet alkylenkjede, er beskrevet.

Forbindelsene er nyttige i psykofarmasøytiske prepa-
rater som anti-krampemidler, angstdempende midler,
sovemidler og nootropiske midler.

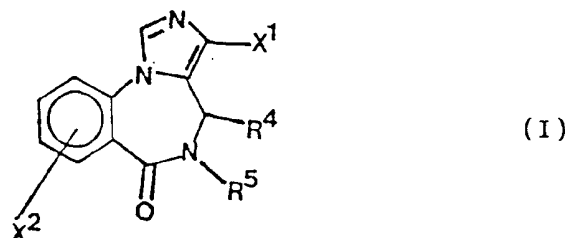
(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Foreliggende oppfinnelse vedrører fremstilling av nye terapeutisk aktive benzodiazepinderivater som kan anvendes f.eks. ved behandling av lidelser i sentralnervesystemet, f.eks. som anti-krampemidler eller angsthemmende midler.

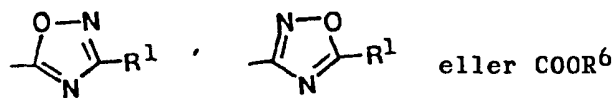
Det er velkjent (Squires, R.F. og Braestrup, C., Nature (London) 266 (1977) 732-734) at spesifikke seter i sentralnervesystemene hos vertebrater viser en høy spesifikk affinitet for binding av 1,4- og 1,5-benzodiazepiner. Disse setene kalles benzodiazepinreseptorer.

De europeiske patentpublikasjonene nr. 109,921 og 150,040 beskriver oksadiazolylderivater av imidazobenzodiazepiner.

De nye forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen er imidazobenzodiazepinderivater som har den generelle formelen I



hvor
X¹ og X² uavhengig er



hvor R¹ er C₁₋₃-alkyl, cyklopropyl, C₁₋₃-alkoksymetyl, eller fenyl,

R⁶ er C₁₋₃-alkyl eller C₁₋₃-hydroksyalkyl,

R⁴ er hydrogen,

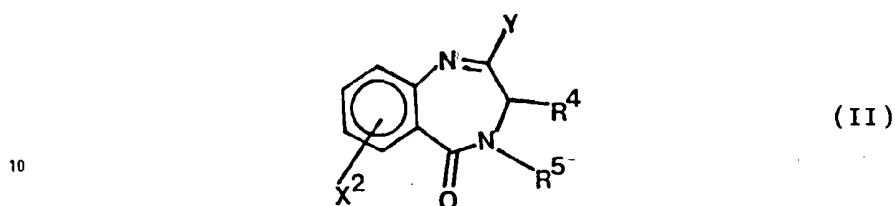
R⁵ er C₁₋₆-alkyl eller hvor R⁴ og R⁵ sammen danner en 2-4-leddet alkylenkjede.

164655

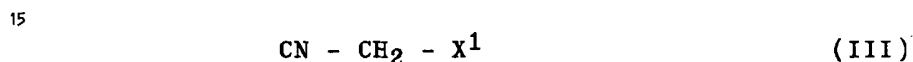
2

Foreliggende oppfinnelse vedrører fremstilling av de ovenfor nevnte forbindelsene. Fremgangsmåten for fremstilling innbefatter:

5 a) omsetning av en forbindelse av formel II

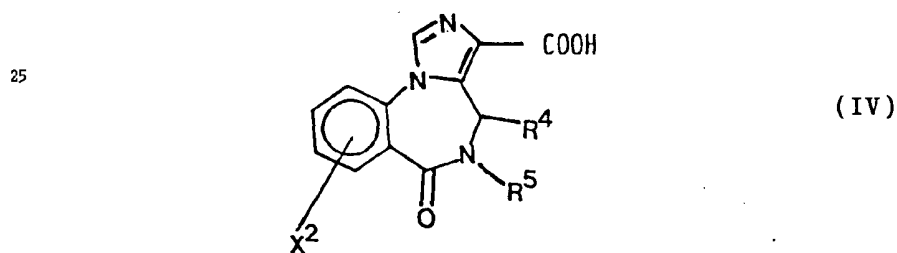


hvor R^4 , R^5 og X^2 har betydningene angitt ovenfor og Y er en avspaltbar gruppe, med en forbindelse som har formelen III

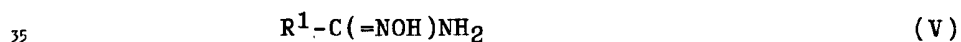


hvor X^1 har betydningen angitt ovenfor, slik at det dannes en forbindelse med formel I, eller

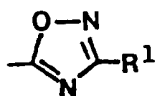
20 b) omsetning av et reaktivt derivat av en forbindelse som har den generelle formelen IV



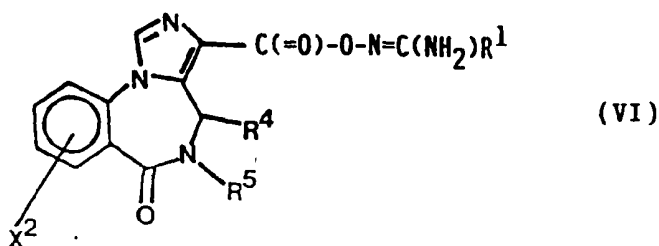
hvor R^4 , R^5 og X^2 har betydningene angitt ovenfor, med en forbindelse av den generelle formelen V



hvor R^1 har betydningen angitt ovenfor, slik at det dannes en forbindelse av den generelle formel I hvor X^2 , R^4 og R^5 har betydningene angitt ovenfor og hvor X^1 er



hvor R^1 har betydningen angitt ovenfor, eventuelt via et mellomprodukt som har formelen VI



hvor X^2 , R^1 , R^4 og R^5 har betydningene angitt ovenfor, eller

c) når R^6 er en C_{1-3} -hydroksyalkyl innføres en hydroksygruppe i R^6 lik C_{1-3} -alkyl på kjent måte.

Den avspaltbare gruppen Y kan være en hvilken som helst egnet avspaltbar gruppe, f.eks. som beskrevet i U.S. patentene nr. 4,031,079 eller 4,359,420, f.eks. halogen, alkyltio, f.eks. metyltio, aralkyltio, N-nitrosoalkylamin, alkoksy, merkapt, $-OP(O)(OR)_2$ hvor R er laveralkyl eller $-OP(O)(NR'R'')$ hvor R' og R'' begge står for alkyl eller fenyl, eller danner sammen med det nitrogenatomet som de er bundet til en heterocyklisk rest, såsom morfolino, pyrrolidino, piperidino eller metylpiperazino.

Reaksjonen utføres fortrinnsvis under alkaliske betingelser, dvs. i nærvær av en base, og blant basene er alkalimetall, f.eks. kalium eller natrium, alkoksyder eller hydroksyder foretrukket. Reaksjonen gjennomføres fortrinnsvis i nærvær

164655

4

av et organisk oppløsningsmiddel som er ikke-reaktivt med reaktantene og reaksjonsproduktene under reaksjonsbetingelsene, spesielt et vannfritt oppløsningsmiddel og fortrinnsvis et vannfritt aprotisk oppløsningsmiddel, såsom dimetylformamid (DMF) e.l. Temperaturområdet som anvendes kan være
5 et hvilket som helst område som er egnet for å få reaksjonen til å forløpe med akseptabel hastighet og uten uønsket forsinkelse eller dekomponering, og et område fra -40°C til romtemperatur er følgelig spesielt velegnet.

10 Utgangsmaterialene kan fremstilles fra kommersielt tilgjengelige benzenderivater og ved å anvende velkjente syntesefremgangsmåter, som beskrevet i Synthesis, bind 10, side 681-682.

15 De farmasøytiske egenskapene for forbindelsene med formel I kan illustreres blant annet ved å bestemme deres evne til å fortrenge radioaktivt merket flunitrazepam fra benzodiazepinreseptorer.

20 Fortrenningsaktiviteten for forbindelsene med formel I kan finnes ved å bestemme ED_{50} -verdien. ED_{50} -verdien representerer den dosen (mg/kg) av et forsøksstoff som forårsaker at den spesifikke bindingen av flunitrazepam til benzodiazepinreseptorer i en levende hjerne reduseres til 50% av kontroll-
25 verdien.

Et slikt in vivo forsøk utføres som følger:

30 Prinsipp.

Tyve minutter etter at en dose av ^3H -flunitrazepam (^3H -FNM) (200 $\mu\text{Ci/kg}$, i.v.) er administrert har omfanget av spesifikk ^3H -FNM-binding til hjerne-benzodiazepinreseptorer nådd maksimal verdi. Denne spesifikke bindingen av ^3H -FNM kan
35 helt eller delvis forhindres ved samtidig eller forutgående administrasjon av farmakologisk aktive benzodiazepiner og av

visse benzodiazepinlignende midler (Chang og Snyder, Eur. J. Pharmacol. 48, 212-218 (1978)).

Forsøksfremgangsmåte.

5 Suspensjoner av forsøksstoffer (2 mg/ml) fremstilles i 5% "Duphasol X" (ricinusolje-etylenoksyd-derivat for emulgering og oppløseliggjøring av olje og andre vann-uoppløselige stoffer) ved ultralydbehandling i 10 minutter ved anvendelse av en "Branson B15 microtip ultrasonifier" (innstilling 7).
10 Grupper på tre mus (hunnmus, NMR, 18-22 g) injiseres intra-peritonealt med forsøksstoffet i dose 100 mg/kg. 15 minutter etter administreringen av forsøksstoffet tilføres musene intravenøst 4 μ Ci av ^3H -FNM (70-90 Ci/mol) i 200 μ l fysiologisk saltvann. 20 minutter etter ^3H -FNM-administrering avlives musene ved halshugning, forhjernene skjæres raskt ut (i løpet av 30 sekunder) og homogeniseres i 12 ml iskald 25 mM KH_2PO_4 , pH 7,1, ved anvendelse av en "Ultra-Turrax" homogenisator utstyrt med en N 10 aksling. To porsjoner på 1 ml filtreres straks gjennom "Whatman GF/C" glassfiberfiltre og vaskes med 2 x 5 ml av den ovenfor nevnte bufferen. Mengden radioaktivitet på filterne bestemmes ved konvensjonell scintillasjonstelling. En gruppe ubehandlede mus tjener som kontroll. En til tre mus injiseres med 25 $\mu\text{g/kg}$ klonazepam i.p. 30 minutter før ^3H -FNM for å bestemme mengden av ikke-spesifikk ^3H -FNM-binding, som skulle være mellom 8 og 15% av den samlede bindingen. Når doser på 10 mg/kg inhiberer mer enn 50% av spesifikk ^3H -flunitrazepam-binding administreres forsøksstoffene i doser som er faktorer på 3,16 ganger lavere enn 100 mg/kg. ED_{50} for et forsøksstoff defineres som den dosen som inhiberer 50% av spesifikk ^3H -FNM-binding. Spesifikk binding er omfanget av binding i kontrolldyr minus omfanget av binding i klonazepam-behandlede mus.

Resultater.

35 ED_{50} -verdien bestemmes fra doseresponskurver. Dersom bare en dose av forsøksstoff administreres beregnes ED_{50} -verdien på

164655

6

følgende måte, forutsatt at inhiberingen av spesifikk binding ligger innenfor området 25-75%:

$$ED_{50} = (\text{administrert dose}) \times \frac{1}{\left(\frac{C_0}{C_x} - 1\right)} \text{ mg/kg}$$

hvor C_0 er spesifikk binding i kontrolldyr og C_x er spesifikk binding i mus behandlet med forsøksstoffet. Forsøksresultater oppnådd ved å undersøke visse forbindelser med formel I fremgår av den følgende tabell I.

TABELL I

15		R^4	R^5	X^1	In vivo fortrengnings- aktivitet: ED ₅₀ (mg/kg)
20					
25		H	CH ₃		0,4
30		H	CH ₃		1,3
35		H	CH ₃		1,7

Det videre blitt utført en rekke tester med noen forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen, samt et representativt utvalg av forbindelsene i EP 109 921 og EP 150 040.

5 Mørkemotivitet hos mus (MOT mus)

Prinsipp:

Mus som i 7 døgn holdes i en omvendt dag/natt-cyklus har fullstendig endret sin døgnrytme, det vil si den aktive perioden er dagen (mørk periode). Ved å plassere musene i testboksen 16 timer elimineres neste all deres utforskende aktivitet. Hensikten med denne testen er å måle legemiddel-indusert nedgang i bevegelsesaktivitet hos mus etter 16 timers tilvenning til testboksen, og etter at de har vært på en omvendt dag/natt-cyklus i 7 dager. Denne modellen ansees å være prediktiv for sedativ virkning.

Forsøksfremgangsmåte:

Aktiviteten hos 7 grupper bestående 4 NMRI hunnmus (20-22 g) som i de siste 16 timer har vært holdt i transparente perspeksbur måles med et "Animex motimeter" (Columbus Instruments, Ohio) etter 7 døgn på en omvendt dag/natt-cyklus (mørke 6-18, lys 18-16) i testrommet. Temperaturen holdes på 21-22°C og aktiviteten i det kjente transparente perspeksbur (36 x 22 x 20 cm) måles i 8 timer, begynnende kl. 08.30 umiddelbart etter intraperitoneal injeksjon av legemidlene. Motilitetsverdiene noteres hver annet minutt med en bånd-opptager og analyseres senere i fire 2-timers intervaller.

Kontrollmus oppnår motilitetsverdier på ca. 6400 for de første to timene. Dette svarer omtrent til 3-4 ganger mer enn verdiene fra ikke-reverserte mus.

Tre eller fire doser inngis til 7 grupper à 4 mus med doser både over og under ED₅₀-verdien.

164655

8

Resultater:

ED₅₀-verdien er den dosen som senker resultatet av opptellingen til 4000 for de første 2 timer etter inngivelsen av legemidlet, beregnet ved hjelp av et datamaskinprogram som er basert på Litchfield og Wilcoxon's fremgangsmåte (1949).

Pentazol kloniske konvulsjoner mus (i.p.)

Prinsipp:

Pentylentetrazol induserer kloniske og toniske kramper hos mus ved doser på 60-120 mg/kg s.c. Mekanismen er ukjent, men synes å skyldes virkninger i forbindelse med GABA reseptor-/benzodiazepin reseptor/klorid ionoforkomplekset. Antagonisme av kramper indusert ved maksimale doser av pentylentetrazol anses å være prediktive for legemidler som er effektive overfor petit mal epilepsi og angst.

Forsøksfremgangsmåte:

150 mg/kg pentylentetrazol oppløst i 0,9% NaCl inngis subkutan i mengder på 15 ml/kg til NMRI hann- eller hunnmus som veier 20-25 g 30 minutter en intraperitoneal injeksjon av et forsøksstoff. Antallet av mus som utviser kloniske krampeanfall noteres innfor de neste 30 minuttene. Minst tre doser av hver forsøksforbindelse anvendes til 4 eller 8 mus pr. dose, og med doser både over og under ED₅₀-verdien.

Resultater:

ED₅₀-verdien beregnes som den dose i µg/kg ved hvilken krampeanfall hemmes hos 50% av dyrene, ved anvendelse av et datamaskinprogram som er basert på Litchfield og Wilcoxon's metode (1949).

Rotarod ataxi hos mus (i.p.) (Rotarod)

Prinsipp:

Legemidler innvirkning på bevegelseskoordinasjonen undersøkes ved å teste hvordan mus oppfører seg på en roterende stav.

Apparatur:

Den roterende stav er en rå trestang med en diameter på 43 mm og oppdelt i åtte 60 mm avdelinger ved hjelp av aluminiumskiver (diameter: 145 mm). Hver ende av stangen løper ut i et kuleleie. Stangen kobles via en 12,5:1 reduksjons-girkasse til en elektrisk AC-motor (Heidolph, type D 73, 220 V) med trinnløs hastighetsregulering. Den øverste ende av stangen er 120 mm høyere enn den nederste og kan ikke endres. Stangens hastighet: 6 omdr./min.

Forsøksfremgangsmåte:

Grupper på fire NMRI hann- eller hunnmus (som veier 20-22 g) trenes i ca. 2 minutter, hvorefter de normalt er kjent med situasjonen. Deretter beveger de seg kontinuerlig sammen med stangen og forblir i sin posisjon nær den øverste enden.

Forsøksstoffet inngis i.p. (0,2-0,4 ml/20 g) 30 minutter før testen. Hver test har en varighet på 2 minutter. Musene ansees å være ataktiske hvis de utviser mere enn to fall fra stangen innenfor 2 minutter.

Tre eller fire doser inngis til 4 mus pr. dose, med doser både over og under ED₅₀-verdien.

Resultater:

ED₅₀ er den dosen som gjør 50% av musene ataktiske 0,5 timer etter inngivelse av legemidlet, beregnet på et data-maskinprogram som er basert på Litchfield og Wilcoxon's metode (1949).

Water lick test: Antikonflikt (Lick Ant)Prinsipp:

Elektrisk støt-indusert undertrykkelse av vann-slikningsadferd hos rotter, som er fråtatt vann, er blitt brukt for å studere anxiolytikas konfliktavledende muligheter (Petersen og Buus Lassen, 1981) og de konfliktskapende muligheter ved anxiogeniske legemidler (Petersen og Jensen, 1984).

164655

10

Fremgangsmåte:

Etter en kort treningsperiode testes rotter en gang i uken etter forutgående berøvelse av vann i 48 timer.

5

Apparatur:

Apparaturen er en rustfri stålkasse (13 x 21 x 14 cm) med metallnett-gulv og vegger. En vannflaske med glasstut fastgjøres til midten av yttersiden på en av de lange sider, slik at tuten når 2 cm inn i kassen i en høyde på 3 cm over gulvet. Et drinkometer tilsluttes mellom drikkerøret (en sølvelektrode i vannet) og gulvet i kassen.

10

Opptelling og støt gis ved hjelp av et drinkometer fra Columbus Instruments Inc., Ohio. Rottene kan få støt for hvert 20 slikk (1 "slikk-periode") eller ved en konstant slikk-periode svarende til 20 slikk (ved hjelp av en pulsgenerator som produserer kunstig slikning med 7 pulser pr. sekund når rotten er i kontakt med vannet). Støtet er 50 Hz og 0,4 mA i 0,2 sekunder.

20

Trening:

Wistar hannrotter (180-220 g) berøves vann i 24 timer forut for en 6 minutters treningsperiode i testkassen, uten å tilføre støt. Bare rotter slikker i løpet av denne tiden går videre til en ytterligere 24 timers berøvelse av vann.

25

24 timer etter første treningsperiode plasseres rotten i kassen. En 6 minutters testperiode starter automatisk når rottene har foretatt 20 slikk og mottar det første støt. Etter hvert 20. slikk gis et støt på 0,4 mA mellom nettgulvet og drikketuten.

30

Salt (0,9% NaCl) injiseres i.p. straks etter den første straffeperioden, og 30 minutter senere gjentas straffeperioden. Umiddelbart etter den andre straffeperioden testes

35

rottene i 6 minutter i et velkjent bur for ustraffet slikning.

Testing:

5 Trenede rotter testes en gang ukentlig etter forutgående berøvelse av vann i 48 timer. Rottene testes først ubehandlet i 6 minutter og får støt etter hvert 20. slikk. Bare rotter som utfører 0-9 slikk-perioder under denne straffede prodrug-perioden anvendes til testing av antikonfliktvirkning av
10 forsøksforbindelsen. Umiddelbart etter den straffede prodrug-perioden innsprøytes rottene i.p. med forsøksforbindelsen, og testes 30 minutter senere i 6 minutter i testkassen. Umiddelbart etter den straffede postdrug-perioden overføres rottene til en ikke-straffet periode (6 minutter) i et
15 velkjent bur. I alle tre perioder telles slikk-periodene. Vanligvis anvendes mellom 7 og 15 rotter pr. dose.

Resultater:

20 M.E.D.-verdien beregnes som den minimumsdose som tydelig ($p < 0,05$, Students t-test for parret observasjon) forhøyer postdrug-straffet respons sammenlignet med predrug-straffet respons.

Referanser:

25 Petersen, E.N. og Buus Lassen, J. (1981): A water lick conflict paradigm using drug experienced rats. Psychopharmacology 75:236-239.

30 Petersen, E.N. og Jensen, L.H. (1984): Proconflict effect of benzodiazepine receptor inverse agonists and other inhibitors of GABA function. European J. Pharmacol. 103:91-97.

35 Den etterfølgende tabellen viser de oppnådde resultatene for forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen samt for forbindelser som er kjent fra EP 109 921 og 150 040.

164655

12

Det fremgår klart at forbindelsene har en uttalt selektivitet overfor sedative tester (700) eller anxiolytiske tester (500) sammenlignet med referansestoffer kjent fra EP 109 921 og EP 150 040. Dette fremgår klarest ved å betrakte de "anxiolytiske" og "sedative" indekser.

5

10

15

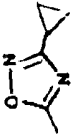
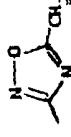
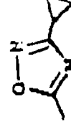
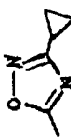
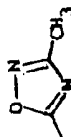
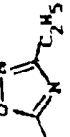
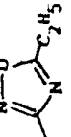
20

25

30

35

TABELL

X ¹ (3-stilling)	X ² (7-stilling)	rotter vannslidning (500)	mus mørke motilitet (700)	mus rotacod (730)	mus Ptz Clo (400)	in vivo (130)	Anxiolytisk indeks 130/500	Sedativ indeks 130/700
	CO ₂ C ₂ H ₅	0,1		15,0	2,0	1,4	14	
		1,0	0,06	> 30	0,5	1,7		28
			0,1	20	2,4	2,7		27
* 	H	1,0	> 30	11,0	3,0	0,3	0,3	< 0,01
* 	Cl	0,3		> 30	0,09	0,06	0,2	
* 	Cl	1,0	> 30	> 30	> 30	0,05	0,05	< 0,017
** 	H	3,0		> 30	3,0	2,2	0,7	
** 	H	1,0		> 30	27	1,8	1,8	

* EP 150.040

** EP 109.921

164655

14

Oppfinnelsen skal i det følgende beskrives nærmere ved hjelp av de følgende eksemplene.

Eksempel 1

5 a) 6-etoksykarbonyl-3,4-dihydro-4-metyl-3H-1,4-benzodiazepin-2,5-(1H)-dion

5-etoksykarbonyl-1,2-dihydro-4H-3,1-benzoksazin-2,4-dion

En blanding av 6-etoksykarbonyl-3-aminobenzosyrehydroklorid (25 g) og fosgen (70 mg, 30% oppløsning i toluen) ble
10 oppvarmet ved tilbakestrømning i 2 timer i 300 ml tørr dioksan. Oppløsningen ble deretter avdampet i vakuum, slik at forbindelsen i overskriften ble oppnådd som et krystallinsk pulver. Smeltepunkt 188,5-189,6°C.

15 En blanding av 5-etoksykarbonyl-1,2-dihydro-4H-3,1-benzoksazin-2,4-dion (23,5 g) og saroksin (9,5 g) i 200 ml dimetylsulfoksyd (DMSO) ble oppvarmet til 130°C under omrøring. Etter 4 timer ble oppløsningen avkjølt til romtemperatur oppløsningsmiddelet ble fjernet i vakuum. Resten
20 ble behandlet med etylacetat hvorved forbindelsen i overskriften ble utfelt som blekt gule krystaller. Krystallene ble samlet ved filtrering. Smeltepunkt 187,7-188,5°C.

25 b) Dietyl 5,6-dihydro-5-metyl-6-okso-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)-bensodiazepin-3,7-dikarboksyilat

6-etoksykarbonyl-3,4-dihydro-4-metyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion (10 mmol) ble oppløst i 25 ml tørr dimetylformamid (DMF). Under omrøring ble K-t-butoksyd (12 mmol) tilsatt og blandingen ble deretter avkjølt til -20°C. En
30 -30°C kald oppløsning av K-t-butoksyd (12 mmol) i tørr DMF (15 ml) ble tilsatt isocyano-eddiksyreetyler (12 mmol). Denne oppløsningen ble tilsatt til den ovenfor nevnte oppløsningen, og den samlede oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. 2 ml eddiksyre ble tilsatt,
35 hvorefter oppløsningen ble inndampet til tørrhet. Den oljeformige resten ble underkastet SiO₂-rensing med aceton/-kloroform (1/3) som elueringsmiddel. Dette ga forbindelsen i

overskriften som et krystallinsk pulver. Smeltepunkt 136,3-139,9°C.

Eksempel 2

5 a) (S)-6-etoksykarbonyl-1,2,3,11a-tetrahydro-5H-pyrrolo(2,1-c)-(1,4)benzodiazepin-5,11(1H)-dion
5-etoksykarbonyl-1,2-dihydro-4H-3,1-benzoksazin-2,4-dion ble fremstilt som angitt i eksempel 1a).

10 En blanding av 5-etoksykarbonyl-1,2-dihydro-4H-3,1-benzoksazin-2,4-dion (5,5 g) og L-prolin ble oppvarmet under omrøring til 140°C i 75 ml DMSO. Etter 4,5 timer ble oppløsningen avkjølt til romtemperatur og inndampet i vakuum. Resten ble fordelt mellom metylenklorid og vann og den
15 organiske fasen ble fraseparert, tørket over MgSO₄ og inndampet, slik at forbindelsen i overskriften ble oppnådd som lys brune krystaller. Smeltepunkt 188-188,2°C.

b) 3-cyklopropyl-5-isocyanometyl-1,2,4-oksadiazol

20 3-cyklopropyl-5-formylaminometyl-1,2,4-oksadiazol

En oppløsning av etylformylaminometyl-karboksylat (150 mmol) og cyklopropylkarboksamidoksim (100 mmol) i 100% EtOH (100 ml) ble tilsatt Na (200 mg) og nedknust molekyllarsikt (4Å) (10 g). Blandingen som derved ble oppnådd ble omrørt og
25 oppvarmet til tilbakestrømning i 8 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, filtrert gjennom filterhjelpe-middel og filtratet ble inndampet i vakuum. Den oljeformige resten ble fordelt i en CHCl₃ fase som var tørket med Na₂SO₄ og inndampet.

30 3-cyklopropyl-5-isocyanometyl-1,2,4-oksadiazol

En omrørt oppløsning av 3-cyklopropyl-5-formylaminometyl-1,2,4-oksadiazol (60 mmol) og trietylamin (176 mmol) i CH₂Cl₂ (100 ml) ble dråpevis tilsatt POCl₃ (60 mmol) ved 0°C.
35 Blandingen fikk deretter stå under omrøring i 30 minutter ved 0°C hvorefter en oppløsning av Na₂CO₃ (60 mmol) i H₂O (50 ml) ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til rom-

164655

16

temperatur, hvorefter den organiske fasen ble fraseparert, tørket og inndampet i vakuum. Resten ble behandlet med eter, dekantert og oppløsningen ble inndampet slik at forbindelsen i overskriften ble oppnådd som en olje. Oljen ble bearbeidet uten noen ytterligere rensing. Forbindelsen var kjennetegnet ved dens IR absorpsjonsbånd ved 2160 cm^{-1} .

3-etyl-5-isocyanometyl-1,2,4-oksadiazol ble på tilsvarende måte fresmtilt fra 3-etyl-5-formylaminometyl-1,2,4-oksadiazol. IR: cm^{-1} : 2170.

c) (S)-1-(3-cyklopropyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-8-etoksykarbonyl-11,12,13,13a-tetrahydro-9-okso-9H-imidazo(1,5-a)pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzodiazepin

Forbindelsen i overskriften ble fremstilt analogt fremgangsmåten angitt i eksempel 1b) ved omsetning av

(S)-6-etoksykarbonyl-1,2-3-11a-tetrahydro-5H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzodiazepin-5,11(10H)-dion med

3-cyklopropyl-5-isocyanometyl-1,2,4-oksadiazol.

Smeltepunkt $97,2-97,4^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 3

a) 5-cyklopropyl-3-isocyanometyl-1,2,4-oksadiazol

Formylaminometyl-karboksamidoksim

0,55 mmol ny frigjort hydroksylamin oppløst i 370 ml metanol ble tilsatt til 53,6 g (0,638 mmol) N-formylamino-acetonitril. Et isbad ble benyttet for å holde temperaturen under 20°C under tilsatsen. Oppløsningen fikk stå ved romtemperatur over natten, hvorefter den ble inndampet, slik at forbindelsen i overskriften ble oppnådd som bleke krystaller. Dekomponering $104-110^{\circ}\text{C}$.

3-formylaminometyl-5-cyklopropyl-1,2,4-oksadiazol

En blanding av 35 ml etylcyklopropylkarboksylat, 20 g formylamino-metylkarboksamidoksim, 1 g natrium og 30 g nedknust molekylarsikt ($4\text{\AA}$) ble oppvarmet til tilbakestrømning i 300 ml absolutt EtOH i 8 timer, hvorefter ytterligere 1 g natrium ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble

filtrert og filtratet ble inndampet. Den mørke oljeformige resten ble suspendert i 300 ml CHCl_3 , filtrert og filtratet ble inndampet, slik at forbindelsen i overskriften ble oppnådd som en olje. H-NMR (60 Mhz, CDCl_3) (ppm): 1,2 (4H, m), 2,8 (1H, m), 4,5 (2H, d, $J=6\text{Hz}$) 7,8 (1H, bred-NH), 8,2 (1H, s).

De følgende forbindelsene ble syntetisert fra de egnede etylesterne på tilsvarende måte:

3-formylaminometyl-5-etyl-1,2,4-oksadiazol. H-NMR (60 Mhz, CDCl_3) (ppm): 1,4 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 2,9 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 4,55 (2H, s), 7,8 (1H, bred-NH), 8,25 (1H, s).

3-formylaminometyl-5-metyl-1,2,4-oksadiazol. H-NMR (60 Mhz, CDCl_3) (ppm): 2,6 (3H, s), 4,6 (2H, d, $J=3\text{Hz}$), 7,4 (1H, bred-NH), 8,25 (1H, s).

3-formylaminometyl-5-metoksymetyl-1,2,4-oksadiazol. H-NMR (60 Mhz, CDCl_3) (ppm): 3,5 (3H, s), 4,7 (4H, s+d, $J=6\text{Hz}$), 7,8 (1H, bred-NH), 8,25 (1H, s).

5-cyklopropyl-3-isocyanometyl-1,2,4-oksadiazol

En omrørt oppløsning av 5-cyklopropyl-3-formylaminometyl-1,2,4-oksadiazol (60 mmol) og trietylamin (176 mmol) i CH_2Cl_2 (100 ml) ble dråpevis tilsatt POCl_3 (60 mmol) ved 0°C . Blandingen fikk deretter stå i 30 minutter under omrøring ved 0°C , hvorefter det ble tilsatt en oppløsning av Na_2CO_3 (60 mmol) i H_2O (50 ml). Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur, hvorefter den organiske fasen ble fraseparert, tørket og inndampet i vakuum. Resten ble behandlet med eter, dekantert og oppløsningen ble inndampet, slik at forbindelsen i overskriften ble oppnådd som en olje. Oljen ble bearbeidet uten noen ytterligere rensing. Forbindelsen ble karakterisert ved dens IR absorpsjonsbånd ved 2160 cm^{-1} .

164655

18

5-etyl-3-isocyanometyl-1,2,4-oksadiazol, 5-metyl-3-isocyanometyl-1,2,4-oksadiazol og 5-metoksymetyl-3-isocyanometyl-1,2,4-oksadiazol ble fremstilt på tilsvarende måte. Alle forbindelsene var oljer og var kjennetegnet ved IR tøyningsbånd 2160 cm^{-1} .

b) 3-(5-cyklopropyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-5,6-dihydro-7-metoksykarbonyl-5-metyl-6-okso-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)-benzodiazepin

Forbindelsen i overskriften ble fremstilt analogt eksempel 1b) ved omsetning av

3,4-dihydro-6-etoksykarbonyl-4-metyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion med

3-isocyanometyl-5-cyklopropyl-1,2,4-oksadiazol.

Smeltepunkt $178-179,2^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 4

7-etoksykarbonyl-5,6-dihydro-5-metyl-3-(5-metoksymetyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-6-okso-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin

Forbindelsen i overskriften ble fremstilt ved omsetning av

6-etoksykarbonyl-3,4-dihydro-4-metyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion med

3-isocyanometyl-5-metoksymetyl-1,2,4-oksadiazol.

Smeltepunkt $116,0-116,9^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 5

3-(3-cyklopropyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-7-etoksykarbonyl-5,6-dihydro-5-metyl-6-okso-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin

Forbindelsen i overskriften ble fremstilt analogt eksempel 1b) ved omsetning av

6-etoksykarbonyl-3,4-dihydro-4-metyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion med

3-cyklopropyl-5-isocyanometyl-1,2,4-oksadiazol.

Smeltepunkt $169,9-170,2^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 6

a) 3,4-dihydro-6-metoksykarbonyl-4-metyl-2H-(1,4)-benzodiazepin-2,5(1H)-dion

Forbindelsen i overskriften ble fremstilt analogt eksempel 1 og eksempel 2.

b) 3-(3-cyklopropyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-7-metoksykarbonyl-5-metyl-6-okso-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin

Forbindelsen i overskriften ble fremstilt analogt eksempel 1b) ved omsetning av

3,4-dihydro-6-metoksykarbonyl-4-metyl-2H-(1,4)-benzodiazepin-2,5(1H)-dion med

3-cyklopropyl-5-isocyanometyl-1,2,4-oksadiazol.

Smeltepunkt 199,4-199,5°C.

Eksempel 7

7-etoksykarbonyl-5,6-dihydro-5-metyl-3-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-6-okso-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin

Forbindelsen i overskriften ble fremstilt analogt eksempel 1b) ved omsetning av

6-etoksykarbonyl-3,4-dihydro-4-metyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion med

3-isocyanometyl-5-metyl-1,2,4-oksadiazol.

Smeltepunkt 205,7-205,9°C.

Eksempel 8

3-(5-cyklopropyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-5,6-dihydro-7-etoksykarbonyl-5-metyl-6-okso-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin

Forbindelsen i overskriften ble fremstilt analogt eksempel 1b) ved omsetning av

3,4-dihydro-6-metoksykarbonyl-4-metyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion med

5-cyklopropyl-3-isocyanometyl-1,2,4-oksadiazol.

Smeltepunkt 230,7-232,8°C.

164655

20

Eksempel 9

a) Metoksyacetamidoksim

2,3 g natrium i 33 ml tørr metanol ble blandet med 6,55 g
hydroksylaminhydroklorid i 66 ml tørr metanol. Blandingen ble
5 filtrert og 7,8 g metoksyacetonitril ble dråpevis tilsatt til
filtratet. Blandingen fikk stå i 48 timer. Blandingen ble
deretter avkjølt til 4°C. Filtrering og inndampning av
filtratet ga 8,7 g av forbindelsen i overskriften.

10 Følgende forbindelser ble syntetisert fra egnede nitriler ved
en analog fremgangsmåte:

Propionamidoksim
cyklopropylkarboksamidoksim
isopropylkarboksamidoksim
15 acetamidoksim
fenylkarboksamidoksim.

b) 3,7-bis-(3-etyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-5-
20 metyl-6-okso-4H-imidazol(1,5-a)(1,4)benzodiazepin

En blanding av dietyl-5,6-dihydro-5-metyl-6-okso-4H-imidazo-
(1,5-a)(1,4)benzodiazepin-3,7-dikarboksylat (500 mg),
propionamidoksim (500 mg), natriumetanolat (120 mg) og 5 g
nedknust molekylarsikt (4Å) ble oppvarmet til tilbakestrøm-
ning i 3 timer i 40 ml tørr etanol. Blandingen ble avkjølt
25 til romtemperatur og den nedknuste molekylarsikten ble
fracfiltrert, hvorefter filtratet ble inndampet, slik at
produktet ble oppnådd som en oljeformig rest som ble
krystallisert i vann.

30 Smeltepunkt 172,8-174,3°C.

Eksempel 10

5,6-dihydro-3-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-5-metyl-6-okso-
7-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)-
35 benzodiazepin

Forbindelsen i overskriften ble fremstilt analogt eksempel
9b) ved omsetning av

7-etoksykarbonyl-5,6-dihydro-5-metyl-3-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-6-okso-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)-benzodiazepin med fenylkarboksamidoksim.
Smeltepunkt 244,6-246,2°C.

5 Eksempel 11

7-(3-cyklopropyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-5,6-5-metyl-3-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-6-okso-4H-imidazo(1,5-a)-(1,4)benzodiazepin

10 Forbindelsen i overskriften ble fremstilt analogt eksempel 9b) ved omsetning av

7-etoksykarbonyl-5,6-dihydro-5-metyl-3-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-6-okso-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)-benzodiazepin med cyklopropylkarboksamidoksim.

15 Smeltepunkt 249,6-250,8°C.

Eksempel 12

3-(5-cyklopropyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-7-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-5-metyl-6-okso-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin

20 Forbindelsen i overskriften ble fremstilt analogt eksempel 9b) ved omsetning av

3-(5-cyklopropyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-7-etoksykarbonyl-5,6-dihydro-5-metyl-6-okso-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin med acetamidoksim.

25 Smeltepunkt 246,4-146,5°C.

Eksempel 13

5,6-dihydro-7-(2-hydroksyetoksykarbonyl)-5-metyl-3-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-6-okso-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)-benzodiazepin

30 7-etoksykarbonyl-5,6-dihydro-5-metyl-3-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-6-okso-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin (500 mg) ble oppløst i etylenglykol (20 ml) og 3 dråper konsetnert svovelsyre ble tilsatt. Oppløsningen ble deretter omrørt ved 130°C i 24 timer, avkjølt og fordelt mellom vann (150 ml) og CHCl₃ (150 ml). Den organiske fasen ble fra-

164655

22

separert, tørket over Na_2SO_4 og inndampet, slik at forbindelsen i overskriften ble oppnådd som hvite krystaller.
Smeltepunkt $224,4-226^\circ\text{C}$.

5

10

15

20

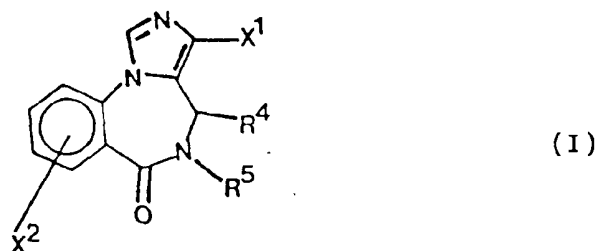
25

30

35

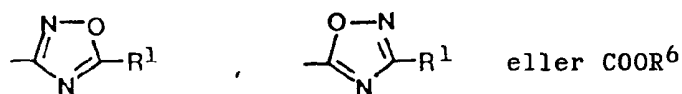
P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive
imidazobenzodiazepinderivater med den generelle formel I



hvor

X¹ og X² uavhengig er



hvor R¹ er C₁₋₃-alkyl, cyklopropyl, C₁₋₃-alkoksymetyl, eller
fenyl,

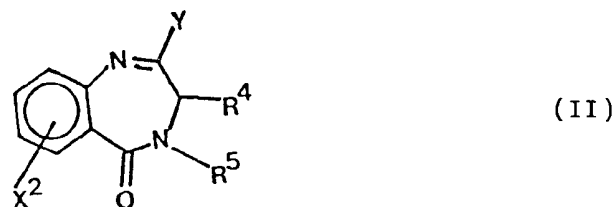
R⁶ er C₁₋₃-alkyl eller C₁₋₃-hydroksyalkyl,

R⁴ er hydrogen,

R⁵ er C₁₋₆-alkyl eller hvor R⁴ og R⁵ sammen danner en 2-4-
leddet alkylenkjede,

karakterisert ved

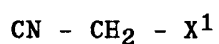
a) omsetning av en forbindelse av formel II



hvor R⁴, R⁵ og X² har betydningene angitt ovenfor og Y er en
avspaltbar gruppe, med en forbindelse som har formelen III

164655

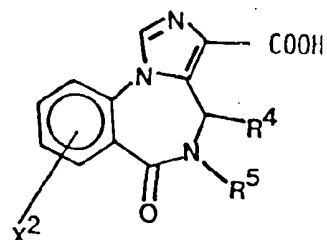
24



(III)

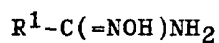
hvor X^1 har betydningen angitt ovenfor, slik at det dannes en forbindelse med formel I, eller

b) omsetning av et reaktivt derivat av en forbindelse som har den generelle formelen IV



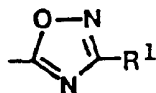
(IV)

hvor R^4 , R^5 og X^2 har betydningene angitt ovenfor, med en forbindelse av den generelle formelen V

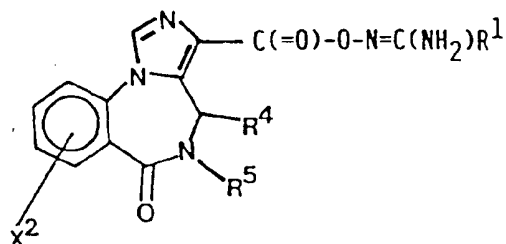


(V)

hvor R^1 har betydningen angitt ovenfor, slik at det dannes en forbindelse av den generelle formel I hvor X^2 , R^4 og R^5 har betydningene angitt ovenfor og hvor X^1 er



hvor R^1 har betydningen angitt ovenfor, eventuelt via et mellomprodukt som har formelen VI



(VI)

164655

25

hvor X^2 , R^1 , R^4 og R^5 har betydningene angitt ovenfor, eller

5 c) når R^6 er C_{1-3} -hydroksyalkyl innføres en hydroksygruppe i
 R^6 lik C_{1-3} -alkyl på kjent måte.

10

15

20

25

30

35