

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

Brevet N°

8 2 2 7 2

du 19 mars 1980

Titre délivré :

- 1 JUIL. 1980



Monsieur le Ministre
de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Industrielle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

Adresse rectifiée
à l'adresse
de la société
(Japon)

La société dite: THE GREEN CROSS CORPORATION, 1-47, Chuo-1- (1)
chome, Joto-ku, à KYOTO, Japon, représentée par Monsieur
Jacques de Muysen, agissant en qualité de mandataire (2)

dépose ce dix-neuf mars 1900 quatre-vingt (3)
à 15 heures, au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
"Nouveau composé du benzodiazépine". (4)

déclare, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
voir au verso (5)

2. la délégation de pouvoir, datée de KYOTO le 21 février 1980
3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires ;
4. // planches de dessin, en deux exemplaires ;
5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le 19 mars 1980
revendique pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
(6) brevet déposée(s) // (7) au Japon
le 17 juillet 1979 (No. 89886/79) (8)

au nom de la déposante (9)
élit domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
35, bld. Royal (10)

solicite la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes
susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à // mois.

Le mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Industrielle à Luxembourg, en date du :

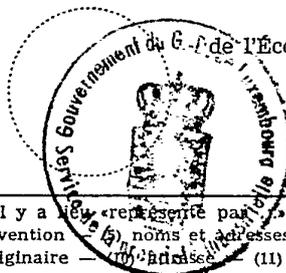
19 mars 1980

à 15 heures

Pr. le Ministre

de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes,

p. d.



A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il y a lieu, « représenté par » agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) 6, 12 ou 18 mois.

- 1.- Yasuo UEDA, 28-8-301, Shakusonjicho, Hirakata-shi, Japon
- 2.- Yoshio KAGITANI, 427-22, Yamanobocho, Kashiwara-shi, Japon
- 3.- Eiji SAKO, 12-9, Nagaremachi-4-chome, Hirano-ku, Osaka, Japon
- 4.- Tadakazu SUYAMA, 3-7, Matsuigaoka-4-chome, Tanabemachi, Tsuzuki-gun
Kyoto, Japon
- 5.- Nobuhiko KOMATSU, 3-4, Tabata-5-chome, Kita-ku, Tokyo, Japon
- 6.- Daisuke SATOH, 2-17, Kamikotoen-2-chome, Nishinomiya-shi, Japon

RÉVENDICATION DE LA
PRIORITE DU DEPOT DE
LA DEMANDE DE BREVET
EN Au JAPON
DU 17 JUILLET 1979



Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

Luxembourg

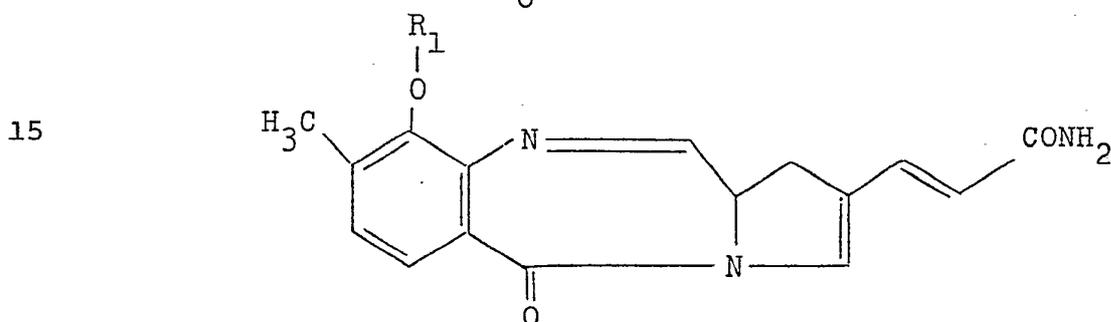
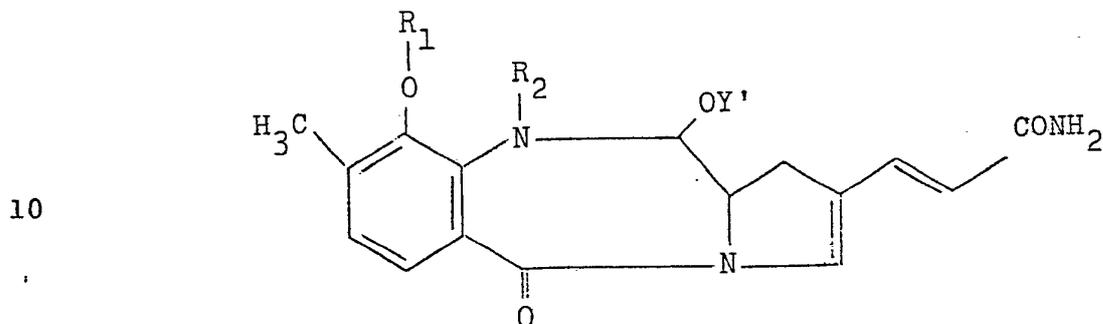
formée par : THE GREEN CROSS CORPORATION

pour : "Nouveau composé du benzodiazépine".

2

(Demande de brevet japonaise publiée n° 79082/1977 ;
brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.361.742 ; J. Amer.
Chem. Soc., 87, 5791-5793 (1965).

De même, on savait déjà que des composés
5 (dérivés du PBA) répondant aux formules :



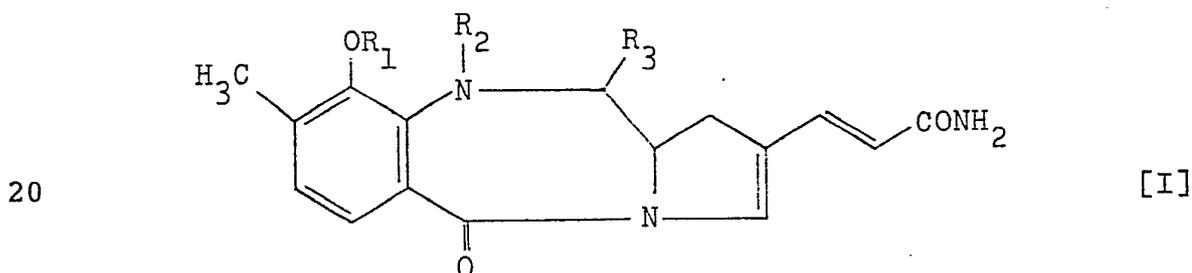
20 dans lesquelles R_1 est choisi parmi l'hydrogène, un groupe
acyle, carbamyle et alcoxycarbonyle ; R_2 est choisi parmi
l'hydrogène et le groupe acyle ; l'un au moins des substi-
tuants R_1 et R_2 étant différent de l'hydrogène ; Y' est
choisi parmi un alkyle, l'hydrogène, un phénylalkyle et un
25 acyle, R_2 et le groupe OY' pouvant ensemble constituer une
liaison chimique, présentaient un effet antitumoral (Brevets
des Etats-Unis d'Amérique n° 3.523.941 et 3.524.849).

Comme on le sait, bien que le PBA, le P'B'A',
le P"B"A" et les autres dérivés du PBA exercent un très
30 puissant effet antitumoral, ils présentent une forte
toxicité, et en particulier une cardiotoxicité due à des
effets secondaires. Par conséquent, malgré leur utilité,
leur utilisation en tant que médicament thérapeutique est
soumise à certaines restrictions. La demanderesse a donc
35 entrepris des recherches approfondies dans le but de mettre

au point un composé pour lequel les effets secondaires propres aux composés précités ont été éliminés ou amoindris sans diminution notable de l'effet antitumoral. C'est ainsi que divers composés ont été synthétisés à partir du PBA, du P'B'A' et d'autres dérivés du PBA et qu'ils ont été soumis à des essais systématiques de leur effet antitumoral et de leur toxicité dans le but de trouver de nouveaux composés. Cette recherche a conduit à la réalisation de la présente invention.

L'invention a pour but de fournir un nouveau composé du 1H-pyrrolo-(2,1-c)(1,4)benzodiazépine-2-acrylamide présentant un effet antitumoral et une faible toxicité.

Conformément à la présente invention, il est fourni un nouveau composé du 1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzodiazépine-2-acrylamide répondant à la formule :



dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe acyle, carbamyle ou alcoxycarbone, R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe acyle, et R_3 représente un radical acide sulfinique (SO_2X) ou un radical acide sulfonique (SO_3X), X étant l'hydrogène ou un cation pharmaceutiquement acceptable.

Dans le composé ci-dessus, le groupe acyle est un benzoyle ou un alcanoyle en C_1 à C_6 ; l'atome d'azote du carbamyle peut être substitué par un groupe phényle ou alkyle en C_1 à C_6 ; et le groupe alcoxycarbone contient un groupe alcoxy en C_1 à C_6 .

Des exemples de composés répondant à la formule (I) sont donnés ci-après.

5,10,11,11a-tétrahydro-10-acétyl-9-hydroxy-8-méthyl-5-oxo-11-sulfo-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzo-diazépine-2-acrylamide et des sels de métaux alcalins ou alcalino-terreux de celui-ci.

5 5,10,11,11a-tétrahydro-9-acétoxy-10-acétyl-8-méthyl-5-oxo-11-sulfo-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzodiazépine-2-acrylamide et des sels de métaux alcalins ou alcalino-terreux de celui-ci.

10 5,10,11,11a-tétrahydro-10-acétyl-9-carbamyloxy-8-méthyl-5-oxo-11-sulfo-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzodiazépine-2-acrylamide et des sels de métaux alcalins ou alcalino-terreux de celui-ci.

15 5,10,11,11a-tétrahydro-9-hydroxy-8-méthyl-5-oxo-11-sulfo-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzodiazépine-2-acrylamide et des sels de métaux alcalins ou alcalino-terreux de celui-ci.

20 5,10,11,11a-tétrahydro-9-acétoxy-8-méthyl-5-oxo-11-sulfo-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzodiazépine-2-acrylamide et des sels de métaux alcalins ou alcalino-terreux de celui-ci.

25 5,10,11,11a-tétrahydro-9-carbamyloxy-8-méthyl-5-oxo-11-sulfo-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzodiazépine-2-acrylamide et des sels de métaux alcalins ou alcalino-terreux de celui-ci.

5,10,11,11a-tétrahydro-10-acétyl-9-hydroxy-8-méthyl-5-oxo-11-sulfo-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)-benzodiazépine-2-acrylamide et des sels de métaux alcalins ou alcalino-terreux de celui-ci.

30 5,10,11,11a-tétrahydro-9-acétoxy-10-acétyl-8-méthyl-5-oxo-11-sulfo-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)-benzodiazépine-2-acrylamide et des sels de métaux alcalins ou alcalino-terreux de celui-ci.

35 5,10,11,11a-tétrahydro-10-acétyl-9-carbamyloxy-8-méthyl-5-oxo-11-sulfo-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)-benzodiazépine-2-acrylamide et des sels de métaux alcalins ou alcalino-terreux de celui-ci.

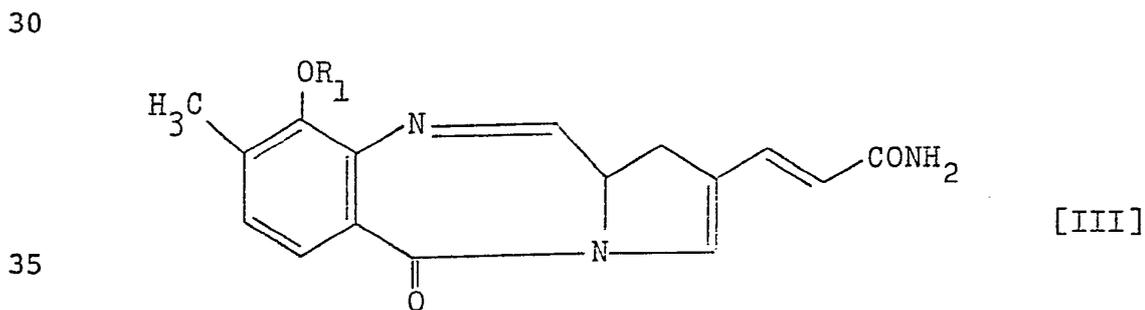
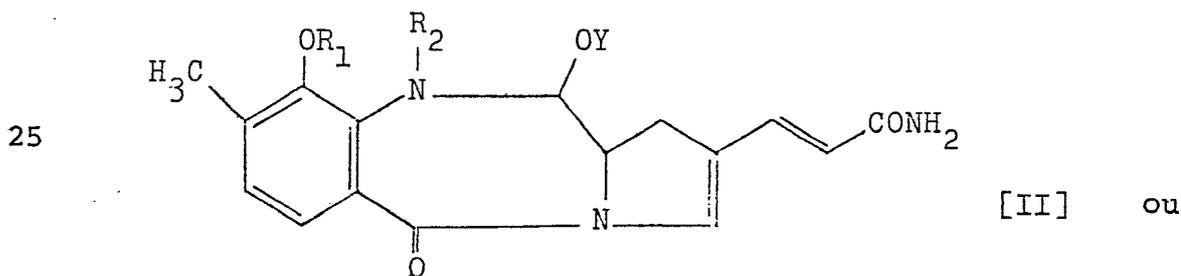
5,10,11,11a-tétrahydro-9-hydroxy-8-méthyl-5-oxo-11-sulfino-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzodiazépine-2-acrylamide et des sels de métaux alcalins ou alcalino-terreux de celui-ci.

5 5,10,11,11a-tétrahydro-9-acétoxy-8-méthyl-5-oxo-11-sulfino-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzodiazépine-2-acrylamide et des sels de métaux alcalins ou alcalino-terreux de celui-ci.

10 5,10,11,11a-tétrahydro-9-carbamyloxy-8-méthyl-5-oxo-11-sulfino-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzodiazépine-2-acrylamide et des sels de métaux alcalins ou alcalino-terreux de celui-ci.

15 5,10,11,11a-tétrahydro-8-méthyl-9-méthoxy-carbonyloxy-5-oxo-11-sulfo-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzodiazépine-2-acrylamide et des sels de métaux alcalins ou alcalino-terreux de celui-ci.

Parmi les composés de l'invention, ceux dont le radical R_3 de la formule (I) est une partie acide sulfonique ou un sel de celle-ci, sont obtenus en faisant réagir
20 un composé actif du soufre dans un solvant inerte, avec du PBA ou un de ses dérivés répondant aux formules :



dans lesquelles R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus et Y représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe phényle (alkyle inférieur).

Comme exemples de solvants inertes, on citera un solvant organique tel que le méthanol, l'éthanol, l'acétone, le diméthylformamide, le diméthyl-sulfoxyde, l'éther diéthylique, le benzène et l'hexane, qui peuvent si nécessaire contenir de l'eau. Comme composés actifs du soufre adéquats, on citera par exemple l'acide anhydrosulfureux ($H_2S_2O_5$), l'acide trithionique, l'acide dithionique, l'acide dithioneux ($H_2S_2O_4$), des sels de métaux alcalins ou alcalino-terreux de ceux-ci, l'acide sulfureux, les sulfites de métal, les bisulfites de métal, et le bioxyde de soufre.

Ces composés du soufre sont utilisés directement ou sous forme d'une solution ou d'une suspension dans de l'eau ou des solvants organiques. On peut également faire réagir un agent réducteur approprié (tel que de la poussière de zinc) et de l'acide sulfureux avec un composé de formule (II) ou (III). Dans tous les cas, la réaction se déroule de façon suffisamment rapide à une température proche de la température ambiante. Une fois la réaction achevée, on peut isoler le produit souhaité du mélange réactionnel par des procédés physiques et chimiques classiques tels que la concentration, la précipitation et la chromatographie, tout en protégeant le produit contre l'oxydation au moyen d'un courant d'azote ou par un autre procédé.

Les dérivés 11-sulfinés de l'invention, obtenus par les modes opératoires décrits ci-dessus à partir des composés de départ de formules (II) ou (III) ou tout ou partie des radicaux R_1 , R_2 et Y peuvent être des atomes d'hydrogène, sont convertis par des modes opératoires classiques en les dérivés 11-sulfinés de l'invention ayant des substituants tels que ceux définis dans la formule (I) et autres que l'atome d'hydrogène pour R_1 et R_2 respectivement.

Parmi les composés de l'invention, on peut facilement obtenir ceux dont le radical R_3 de la formule (I) est une partie acide sulfonique ou un sel de celle-ci, à partir des dérivés 11-sulfino décrits ci-dessus par des techniques d'oxydation classiques comme celle qui consiste à faire passer un gaz contenant de l'oxygène ou de l'oxygène moléculaire tel que l'air dans une solution du dérivé sulfino.

Les résultats des essais de toxicité et des essais de l'effet antitumoral effectués pour confirmer l'utilité des composés de l'invention sont donnés dans le tableau 1. Ces essais ont été effectués de la façon suivante.

Essai de toxicité : on met en suspension le composé à tester dans du sérum physiologique à diverses concentrations en utilisant la méthode de dilution en série (rapport commun : 1 : 1,5). On administre chacune des solutions par voie intrapéritonéale à des groupes de 8 à 12 souris mâles de souche dd pesant chacune 18 à 21 g. On élève ensuite les souris en leur fournissant une alimentation normale et de l'eau. La DL_{50} est déterminée par analyse Probit en observant le nombre d'animaux morts et survivants au cours des 3 semaines qui suivent l'administration.

Essai de l'effet antitumoral : on inocule 10^6 cellules de Leucémie P388 à chaque membre de groupes de 8 à 12 souris mâles de souche CDF_1 d'un poids de 18 à 20 g. Le composé testé est administré par voie intrapéritonéale aux groupes traités, à des doses prédéterminées, pendant 6 jours consécutifs, en commençant 24 heures après l'inoculation. Le nombre de jours s'étant écoulés jusqu'à la mort de l'animal d'essai est compté pour chaque souris afin d'obtenir la durée moyenne de survie. La prolongation de la durée de survie, révélatrice de l'efficacité du composé essayé est calculée à partir de l'équation suivante.

Prolongation de la durée de survie, % :

Durée moyenne de survie du
groupe traité

$$= \frac{\text{Durée moyenne de survie du groupe traité}}{\text{Durée moyenne de survie du groupe témoin}} \times 100$$

5

M

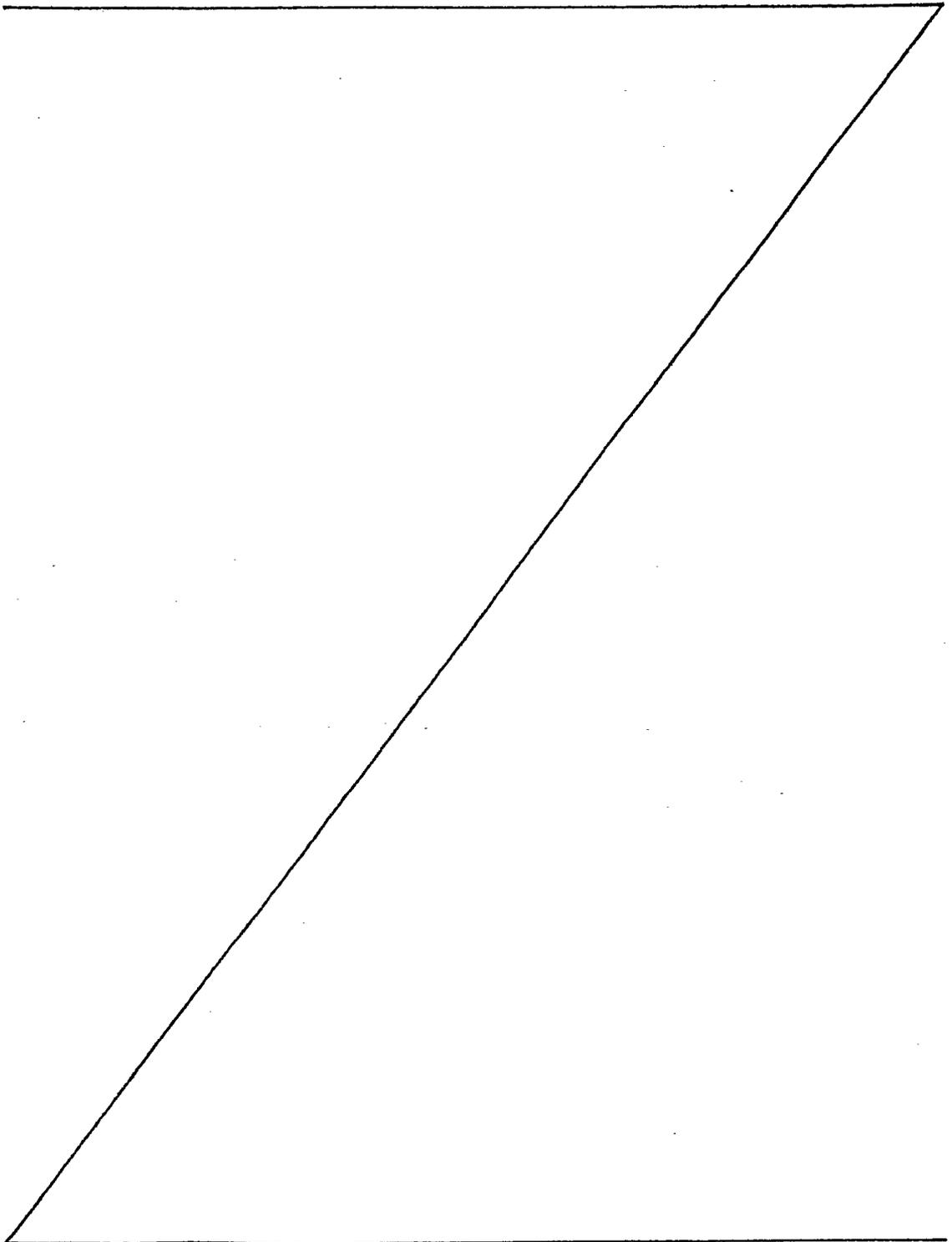


Tableau 1. Toxicité et effet antitumoral des composés répondant à la formule générale (I)

R ₁ en position 9	R ₂ en position 10	R ₃ en position 11	DL ₅₀ (mg/kg)	Essai sur les animaux	
				Dose quotidienne (mg/kg)	Prolongation de la durée de survie %
H	H	SO ₂ H	2,18	0,12	212,0
COCH ₃	H	SO ₂ H	2,54	0,12	210,0
CONH ₂	H	SO ₂ H	2,37	0,12	200,3
COOCH ₃	H	SO ₂ H	2,56	0,12	198,7
H	COCH ₃	SO ₂ H	2,50	0,12	233,3
COCH ₃	COCH ₃	SO ₂ H	2,62	0,12	190,0
CONH ₂	COCH ₃	SO ₂ H	2,84	0,12	201,3
H	H	SO ₃ H	2,21	0,12	213,1
COCH ₃	H	SO ₃ H	2,68	0,12	213,3
CONH ₂	H	SO ₃ H	2,40	0,12	217,1
COOCH ₃	H	SO ₃ H	2,55	0,12	206,7
H	COCH ₃	SO ₃ H	2,43	0,12	198,6
COCH ₃	COCH ₃	SO ₃ H	2,81	0,12	193,3
CONH ₂	COCH ₃	SO ₃ H	2,80	0,12	197,2

Tableau I (suite)

R ₁ en position 9	R ₂ en position 10	R ₃ en position 11	DL ₅₀ (mg/kg)	Essai sur les animaux	
				Dose quotidienne* (mg/kg)	Prolongation de la durée de survie %
H	H	SO ₂ Na	2,28	0,12	209,2
H	H	SO ₂ K	2,31	0,12	208,6
COCH ₃	H	SO ₂ Na	2,60	0,12	199,6
H	H	SO ₃ Na	2,31	0,12	209,9
H	COCH ₃	SO ₃ Na	2,51	0,12	216,4
COCH ₃	COCH ₃	SO ₂ Na	2,71	0,12	200,0
COCH ₃	COCH ₃	SO ₃ Na	3,04	0,12	201,0
PBA			0,73	0,12	216,7

Note : La dose quotidienne * est exprimée sur la base du PBA (5,10,11,11a-tétrahydro-5,11-dihydroxy-8-méthyl-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)-benzodiazépine-2-acrylamide).

Les exemples non limitatifs suivants sont donnés à titre d'illustration de l'invention.

Exemple 1.

Dans 200 ml de méthanol, on dissout 2 g de 5,10, 11, 11a-tétrahydro-10-acétyl-9-hydroxy-8-méthyl-11-méthoxy-5-oxo-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)-benzodiazépine-2-acrylamide. On mélange la solution obtenue avec une solution contenant 20 g de dithionate de sodium dans 1800 ml d'eau. On agite le mélange à 20° - 35° pendant une heure, puis on y ajoute 2000 ml de n-butanol en agitant énergiquement. On sépare la couche de butanol, on la sèche sur du sulfate de sodium anhydre et on l'évapore à sec. On dissout le résidu dans 200 ml de méthanol, puis on y ajoute 800 ml de chloroforme et on l'introduit au sommet d'une colonne de gel de silice (40 x 1000 mm). On développe la phase adsorbée avec un mélange méthanol-chloroforme (1 : 4) et on vérifie l'identité de la fraction contenant la substance recherchée par un bio-autogramme (Staphylocoque dorée) en utilisant une technique de chromatographie sur couche mince (solvant de développement : mélange acétate d'éthyle-méthanol (4 : 1)). On sèche la fraction utile sur du sulfate de sodium anhydre, on la concentre sous vide et on recueille la substance cristalline par filtrage sous atmosphère d'azote. On recristallise cette substance dans du méthanol, ce qui donne 1,75 g de cristaux jaunes en aiguille de sel de sodium du 5, 10, 11, 11a-tétrahydro-10-acétyl-9-hydroxy-8-méthyl-5-oxo-11-sulfino-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzodiazépine-2-acrylamide fondant à 253,7-256,7°C. Ce composé répond à la formule (I).

Composition élémentaire : calculée pour

$C_{18}H_{18}N_3O_6S_1Na$: C, 50,58 ; H, 4,24 ; N, 9,83 ; S, 7,50 ; Na, 5,38. Trouvée : C, 51,24 ; H, 4,29 ; N, 9,59 ; S, 7,61 ; Na, 5,30.

Spectre d'absorption infrarouge : 1670, 1410, 1220, 1040 cm^{-1} .

Exemple 2.

Dans 100 ml de méthanol, on dissout 1 g de
 5,10,11,11a-tétrahydro-9-acétoxy-10-acétyl-11-méthoxy-8-méthyl-
 5-oxo-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)-benzodiazépine-2-acrylamide.
 5 On mélange la solution obtenue avec une solution contenant
 20 g de dithionite de sodium dans 1800 ml d'eau. On agite
 le mélange à 30°-45°C pendant 30 minutes, puis on y ajoute
 2000 ml de n-butanol en agitant énergiquement. On sépare la
 10 couche de butanol et on la concentre. Après évaporation de
 la plus grande partie du butanol, on dissout de nouveau le
 résidu dans de l'eau et on l'introduit au sommet d'une
 colonne d'Amberlite XAD-2 (40 x 100 mm). On élue ensuite
 la colonne avec un mélange méthanol : eau (8 : 2). Après
 l'avoir confirmée par chromatographie sur couche mince
 15 comme dans l'exemple 1, on sépare la fraction contenant le
 produit souhaité et on l'évapore sous vide à sec. On recriss-
 tallise le résidu dans un mélange éthanol-benzène, ce qui
 donne 0,8 g de cristaux de 5,10,11,11a-tétrahydro-9-acétoxy-
 10-acétyl-8-méthyl-5-oxo-11-sulfinio-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)
 20 benzodiazépine-2-acrylamide, sous forme d'aiguilles jaunes,
 fondant à 241,3-245,1°C. Ce composé répond à la formule (1).

Composition élémentaire : calculée pour

$C_{20}H_{21}N_3O_7S_1$: C, 53,68 ; H, 4,73 ; N, 9,39 ; S, 7,16.

trouvée : C, 52,95 ; H, 4,68 ; N, 9,21 ; S, 7,01.

25 Spectre d'absorption infrarouge : 1690, 1400,
 1210, 1035 cm^{-1} .

Exemple 3.

Dans 200 ml de méthanol, on dissout 2 g de 5,10,
 11,11a-tétrahydro-10-acétyl-9-hydroxy-8-méthyl-11-méthoxy-
 30 5-oxo-1H-pyrrolo(2,1-c)-(1,4-benzodiazépine-2-acrylamide.
 On mélange la solution obtenue avec une solution contenant
 20 g de dithionate de sodium dans 1800 ml d'eau. On agite
 le mélange à 20°-35°C pendant 1 heure puis on y mélange
 2000 ml de n-butanol en agitant énergiquement. On sépare la
 35 couche de butanol, on la sèche sur du sulfate de sodium

anhydre, et on l'évapore à sec. On recristallise le résidu dans un mélange méthanol-benzène, puis de nouveau dans du méthanol, ce qui donne 0,7 g de cristaux de 5,10,11,11a-tétrahydro-10-acétyl-9-hydroxy-8-méthyl-5-oxo-11-sulfino-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzodiazépine-2-acrylamide, sous forme d'aiguilles jaunes fondant à 249,6-253,2°C. Ce composé répond à la formule (I).

Composition élémentaire : calculée pour $C_{18}H_{19}N_3O_6S_1$: C, 53,33 ; H, 4,72 ; N, 10,36 ; S, 7,91.
trouvée : C, 52,95 ; H, 4,68 ; N, 10,62 ; S, 8,00.

Spectre d'absorption infrarouge : 1700, 1410, 1200, 1040 cm^{-1} .

Exemple 4.

D'une façon analogue à celle qui a été décrite dans l'exemple 2, on traite 1 g de 5,10,11,11a-tétrahydro-10-acétyl-9-carbamyloxy-11-méthoxy-8-méthyl-5-oxo-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzodiazépine-2-acrylamide, ce qui donne 0,65 g de cristaux de 5,10,11,11a-tétrahydro-10-acétyl-9-carbamyloxy-8-méthyl-5-oxo-11-sulfino-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)-benzodiazépine-2-acrylamide, sous forme d'aiguilles jaune pâle, fondant à 210,1-211,9°C. Ce composé répond à la formule (I).

Composition élémentaire : calculée pour : $C_{19}H_{20}N_4O_7S_1$: C, 50,89 ; H, 4,50 ; N, 12,50 ; S, 7,15.
trouvée : C, 50,70 ; H, 4,33 ; N, 12,45 ; S, 7,08 ;

Spectre d'absorption infrarouge : 1690, 1400, 1210, 1030 cm^{-1} .

Exemple 5.

D'une façon analogue à celle qui a été décrite dans l'exemple 3, on traite 2 g de 5,11,11a-trihydro-9-hydroxy-8-méthyl-5-oxo-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzodiazépine-2-acrylamide, ce qui donne 1,82 g de cristaux de 5,10,11,11a-tétrahydro-9-hydroxy-8-méthyl-5-oxo-11-sulfino-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzodiazépine-2-acrylamide, sous forme d'aiguilles blanches ou jaune pâle, fondant à 251,6-255,3°C. Ce composé répond à la formule (I).

Composition élémentaire ; calculée pour :

$C_{16}H_{17}N_3O_5S_1$: C, 52,88 ; H, 4,72 ; N, 11,56 ; S, 8,82.
trouvée : C, 52,70 ; H, 4,69 ; N, 11,80 ; S, 8,79.

Spectre d'absorption infrarouge : 1620, 1410,
5 1210, 1040 cm^{-1} .

Exemple 6.

D'une façon analogue à celle qui a été décrite dans l'exemple 1, on traite 2 g de 5,10,11,11a-tétrahydro-9-acétoxy-11-hydroxy-8-méthyl-5-oxo-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzodiazépine-2-acrylamide, ce qui donne 1,65 g de cristaux de sel de sodium du 5,10,11,11a-tétrahydro-9-acétoxy-8-méthyl-5-oxo-11-sulfino-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzodiazépine-2-acrylamide, sous forme d'aiguilles jaune pâle, fondant à 211,2-213,5°C. Ce composé répond à la formule (I).

15 Composition élémentaire : calculée pour :

$C_{18}H_{18}N_3O_6S_1Na$: C, 50,60 ; H, 4,25 ; N, 9,83 ; S, 7,50 ;
Na, 5,38.

Trouvée : C, 50,30 ; H, 4,31 ; N, 9,84 ; S, 7,70 ;
Na, 5,42.

20 Spectre d'absorption infrarouge : 1640, 1410,
1200, 1090 cm^{-1} .

Exemple 7.

D'une façon analogue à celle qui a été décrite dans l'exemple 1, on traite 2 g de 5,10,11,11a-tétrahydro-9-carbamyloxy-11-méthoxy-8-méthyl-5-oxo-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzodiazépine-2-acrylamide, ce qui donne 1,28 g de cristaux de sel de sodium du 5,10,11,11a-tétrahydro-9-carbamyloxy-8-méthyl-5-oxo-11-sulfino-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzodiazépine-2-acrylamide, sous forme d'aiguilles jaune pâle, fondant à 216,3-219,2°C. Ce composé répond à la formule (I).

30 Composition élémentaire : calculée pour :

$C_{17}H_{17}N_4O_6S_1Na$: C, 47,66 ; H, 4,00 ; N, 13,08 ; S, 7,48 ;
Na, 5,37.

Trouvée : C, 47,78 ; H, 3,99 ; N, 13,13 ; S, 7,43 ; Na, 5,30.

35 Spectre d'absorption infrarouge : 1640, 1400,
1200, 1090 cm^{-1} .

Exemple 8.

On traite du 5,10,11,11a-tétrahydro-10-acétyl-9-

hydroxy-8-méthyl-11-méthoxy-5-oxo-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4) benzodiazépine-2-acrylamide d'une façon identique à celle de l'exemple 1, pour obtenir le sel de sodium du 5,10,11,11a-tétrahydro-10-acétyl-9-hydroxy-8-méthyl-5-oxo-11-sulfino-
 5 1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzodiazépine-2-acrylamide. On dissout 2 g de ce sel dans 250 ml d'eau, et on l'oxyde en faisant barboter de l'air dans la solution. Après lyophilisation, on dissout le mélange résultant de l'oxydation dans du méthanol, puis on y ajoute quatre fois son volume
 10 de chloroforme, et on l'introduit au sommet d'une colonne de gel de silice (40 x 100 mm). On développe la colonne garnie au moyen d'un mélange méthanol-chloroforme. On concentre sous vide la fraction contenant le produit souhaité et on la recristallise dans du méthanol, ce qui donne
 15 1 g de cristaux de sel de sodium du 5,10,11,11a-tétrahydro-10-acétyl-9-hydroxy-8-méthyl-5-oxo-11-sulfo-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzodiazépine-2-acrylamide, sous forme d'aiguilles jaunes, fondant à 261-262,5°C. Ce composé répond à la formule (I).

20 Composition élémentaire : calculée pour :
 $C_{18}H_{18}N_3O_7S_1Na$: C, 48,76 ; H, 4,09 ; N, 9,48 ; S, 7,23 ; Na, 5,18.
 Trouvée : C, 48,85 ; H, 4,11 ; N, 9,52 ; S, 7,18 ; Na, 5,10.
 Spectre d'absorption infrarouge : 1650, 1410,
 25 1210, 1030 cm^{-1} .

Exemple 9.

Dans 200 ml de méthanol, on dissout 2 g de 5,10,11,11a-tétrahydro-9-acétoxy-11-méthoxy-8-méthyl-5-oxo-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzodiazépine-2-acrylamide. On agite
 30 la solution obtenue pendant 30 minutes tout en la faisant lentement passer dans un courant de bioxyde de soufre gazeux. Une fois la réaction achevée, on ajoute à la solution 2000 ml de n-butanol en agitant énergiquement, on sépare la couche de butanol, on la sèche sur du sulfate de sodium anhydre et
 35 on l'évapore à sec. On recristallise le résidu dans un mélange méthanol-benzène et on dissout de nouveau les cristaux dans 300 ml de méthanol. On fait lentement passer

un courant d'oxygène dans la solution pendant environ 40 minutes. On fractionne ensuite la solution au moyen d'une colonne d'Amberlite XAD-2 comme dans l'exemple 2. On concentre et recristallise la fraction contenant le produit souhaité, ce qui donne 1,62 g de cristaux de 5,10,11,11a-tétrahydro-9-acétoxy-8-méthyl-5-oxo-11-sulfo-1H-pyrrolo (2,1-c) (1,4)benzodiazépine-2-acrylamide, sous forme d'aiguilles jaunes, fondant à 231,4-235,4°C. Ce composé répond à la formule (I).

10 Composition élémentaire : calculée pour :

$C_{18}H_{19}N_3O_7S_1$: C, 51,3 ; H, 4,54 ; N, 9,97 ; S, 7,61.

trouvée : C, 50,9 ; H, 4,62 ; N, 9,83 ; S, 7,55.

Spectre d'absorption infrarouge : 1660, 1420, 1210, 1020 cm^{-1} .

15 Exemple 10.

Dans 200 ml de méthanol, on dissout 2 g de 5,10,11,11a-tétrahydro-10-acétyl-9-acétoxy-8-méthyl-11-méthoxy-5-oxo-1H-pyrrolo (2,1-c) (1,4)-benzodiazépine-2-acrylamide. On mélange la solution obtenue à une solution contenant 18 g de sulfite de potassium dans 1800 ml d'eau. Après avoir ajouté 2 g de poudre de zinc, on agite le mélange à la température ambiante, pendant environ 4 heures. On ajoute ensuite au mélange 2000 ml de n-butanol et on l'agite énergiquement. On sépare la couche de butanol, on la sèche sur du sulfate de sodium anhydre et on l'évapore à sec. On dissout le produit séché dans un mélange eau-méthanol (1 : 1). On fait lentement passer un courant d'oxygène dans la solution pendant environ 3 heures. Comme dans l'exemple 2, on fractionne la solution au moyen d'une colonne d'Amberlite XAD-2 pour séparer la fraction contenant le produit souhaité. On concentre et recristallise cette fraction ce qui donne 1,23 g de cristaux de sel de potassium du 5,10,11,11a-tétrahydro-9-acétoxy-10-acétyl-8-méthyl-5-oxo-11-sulfo-1H-pyrrolo (2,1-c) (1,4)benzodiazépine-2-acrylamide, sous forme d'aiguilles jaunes, fondant à 221,3-223,7°C. Ce composé répond à

la formule (I).

Composition élémentaire : calculée pour :

$C_{20}H_{20}N_3O_8S_1K$: C, 47,90 ; H, 4,02 ; N, 8,38 ; S, 6,39 ;
K, 7,80.

5 Trouvée : C, 47,77 ; H, 3,98 ; N, 8,41 ; S, 6,44 ;
K, 7,75.

Spectre d'absorption infrarouge : 1680, 1410,
1210, 1035 cm^{-1} .

Exemple 11.

10 On prépare le sel de sodium du 5,10,11,11a-
tétrahydro-9-carbamyl-oxy-8-méthyl-5-oxo-11-sulfino-1H-pyrro-
lo(2,1-c)(1,4)benzodiazépine-2-acrylamide de la façon décrite
dans l'exemple 7. On dissout 1 g de ce sel dans 150 ml d'eau,
15 et on le traite de la façon décrite dans l'exemple 8. Par
recristallisation dans du méthanol, on obtient 0,72 g de
cristaux de sel de sodium du 5,10,11,11a-tétrahydro-9-carba-
myloxy-8-méthyl-5-oxo-11-sulfo-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzo-
diazépine-2-acrylamide, sous forme d'aiguilles jaunes, fondant
à 241,6-243,2°C. Ce composé répond à la formule (I).

20 Composition élémentaire : Calculée pour :

$C_{17}H_{17}N_4O_7S_1Na$: C, 45,95 ; H, 3,86 ; N, 12,61 ; S, 7,21 ;
Na, 5,17.

Trouvée : C, 46,20 ; H, 4,05 ; N, 13,10 ; S, 7,17 ; Na, 5,08.

25 Spectre d'absorption infrarouge : 1680, 1400,
1220, 1040 cm^{-1} .

Exemple 12.

On traite de la façon décrite dans l'exemple 9,
2 g de 5, 10,11,11a-tétrahydro-8-méthyl-11-méthoxy-9-méthoxy-
carbonyloxy-5-oxo-1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzodiazépine-2-
30 acrylamide, ce qui donne 1,37 g de cristaux de 5,10,11,11a-
tétrahydro-8-méthyl-9-méthoxycarbonyloxy-5-oxo-11-sulfo-1H-
pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzodiazépine-2-acrylamide, sous forme
d'aiguilles jaune pâle fondant à 232,3-236,8°C. Ce composé
répond à la formule (I).

35 Composition élémentaire : Calculée pour :

$C_{18}H_{19}N_3O_8S_1$: C, 49,43 ; H, 4,38 ; N, 9,61 ; S, 7,33.

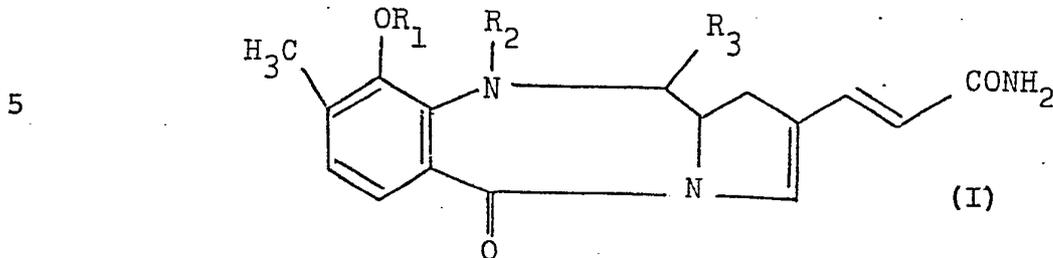
Trouvée : C, 50,10 ; H, 4,40 ; N, 9,65 ; S, 7,28.

Spectre d'absorption infrarouge : 1620, 1415,
1220, 1030 cm^{-1} .

SR 1265 JA MDT

REVENDICATIONS

1. Composé du 1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzodiazépine-2-acrylamide, caractérisé en ce qu'il répond à la formule :



dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe acyle, carbamyle, ou alcoxycarbonyle, R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe acyle, et R_3 représente un radical acide sulfinique SO_2X ou un radical acide sulfonique SO_3X , où X est l'hydrogène ou un cation pharmaceutiquement acceptable.

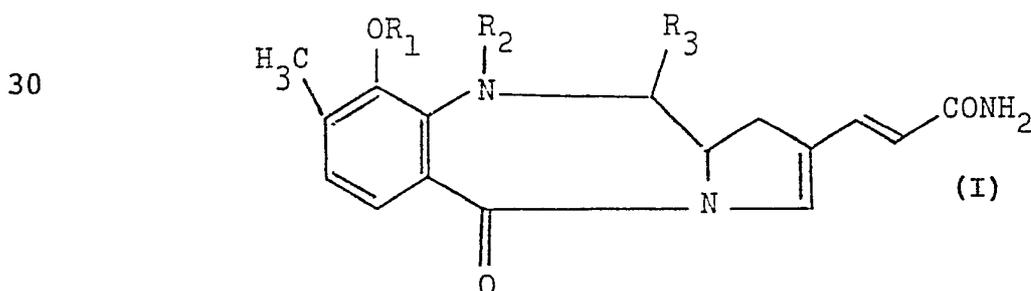
15 2. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que R_3 de la formule (I) est un radical acide sulfinique.

3. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que R_3 de la formule (I) est un radical acide sulfonique.

20

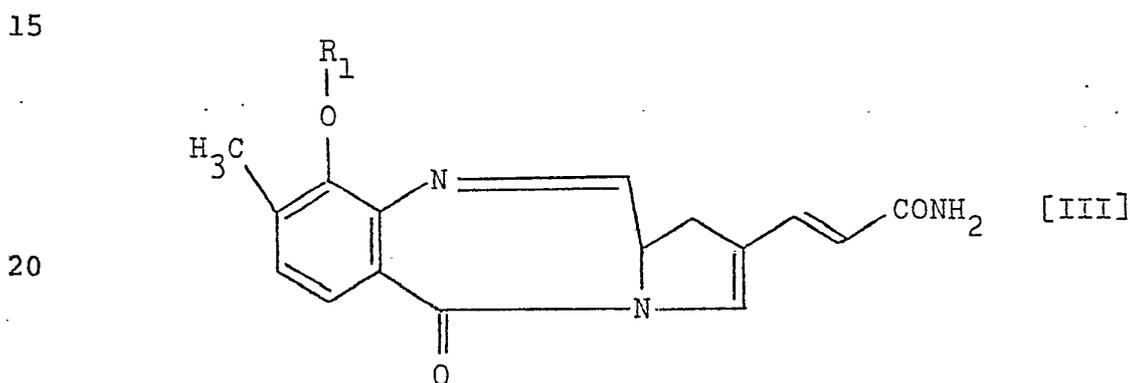
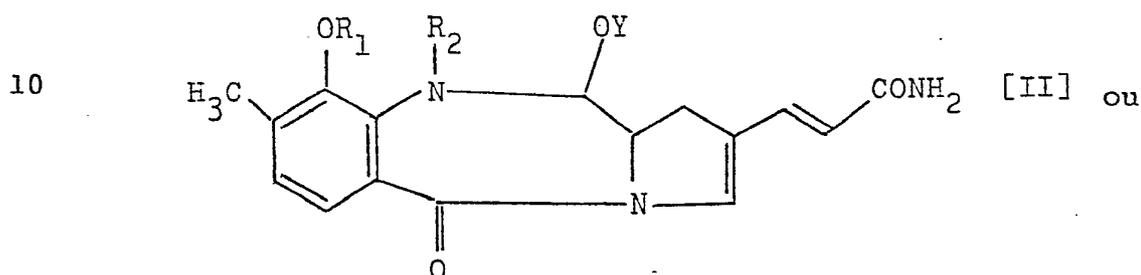
4. Composé suivant l'une quelconque des revendications 1, 2 et 3, caractérisé en ce que le cation pharmaceutiquement acceptable est un cation de métal alcalin ou un cation de métal alcalino-terreux.

25 5. Procédé de production d'un composé du 1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)-benzodiazépine-2-acrylamide répondant à la formule :



35

dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe acyle, carbamyle ou alcoxycarbonyle, R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe acyle, et R_3 représente un radical acide sulfinique SO_2X où X est l'hydrogène ou un cation pharmaceutiquement acceptable, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé actif du soufre avec un composé répondant à la formule :



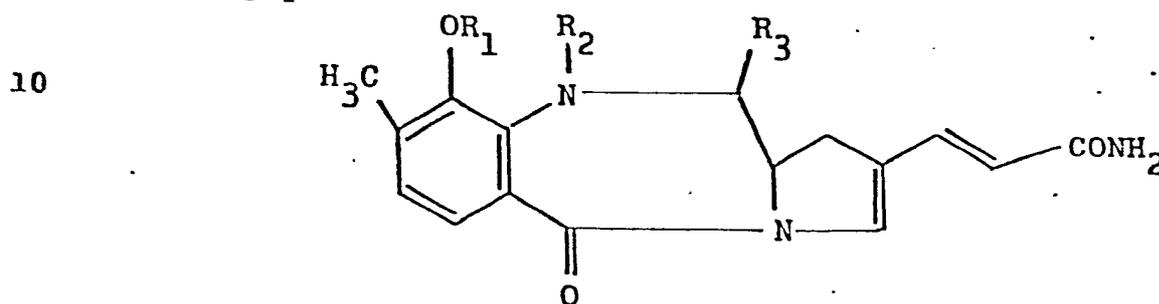
dans lesquelles R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus et Y représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe phényle (alkyle inférieur).

25 6. Procédé suivant la revendication 5, caractérisé en ce que la réaction s'effectue en présence d'un solvant inerte.

30 7. Procédé suivant la revendication 6, caractérisé en ce que le solvant inerte est le méthanol, l'éthanol, l'acétone, le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, l'éther diéthylique, le benzène, l'hexane, un mélange de ceux-ci ou un mélange de ceux-ci avec de l'eau.

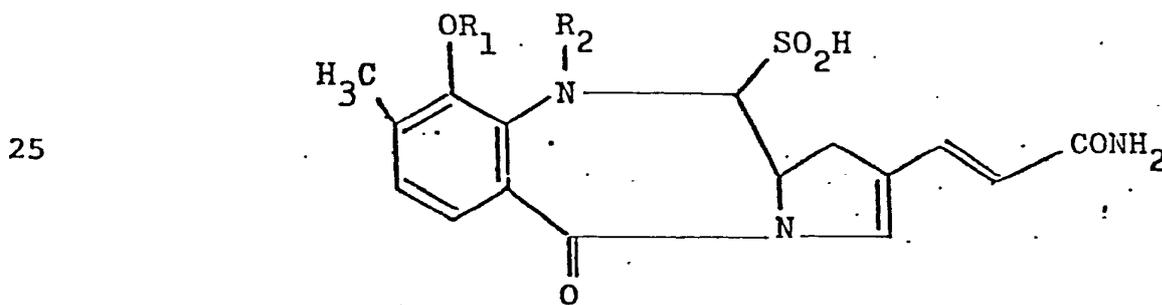
8. Procédé suivant la revendication 5, caractérisé en ce que le composé actif du soufre est l'acide anhydrosulfureux ($H_2S_2O_5$), l'acide trithionique, l'acide dithionique, l'acide dithionéux ($H_2S_2O_4$), un sel de métal alcalin ou alcalino-terreux de ceux-ci, l'acide sulfureux, les sulfites de métal, les bisulfites de métal, et le bioxyde de soufre.

9. Procédé de production d'un composé du 1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)-benzodiazépine-2-acrylamide répondant à la formule :



15 dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe acyle, carbamyle ou alcoxycarbone, R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe acyle, et R_3 représente un radical acide sulfonique SO_3X où X est l'hydrogène ou un cation pharmaceutiquement acceptable, caractérisé en ce qu'il consiste à oxyder un composé ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci répondant à la formule :

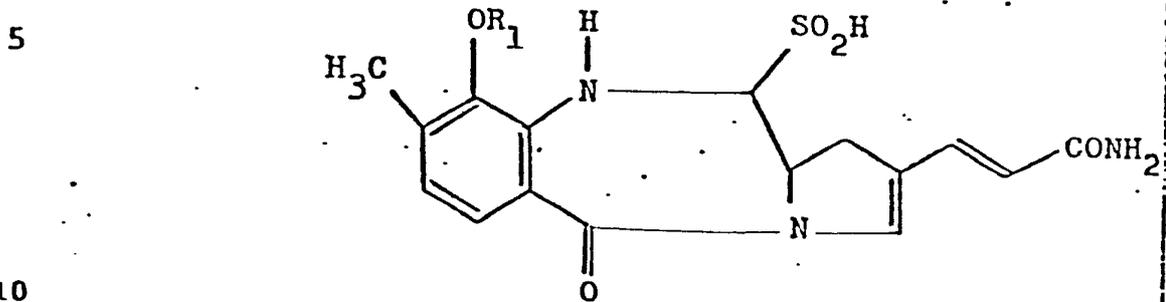
20



30 dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus.

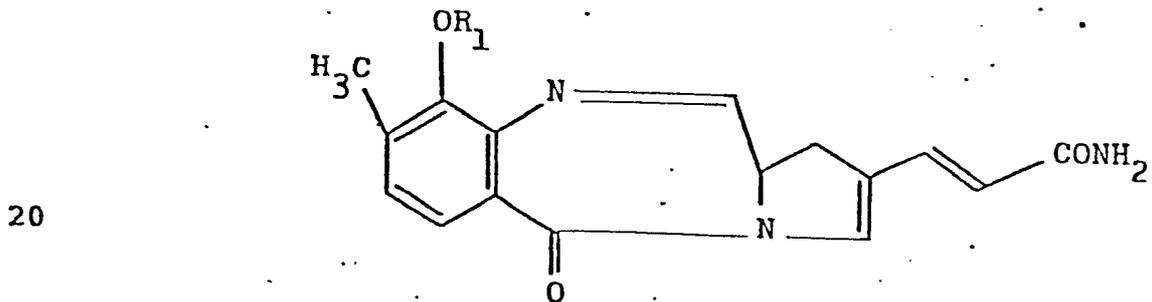
10. Procédé suivant la revendication 9, caractérisé en ce que l'oxydation s'effectue en faisant passer un gaz contenant de l'oxygène moléculaire dans la solution du composé ou de son sel pharmaceutiquement acceptable.

11. Procédé de production d'un composé du 1H-pyrrole (2,1-c) (1,4)-benzodiazépine-2-acrylamide répondant à la formule :



dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe acyle, carbamyle ou alcoxycarbonyle, et d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé actif du soufre avec un composé de formule :

15



dans laquelle R_1 est tel que défini ci-dessus.

12. Procédé suivant la revendication 11, caractérisé en ce que la réaction s'effectue en présence d'un solvant inerte.

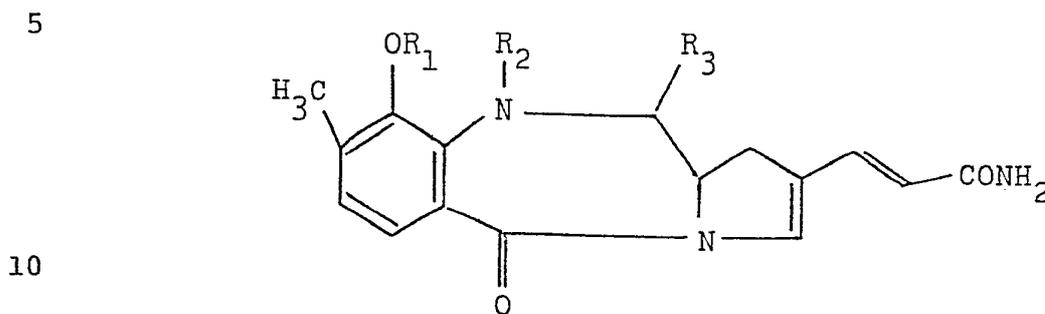
25

13. Procédé suivant la revendication 12, caractérisé en ce que le solvant inerte est le méthanol, l'éthanol, l'acétone, le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, l'éther diéthylique, le benzène, l'hexane, un mélange de ceux-ci ou un mélange de ceux-ci avec de l'eau.

30

14. Procédé suivant la revendication 11, caractérisé en ce que le composé actif du soufre est l'acide anhydrosulfureux ($H_2S_2O_5$), l'acide trithionique, l'acide dithionique, l'acide dithioneux ($H_2S_2O_4$), un sel de métal alcalin ou alcalino-terreux de ceux-ci, l'acide sulfureux, les sulfites de métal, les bisulfites de métal, et le bioxyde de soufre.

15. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un support et une quantité efficace d'un composé du 1H-pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzodiazépine-2-acrylamide répondant à la formule :



dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe acyle, carbamyle ou alcoxycarbone, R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe acyle et R_3 représente un radical acide sulfinique SO_2X , ou un radical acide sulfonique SO_3X où X est l'hydrogène ou un cation pharmaceutiquement acceptable.

15