

(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **149817 B**



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 5420/69

(51) Int.Cl.4: **C 07 D 498/04**

(22) Indleveringsdag: 10 okt 1969

(41) Alm. tilgængelig: 19 apr 1970

(44) Fremlagt: 06 okt 1986

(86) International ansøgning nr.: —

(30) Prioritet: 18 okt 1968 US 768909

(71) Ansøger: **F. *HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT; Basel, CH.**

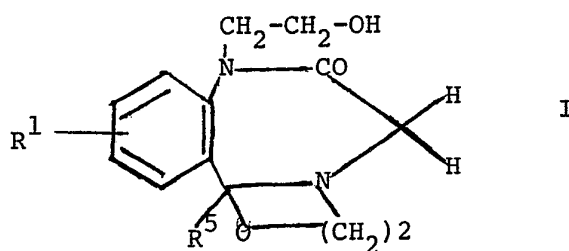
(72) Opfinder: **Michael Edward *Derieg, US, James Valentine *Earley; US, Rodney Ian *Fryer; US, Leo Henryk *Sternbach; US.**

(74) Fuldmægtig: **Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co**

(54) **Fremgangsmåde til fremstilling af oxazolo
(3,2-d)(1,4) benzodiazepiner**

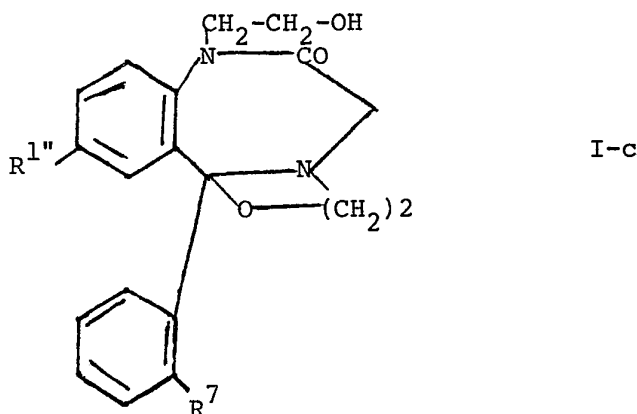
LN 149817 B

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af oxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepiner med den almene formel



i hvilken R^1 betyder hydrogen, halogen, nitro eller trifluormethyl og R^5 betegner phenyl eller phenyl, der er substitueret med halogen. Udtrykket "halogen" omfatter alle fire halogener, dvs. fluor, chlor, brom og iod, med mindre andet udtrykkeligt er angivet.

Blandt forbindelserne med den almene formel I foretrækkes de i hvilke R^1 betyder hydrogen eller halogen, idet chlor er det foretrukne halogen og er forbundet til benzodiazepindelen i dennes 7-stilling, og R^5 betyder phenyl eller phenyl, der i ortho-stillingen er substitueret med halogen, fortrinsvis fluor, dvs. forbindelser med den almene formel



i hvilken $R^{1''}$ betyder hydrogen eller halogen, og R^7 betegner hydrogen eller halogen.

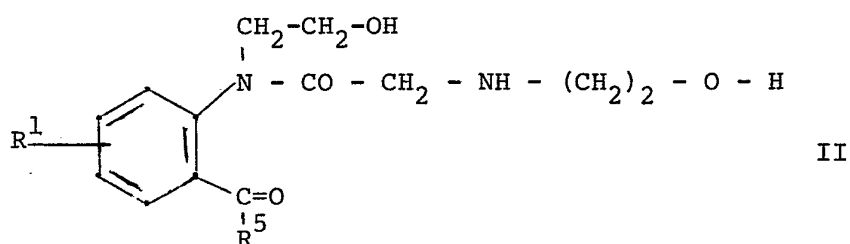
0

Særligt foretrukne blandt forbindelserne med den ovenstående formel I er de forbindelser, i hvilke R^1 betegner chlor og er forbundet til benzodiazepindelen i dennes 7-stilling, og R^5 betegner phenyl eller phenyl, der i ortho-stillingen er substitueret med flour.

5

Benzodiazepinderivatene med den ovenstående formel I kan ifølge opfindelsen fremstilles ved en fremgangsmåde, der er ejendommelig ved, at man ringslutter en forbindelse med den almene formel

10



15

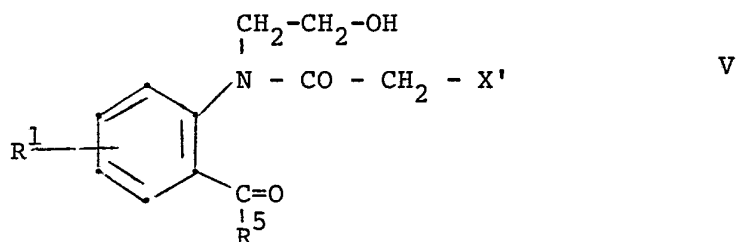
i hvilken R^1 og R^5 har den ovenfor angivne betydning.

20

Ved den her omhandlede fremgangsmåde fås forbindelserne med den almene formel I således ved ringslutning af en forbindelse med den almene formel II. Forbindelserne med den almene formel II, der anvendes som udgangsmaterialer ved denne fremgangsmåde, kan med fordel fremstilles ved omsætning af en tilsvarende 2-aminophenylketon med den almene

25

formel



30

i hvilken R^1 og R^5 har den ovenfor angivne betydning, og X' betyder chlor, brom eller iod, med 2-aminoethanol.

35

Forbindelserne med formelen V kan let fremstilles på i og for sig kendt måde. Omsætningen mellem forbindelserne med

0 formlen V og 2-aminoethanolen udføres i nærværelse af en
base i et indifferent organisk opløsningsmiddel. Egnede
baser er uorganiske baser, såsom natriumacetat, og organiske
baser såsom tertiære aminer, f.eks. trialkylaminer, idet
5 triethylamin og pyridin foretrækkes. Som opløsningsmidler
egner sig f.eks. lavere alkanoler, f.eks. methanol, ethanol
og propanol, idet ethanol foretrækkes, aromatiske carbonhydri-
der, f.eks. benzen, toluen og xylene, ethere med højt kogepunkt,
f.eks. tetrahydrofuran og dioxan, samt amider, f.eks.
10 dimethylformamid og diethylformamid. Hvis i forbindelserne
med den almene formel V X' betegner chlor eller brom, kan
reaktionsblandingen også indeholde natriumiodid til erstatning
af chlor- eller bromatomet med det mere reaktive iodatom.

Det er ikke nødvendigt at isolere det således dannede
15 mellemprodukt med den almene formel II fra reaktionsblandingen,
eftersom dette produkt let ringslutter til den ønskede forbindelse
med formelen I, og i en foretrukken udførelsesform isoleres
mellemproduktet ikke, men får lov at ringslutte i det reaktionsmedium,
i hvilket det er fremstillet, idet
20 omsætningen udføres mellem forbindelserne men formelen V og
2-aminoethanolen ved en temperatur i området mellem ca. 25°C
og reaktionsmediets tilbagesvalingstemperatur, fortrinsvis omkring
tilbagesvalingstemperaturen. Når man imidlertid anvender mindre
energigirige reaktionsbetingelser, f.eks.
25 ved udførelse af omsætningen mellem forbindelsen med formelen
V og 2-aminoethanolen omkring eller under stuetemperatur, kan
mellemproduktforbindelsen med formelen II isoleres og derefter
ringsluttet til det ønskede produkt, f.eks. ved opvarmning i
pyridin, ethanol eller xylene.

30 Eksempler på forbindelser med formelen I, der er repræsentative
for forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende
opfindelse, er følgende:

10-Chlor-2,3,5,11b-tetrahydro-7-(2-hydroxyethyl)-11b-
-phenyl-oxazolo-[3,2-d][1,4]-benzodiazepin-6(7H)-on og
35 10-chlor-11b-(2-fluorphenyl)-2,3,5,11b-tetrahydro-7-
-(2-hydroxyethyl-oxazolo-[3,2-d][1,4]-benzodiazepin-6(7H)-on.

0

De tricycliske benzodiazepinderivater med formlen I kan anvendes som lægemidler og er karakteristiske ved at være aktive som sedativer, muskelafslappende og antikon-

5

vulsive midler. Den farmakologiske aktivitet af to repræsentative af de her omhandlede forbindelser er blevet bestemt ved standard-

10

forsøg. Forbindelserne, som er blevet anvendt ved disse forsøg, er følgende:

10-Chlor-2,3,5,11b-tetrahydro-7-(2-hydroxyethyl)-

-11b-phenyloxazolo-[3,2-d][1,4]-benzodiazepin-6(7H)-on.

(Forbindelse A)

og 10-chlor-11b-(2-fluorphenyl)-2,3,5, 11b-tetrahydro-

-7-(2-hydroxyethyl)-oxazolo-[3,2-d][1,4]-benzodiazepin-6(7H)-on

(Forbindelse B)

15

De ved disse forsøg anvendte prøver er følgende:

Kamp-forsøg

20

Dette forsøg egner sig til afprøvning af forbindelser med muskelafslappende egenskaber og/eller angstdæmpende virkning (tranquillizers). 2 mus anbringes under et omvendt én-liters bægerglas på et gitter, gennem hvilket de udsættes for slag på poterne. Herved kommer musene i en agiteret tilstand, som fra tid til anden ytrer sig ved korte tvekampe. Der vælges musepar, som i en 2 minutters forsøgsperiode har kæmpet mindst 5 gange, forsøgsstoffet indgivet oralt, og forsøget gentages efter 1 time, idet der anvendes logaritmisk stigende doser op til højst 100 mg/kg. Den 100% hæmmende dosis er den, der hos 3 ud af 3 musepar hindrer kamp.

Hældende plan

30

Dette forsøg anvendes til bestemmelse af muskelafslappende aktivitet og/eller sedativ virkning. Grupper på hver 6 hanmus gives tekstforbindelsen (maksimaldosis 500 mg pr. kg) og efterlades dernæst på en hældende flade i mindst 4 timer til observation af paralyserende virkninger, der er kraftige nok til at bevirke, at musene glider ned af fladen. Såfremt aktivitet iagttages, forsøges der med yderligere doser, indtil mindst 2 doser opnås, ved

35

0

hvilke nogle, med ikke alle dyrene glider ned af fladen. Doser, ved hvilke mus glider ned af fladen på grund af toksicitet eller excitation, er ikke inkluderet i beregningen af PD_{50} . PD_{50} bestemmes fra en kurve, hvor dosis afsættes mod den procentdel af mus, som paralyseres. Denne PD_{50} -værdi defineres som den dosis i mg pr. kg, som kan forventes at bevirke, at 50 procent af musene glider ned af fladen.

5

Uanæstetiseret kat.

10

Katte behandles oralt og iagttages for symptomer, sædvanligvis ataksi. En kat anvendes ved en dosis på 50 mg pr. kg. Hvis aktivitet er til stede, anvendes der op til 3 katte pr. dosis. Resultaterne viser den minimale effektive dosis (MED). Dette forsøg anvendes til bestemmelse af muskelafslappende aktivitet.

15

Antimetrazol-test.

Dette forsøg anvendes til bestemmelse af anti-konvulsiv og/eller sedativ virkning af forbindelserne hos mus. Forsøgsforbindelsen indgives oralt til grupper på hver 4 mus ved forskellige dosisniveauer. En time senere indgives metrazol (ved et dosisniveau, som tidligere er bestemt til at være tilstrækkeligt til at inducere konvulsive virkninger i alle testdyrene, ca. 125 mg pr. kg) ad subkutan vej, og dyrene iagttages for virkninger, der beskytter mod kramper. Resultaterne angives som det antal dyr, der beskyttes mod kramper. Den dosis, ved hvilken 50% af dyrene er beskyttet mod kramper, benævnes ED_{50} -værdien.

20

25

Forsøgsresultaterne under anvendelse af de ovennævnte forbindelser er opstillet i den følgende tabel I.

30

35

Tabel I

Forbindelse	Kamp-forsøg 100% hæmmende dosis	Forsøg på hælde- de flade PD ₅₀	Forsøg med uan- æstetiseret kat MED	Antimetrazol-forsøg ED ₅₀
A	20 mg/kg	50 mg/kg	5 mg/kg	-
B	4 mg/kg	15 mg/kg	0,5 mg/kg	2,3 mg/kg

0

Forbindelserne med formlen I kan anvendes til fremstilling af konventionelle farmaceutiske præparater, idet forbindelserne f.eks. kan blandes med konventionelle uorganiske eller organiske, indifferente farmaceutiske bærestoffer, der er egnede til parenteral eller enteral indgivelse, f.eks. vand, gelatine, lactose, stivelse, magnesiumstearat, talk, vegetabiliske olier, gummiarabicum, polyalkylenglycoler eller vaseline. Forbindelserne kan indgives i konventionelle farmaceutiske former, f.eks. 10 faste former, såsom tabletter, dragées, kapsler eller suppositorier, eller flydende former, f.eks. opløsninger, suspensioner eller emulsioner. Endvidere kan de farmaceutiske præparater indeholdende de her omhandlede forbindelser underkastes konventionelle farmaceutiske behandlinger, f.eks. sterilisering, og kan indeholde konventionelle farmaceutiske 15 tilsætningsstoffer, såsom konserveringsmidler, stabiliseringsmidler, fugtemidler, emulgeringsmidler, salte til regulering af det osmotiske tryk eller pufferstoffer. Præparaterne kan også indeholde andre farmaceutisk aktive materialer. 20

En egnet farmaceutisk dosisenhed kan indeholde fra ca. 1 til ca. 500 mg af de ovennævnte forbindelser med formlen I, idet et dosisområde fra ca. 1 mg til ca. 100 mg er foretrukket til oral indgivelse, og 25 idet dosisområdet fra ca. 1 mg til ca. 50 mg foretrakkes til parenteral indgivelse. For ethvert bestemt objekt bør den specifikke dosis imidlertid reguleres i overensstemmelse med det individuelle behov og den professionelle bedømmelse af den person, der indgiver eller overvåger indgivelsen af de nævnte forbindelser. De vil forstås, at de 30 nævnte doser kun skal opfattes som eksempler.

De følgende eksempler tjener til nærmere belysning af fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

35

Eksempel 1

Til en opløsning af 10 g (0,04 mol) 2-amino-5-chlor-2'-fluorbenzophenon i 100 ml tør benzen sættes der under nitrogen 10,6 g (0,08 mol) aluminiumchlorid.

0

Derpå sættes der til blandingen i løbet af 5 minutter 7 g (0,16 mol) ethylenoxid, idet temperaturen ved køling i et isbad holdes under 35°C. Derefter lader man blandingen henstå i 65 timer ved stuetemperatur og gentager derpå de ovenfor beskrevne foranstaltninger under anvendelse af de samme mængder af aluminiumchlorid og ethylenoxid. Den fremkomne blanding henstilles i 5 timer ved stuetemperatur, hvorpå man fjerner benzenen ved destillation, gør remanensen alkalisk med ammoniumhydroxid, omrører den med 100 ml methylenchlorid og filtrerer. Filtratets organiske fase skilles fra, vaskes med mættet kogsaltopløsning, tørres over vandfrit natriumsulfat og inddampes til tørhed. Remanensen omkrystalliseres tre gange fra en blanding af ether og petroleumsether, hvorved der fås 5-chlor-2'-fluor-2-(2-hydroxyethyl)-aminobenzo-phenon i form af gule nåle med smp. 96-101°C.

En opløsning af 10 g (34 mmol) 5-chlor-2'-fluor-2-(2-hydroxyethyl)-aminobenzophenon i 150 ml chloroform blandes med en opløsning af 2 g (19 mmol) natriumcarbonat i 150 ml vand. Tofasesystemet tilføjes derpå under omrøring dråbevis 7,9 g (39 mmol) bromacetylbromid efter to timers omrøring 2 g (19 mmol) natriumcarbonat og efter yderligere tre timers omrøring yderligere 7,9 g (39 mmol) bromacetylbrom. Efter 1 time fraskilles blandingens organiske fase, vaskes med 1N saltsyre og derpå med vand, tørres og indampes i vakuum, hvorved der efterlades en gummiagtig remanens.

Den ovennævnte remanens opløses i 150 ml benzen, og der tilsættes 5 ml triethylamin og 2,3 g (36 mmol) ethanolamin, hvorpå blandingen omrøres natten over ved stuetemperatur. Derpå rystes blandingen med eddikeester og vand, og den organiske fase skilles fra, tørres og indampes til tørhed i vakuum. Remanensen fordeles mellem ether og 1N saltsyre, hvorpå den saltsure fase vaskes med eddikeester, og vandet fjernes i vakuum. Som remanens fås der en orangefarvet, gummiagtig masse, der ifølge tyndtlagschroma-

0

togrammet hovedsageligt synes at indeholde 4'-chlor-2'-
-(2-fluorbenzoyl)-N-(2-hydroxyethyl)-2-(2-hydroxyethyl-
amino)-acetanilid og 10-chlor-11b-(2-fluorphenyl)-7-
-(2-hydroxyethyl)-2,3,5,11b-tetrahydrooxazolo[3,2-d][1,4]-
5 benzodiazepin-6(7H)-on.

En eddikeesteropløsning af 1,5 g af den gummi-
agtige remanens chromatograferes på 150 g Florisil og
elueres med 200 ml hexan (fraktion 1) og med 250 ml 50%'s
eddikeester i hexan (fraktion 2-4). Fraktionerne 2-4
10 inddampes i vakuum, hvorved der fås 10-chlor-11b-(2-
-fluorphenyl)-7-(2-hydroxyethyl)-2,3,5,11b-tetrahydrooxa-
zolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(7H)-on i form af et voks-
agtigt fast stof med smp. 138-146°C.

15 Eksempel 2

En opløsning af 4,3 g (0,01 mol) 4'-chlor-2'-
-(2-fluorbenzoyl)-N-(2-hydroxyethyl)-2-(2-hydroxyethyl-
amino)-acetanilid-hydrochlorid (smp. 174-178°C) i en blan-
ding af 250 ml benzen og 5 ml triethylamin opvarmes under
20 tilbagesvaling i 12 timer. Opløsningen inddampes under
formindsket tryk, og remanensen fordeles mellem 200 ml
dichlormethan og 200 ml vand. Lagene adskilles, og det
organiske lag vaskes to gange med 100 ml vand, tørres
over natriumsulfat og inddampes. Ved krystallisation
25 og omkrystallisation af remanensen fra en blanding af
dichlormethan og petroleumsether (Kp. 30-60°C) fås der
10-chlor-11b-(2-fluorphenyl)-7-(2-hydroxyethyl)-2,3,5,11b-
-tetrahydrooxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(7H)-on i
form af farveløse plader med smp. 147-151°C.

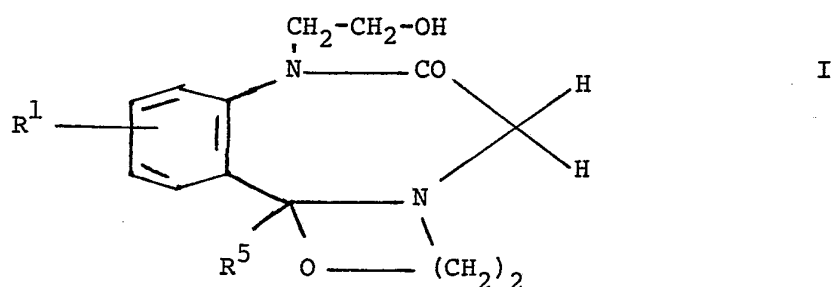
0

P A T E N T K R A V.

1. Fremgangsmåde til fremstilling af oxazolo[3,2-d]-
[1,4]benzodiazepiner med den almene formel

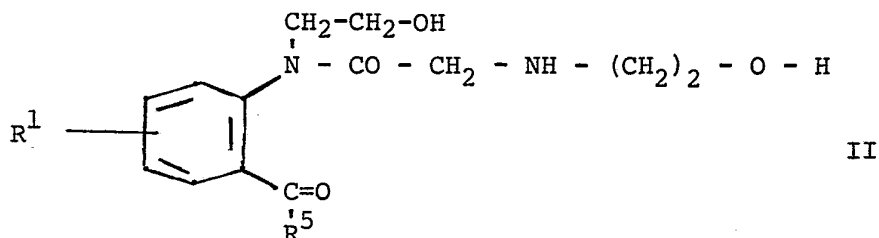
5

10



15 i hvilken R¹ betegner hydrogen, halogen, nitro eller tri-
fluormethyl, og R⁵ betyder phenyl eller phenyl, der er
substitueret med halogen, k e n d e t e g n e t v e d, a t
man ringslutter en forbindelse med den almene formel

20



25

i hvilken R¹ og R⁵ har den ovenfor angivne betydning.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t v e d, a t R¹ betegner hydrogen eller halogen, som er
bundet til benzenringen i para-stilling med hensyn til
30 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$
-N-gruppen, og R⁵ betegner phenyl eller phenyl, der
i ortho-stillingen er substitueret med halogen.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g -
n e t v e d, a t R¹ betyder chlor, og R⁵ betyder phenyl eller
35 o-fluorphenyl.

0

4. Fremgangsmåde ifølge krav 3, k e n d e t e g -
n e t ved, at der fremstilles 10-chlor-2,3,5,11b-tetra-
hydro-7-(2-hydroxyethyl)-11b-phenyloxazolo[3,2-d][1,4]ben-
zodiazepin-6(7H)-on.

5

5. Fremgangsmåde ifølge krav 3, k e n d e t e g -
n e t ved, at der fremstilles 10-chlor-11b-(2-fluorophe-
nyl)-2,3,5,11b-tetrahydro-7-(2-hydroxyethyl)-oxazolo[3,2-d]-
[1,4]benzodiazepin-6(7H)-on.

Fremdragne publikationer:

DK ans.nr. 5768/68 (pat.141780), 4639/69, 4986/69 (pat.140284).