



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1010962A4

NUMERO DE DEPOT : 09700308

Classif. Internat. : C07D A61K

Date de délivrance le : 02 Mars 1999

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;

Vu l'arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;

Vu le procès verbal dressé le 03 Avril 1997 à 14H50 à l'Office de la Propriété Industrielle

ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : EGIS GYOGYSZERGYAR RT.
Kereszturi ut 30-38, H-1106 BUDAPEST(HONGRIE)


représenté(e)(s) par : VAN MALDEREN MICHEL, OFFICE VAN MALDEREN, BD. DE LA SAUVENIERE 85/043 - B 4000 LIEGE.

un brevet d'invention d'une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : NOUVEAUX DERIVES DE 2,3-BENZODIAZEPINE.

PRIORITE(S) 04.04.96 HU HUA 9600871

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeurs(s).

Bruxelles, le 02 Mars 1999
PAR DELEGATION SPECIALE :


L. WUYTS
CONSEILLER

NOUVEAUX DERIVES DE 2,3-BENZODIAZEPINE

5

La présente invention se rapporte à de nouvelles 2,3-benzodiazépines substituées par un ou deux atomes d'halogène ainsi qu'aux compositions pharmaceutiques les renfermant.

On connaît plusieurs 2,3-benzodiazépines biologiquement actives et
10 thérapeutiquement utiles dans lesquelles le cycle azépine est substitué par deux groupes méthoxy ou par un groupe méthylènedioxy. On trouve une description des dérivés 7,8-diméthoxy dans, par exemple, HU-P n° 155 572, 179 018, 191 702 et 195 788. Ces composés présentent, en premier lieu, une activité anxiolytique et/ou anti-dépressive ainsi qu'une activité ionotrope positive. Les
15 composés possédant un substituant méthylènedioxy aux mêmes positions du cycle benzo sont connus d'après, par exemple, les brevets HU-P n° 191 698, 191 702 et 206 719 et le brevet US-5 459 137. Contrairement aux diméthoxy-2,3-benzodiazépines, les dérivés méthylènedioxy se caractérisent principalement par leur activité antispasmodique, myorelaxante et neuroprotectrice.

20 On sait, d'après la littérature, que ces derniers composés exercent leur activité par l'intermédiaire de l'inhibition non compétitive des récepteurs d'AMPA (voir, entre autres, S.D. Donevan et al., *Neuron*, 10, 51-59 (1993) ; S.D. Donevan et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 271, 25-29 (1994) ; ainsi que I. Tarnawa et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 3, 99-104 (1993).

25 En outre, on sait que, dans le système nerveux central des mammifères, l'acide L-glutamique est le neurotransmetteur excitateur le plus important. Dans des conditions pathologiques, la concentration en acide glutamique s'élève anormalement, dans l'espace extracellulaire conduisant à une altération aiguë ou chronique des cellules du système nerveux central.

30 Les acides aminés excitateurs tels que l'acide glutamique exercent leur action en activant les récepteurs ionotropes (c'est-à-dire les canaux ioniques) ainsi que les récepteurs métabotropiques qui fixent les protéines G. Les types de récepteurs ionotropes du glutamate sont dénommés selon les agonistes convenables pour leur excitation sélective. Ainsi, on distingue les récepteurs
35 NMDA, AMPA et kainate (appelé antérieurement quisqualate), et il existe dans chacun de ces récepteurs des sous-types [*Ann. Rev. Neurosci.*, 17, 31 (1994)].

On sait que les récepteurs du glutamate de type AMPA jouent un rôle important dans de nombreuses maladies aiguës et chroniques affectant le système nerveux central comme l'épilepsie, les maladies accompagnées de spasticité musculaire et diverses maladies neurodégénératives, et ainsi, en inhibant les récepteurs AMPA, on peut obtenir une inhibition des spasmes, une myorelaxation et un effet neuroprotecteur. [voir, entre autres : Cerebrovasc. Brain Metab. Rev., 6, 225 (1994) ; Neurology, 44 Suppl. 8, S14 (1994) ; J. Pharmacol. Exp. Ther., 260, 742 (1992).

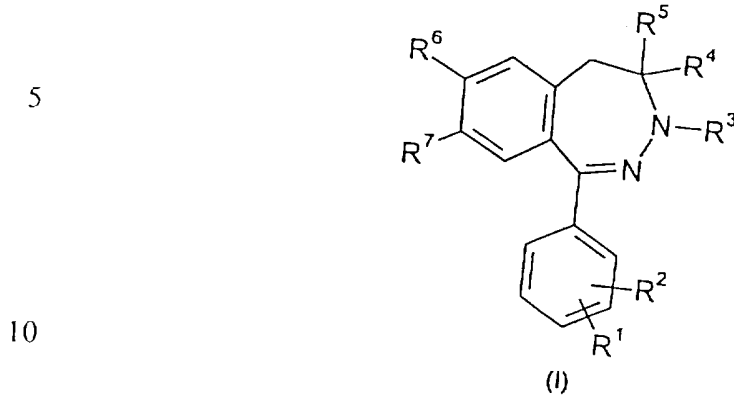
L'activation des récepteurs AMPA peut être inhibée par des antagonistes compétitifs et non compétitifs. Contrairement aux antagonistes compétitifs, l'utilisation d'antagonistes non compétitifs peut être préférable en général, car on obtient une protection meilleure à des concentrations endogènes extrêmement élevées d'acides aminés excitateurs [Epilepsy Res., 15, 179 (1993)].

D'après les faits ci-dessus, cela a constitué une invention de très grande importance que les 2,3-benzodiazépines substituées par un groupe méthylènedioxy présentent, grâce à leur activité antagoniste non compétitive de l'AMPA, un effet antispasmodique, myorelaxant ainsi que neuroprotecteur, de sorte que ces composés peuvent être utilisés en thérapie en tant qu'antispasmodique, anti-épileptique, et en outre pour le traitement de maladies neurodégénératives aiguës et chroniques et potentiellement dans toute maladie où l'inhibition de l'acide aminé excitateur est désirable au niveau du récepteur.

Avec surprise, on a observé que l'activité antagoniste non compétitive au niveau du récepteur d'AMPA, thérapeutiquement intéressante, est remarquablement conservée si le cycle benzo renferme, à la place du groupe méthylènedioxy, un ou deux atomes de chlore ou de brome. En outre, on a constaté que les nouveaux dérivés halogénés présentent des propriétés plus favorables que les dérivés connus.

Cette observation est surprenante car on pensait que la présence de groupes méthylènedioxy était une condition essentielle de l'obtention des activités indiquées ci-dessus.

Par conséquent, la présente invention se rapporte à de nouvelles 2,3-benzodiazépines de formule I dans laquelle :



R^1 et R^2 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 , un groupe alcoxy en C_1-C_4 , un groupe nitro, un groupe trifluorométhyle ou un groupe de formule $-NR^8R^9$,

15 où R^8 et R^9 représentent, indépendamment, un hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 ou un groupe de formule $-COR^{10}$, où

20 R^{10} est un hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_6 et qui peut être substitué, un groupe aryle en C_6-C_{10} , un groupe alcoxy en C_1-C_4 , un groupe cycloalkyle en C_3-C_5 , un groupe alkényle en C_2-C_6 , un groupe cycloalcoxy en C_3-C_5 ou un groupe de formule $-NR^{11}R^{12}$, où

25 R^{11} et R^{12} représentent indépendamment un hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 , un groupe cycloalkyle en C_3-C_5 ou un groupe aryle en C_6-C_{10} .

R^3 représente un groupe alkyle en C_1-C_4 , un groupe cycloalkyle en C_3-C_5 ou un groupe de formule $-CO-R^{13}$, où R^{13} a la définition donnée à propos de R^{10} ;

30 R^4 et R^5 représentent, indépendamment, un hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 ;

R^6 et R^7 sont, indépendamment, un hydrogène, un atome de chlore ou de brome avec cette condition que si l'un des groupes R^6 et des R^7 représente un hydrogène, l'autre n'est pas un hydrogène,

ainsi que leurs isomères et leurs sels d'addition acides.

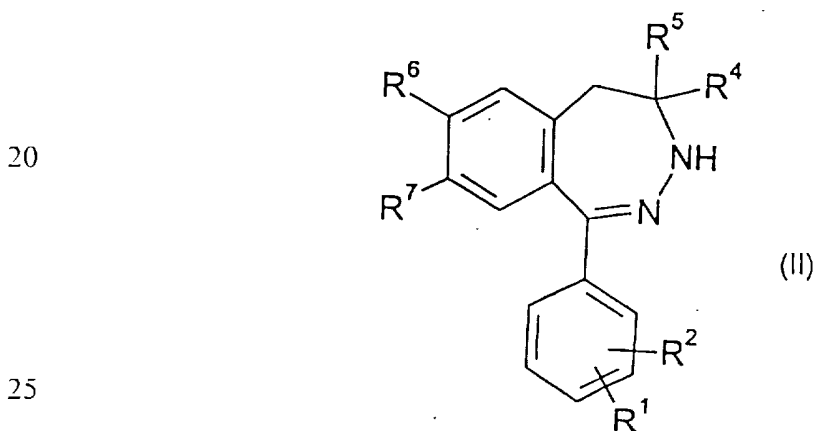
35 La présente invention concerne en particulier la 3-acétyl-1-(4-aminophényl)-8-chloro-4-méthyl-4,5-dihydro-3H-2,4-benzodiazépine et la 1-(4-

aminophényl)-8-chloro-4-méthyl-3-méthylcarbamoyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine.

Selon un autre aspect, la présente invention concerne une composition pharmaceutique comprenant un composé de formule I tel que défini ci-dessus ou
5 un de leurs isomères ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable d'un composé ou d'un de ses isomères en tant qu'ingrédient actif, ainsi que des supports, solvants, diluants et excipients classiques utilisés pour la préparation de compositions pharmaceutiques.

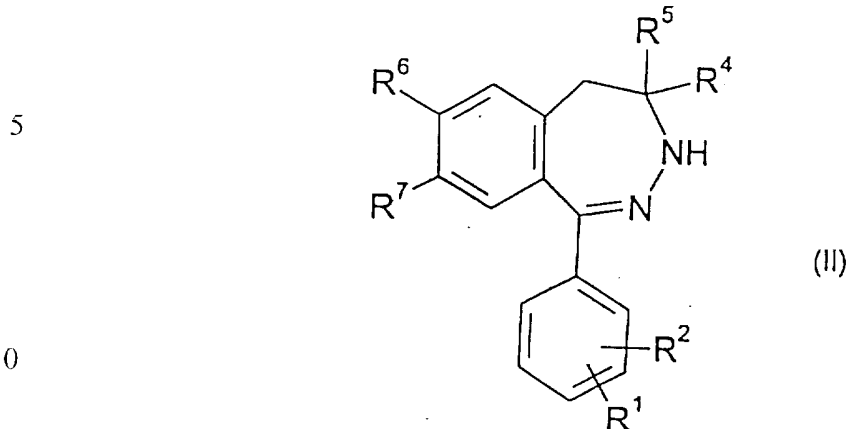
La présente invention a également pour objet l'utilisation des composés de
10 formule I en tant que produit pharmaceutique, notamment pour le traitement des maladies s'accompagnant de spasticité musculaire, de l'épilepsie et des maladies neurodégénératives.

La présente invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule I tels que définis ci-dessus ainsi que de leurs isomères et de
15 leurs sels d'addition d'acides, qui comprend l'introduction du groupe R³ en position 3 d'un composé de formule II



dans lequel R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶ et R⁷ sont tels que définis ci-dessus et, le cas échéant, la transformation d'un composé de formule I en un autre composé de formule I et, le cas échéant, transformation d'un composé de formule I en son sel
30 d'addition d'acide ou la libération du composé de formule I à partir de son sel d'addition d'acide.

Selon un dernier aspect, la présente invention concerne les composés de formules II



dans lesquels: R^1 et R^2 représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 , un groupe alcoxy en C_1-C_4 , un groupe nitro, un groupe trifluorométhyle ou un groupe de formule $-NR^8R^9$, où

15 R^8 et R^9 représentent, indépendamment, un hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 ou un groupe de formule $-COR^{10}$, où

20 R^{10} est un hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_6 qui peut être substitué, un groupe aryle en C_6-C_{10} , un groupe alcoxy en C_1-C_4 , un groupe cycloalkyle en C_3-C_5 , un groupe alkényle en C_2-C_6 , un groupe cycloalcoxy en C_3-C_5 ou un groupe de formule $-NR^{11}R^{12}$, où

25 R^{11} et R^{12} représentent, indépendamment, un hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 , un groupe cycloalkyle en C_3-C_5 ou un groupe aryle en C_6-C_{10} .

30 R^3 représente un hydrogène, et

R^4 et R^5 signifient, indépendamment, un hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 ;

R^6 et R^7 représentent, indépendamment, un hydrogène, un atome de chlore ou de brome, avec cette condition que si l'un des groupes R^6 et des R^7 représente un hydrogène, l'autre n'est pas un hydrogène.

35 Dans les définitions données à propos de la formule I, le groupe alkyle et le groupe alkylène sont linéaires ou ramifiés. Si le groupe alkyle est substitué, le substituant est un groupe alcoxy ou un atome d'halogène. Le groupe cycloalkyle est un cyclopropyle, cyclobutyle ou cyclopentyle. Le groupe aryle est un groupe phényle ou un naphthyle.

Comme les composés de formule I contiennent un centre chiral, par l'expression isomères des composés de formule I. on entend à la fois les énantiomères et, dans le cas de certaines substitutions, des stéréoisomères E et Z ainsi que les diastéréoisomères, les tautomères et leurs mélanges comme les racémates.

5 Les sels d'addition acides des composés de formule I sont des sels formés avec des acides organiques ou inorganiques physiologiquement acceptables. Comme acides inorganiques convenables, on peut citer par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide phosphorique ou l'acide sulfurique. En tant qu'acides organiques, on peut citer par exemple l'acide formique, l'acide acétique, l'acide maléique, l'acide fumarique, l'acide malique, l'acide lactique, 10 l'acide tartrique, l'acide citrique ou l'acide méthane sulfonique.

Un sous-groupe préféré des composés de la présente invention consiste en les composés de formule I, dans laquelle :

- 15 R^1 représente un groupe amino en position 4.
 R^2 , R^4 et R^6 représentent un hydrogène,
 R^5 représente un groupe méthyle,
 R^7 représente un halogène, et
 R^3 représente un groupe acyle aliphatique ou un groupe alkylcarbamoyle.

20 Dans le sous-groupe préféré ci-dessus, les molécules particulièrement préférées consistent en les dérivés où R^3 représente un groupe acétyle, un groupe propionyle, un groupe cyclopropylcarbonyle ou un groupe méthylcarbamoyle.

Les composés de l'invention peuvent être obtenus à partir des matières premières correspondantes de formule II où R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 et R^7 sont tels que définis ci-dessus, par analogie avec les procédés décrits dans le brevet 25 hongrois n° 206 719 ou le brevet US-5 459 137.

On peut aussi préparer les composés de formule I de la manière suivante: on oxyde par l'air le dérivé d'isochromane convenablement substitué pour obtenir un hémicétal qu'on fait réagir avec un dérivé oxo convenable pour introduire le groupe acyle en position 3 (par exemple un hydrazide d'acide carboxylique, semi-carbazide, etc..) puis on ferme le cycle benzodiazépine par méthylation et 30 fermeture alcaline du cycle.

Des détails relatifs à la préparation des composés de formule I sont illustrés par les exemples.

35 Dans la préparation préférée des composés de la présente invention, on utilise les méthodes habituelles de synthèse des 2,3-benzodiazépine.

Ainsi, les groupes amino sont alkylés à l'aide d'un halogénure d'alkyle ou par amination réductrice à l'aide d'un dérivé oxo. L'acylation est effectuée en général à l'aide d'un chlorure d'acide, d'un d'anhydride. d'un anhydride mixte ou d'un chlorocarbonate d'alkyle ou de phényle - dans le cas de la catalyse par un agent fixant les acides et/ou un dérivé de pyridine à la température ambiante - ou à des températures plus élevées dans un solvant.

On forme les groupes carbamoyle par réaction avec l'isocyanate correspondant. Cependant, il est également possible d'acyler à l'aide d'un ester actif tel que le chlorocarbonate de phényle et de faire réagir le composé obtenu avec un dérivé aminé primaire ou secondaire.

En général, on réduit le groupe nitro catalytiquement en présence de nickel de Raney, de palladium ou de platine. Outre l'hydrogène gazeux, on peut aussi utiliser de l'hydrate d'hydrazine ou, par exemple, le formiate d'ammonium en tant que source d'hydrogène.

Les dérivés de départ de formule II sont nouveaux. Par conséquent, la présente invention se rapporte également à ces composés. On les prépare selon le procédé décrit dans le brevet hongrois n° 191 702 ou par une méthode analogue au procédé utilisé pour la préparation de composés connus. On trouvera des détails du procédé dans les exemples.

Comme indiqué ci-dessus, les composés de la présente invention présentent une activité antagoniste non compétitive importante des récepteurs AMPA, donc on peut les utiliser en thérapie en tant qu'antispasmodiques, myorelaxants, ainsi que pour la neuroprotection, et aussi dans le traitement d'autres désordres neurologiques et psychiatriques qui peuvent être attribués à un état d'excitation augmenté des récepteurs AMPA.

On peut transformer les composés de formule I en compositions pharmaceutiques pouvant être administrées par voie entérale ou parentérale. A cette fin, on peut utiliser les supports ou excipients classiques, organiques ou inorganiques de l'industrie pharmaceutique tels que l'eau, la gélatine, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le talc, l'huile végétale, le poly(éthylèneglycol), etc.

Les compositions pharmaceutiques peuvent être sous une forme galénique solide telle que comprimé, dragée, suppositoire ou gélule ou elles peuvent être sous une forme galénique liquide telle que solution, suspension ou émulsion. En plus des supports et des excipients cités ci-dessus, on peut utiliser d'autres additifs présentant des propriétés conservatrices, stabilisantes, émulsifiantes, tampons, etc.

Pour l'administration parentérale, la forme galénique consiste en une solution ou suspension stérile de l'ingrédient actif. Dans ce cas, le véhicule stérile peut renfermer un ou plusieurs adjuvant(s), par exemple un anesthésique local, un agent stabilisant ou un tampon.

5 La dose administrée au patient est fonction de la voie d'administration, de la nature et de la sévérité de la maladie, ainsi que du poids et de l'âge du patient. La dose journalière est de 0,5 à 1000 mg, de préférence 20 à 200 mg, et on peut l'administrer en une ou en plusieurs doses.

10 L'activité antagoniste des récepteurs AMPA des composés de formule I a été démontrée par l'essai suivant.

Action antagoniste sur l'effet du kainate (essai in vitro)

On a déterminé l'activité in vitro des composés sur des préparations de rétines de poulets isolées [M.J. Sheardown, Brain Res., 607, 189 (1993)]. La diminution de l'élargissement a été développée à l'aide de 5 μ M de Kainate (le nom chimique de l'acide kaïnique est l'acide 2-carboxy-4-isopropényl-3-pyrrolidine-acétique) et on a déterminé les valeurs de IC₅₀ selon Sheardown. On a testé les composés à au moins trois concentrations. Les composés présentant une activité antagoniste des récepteurs AMPA inhibent la réponse du kainate présentant une activité agoniste des récepteurs AMPA du kainate et l'inhibition obtenue dépend de la concentration des composés. Les valeurs de la IC₅₀ sont consignées dans le tableau I.

TABLEAU I

Activité antagoniste du kainate in vitro

Composé (numéro d'exemple)	diminution de l'élargissement rétinien in vitro IC ₅₀ en microM
2	3.2
4	3.6
6	8.2
8	4.6
10	2.5
12	1.2
A	9.5

Composé de référence : A :

25 5-(4-aminophényl)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazépine (GYKI 52 466 : brevet hongrois n° 191 698, exemple 8).

Les composés de la présente invention et leur procédé de préparation vont être décrits à l'aide des exemples suivants donnés à titre non limitatif de la présente invention.

EXEMPLE 1

5 3-acétyl-7-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On agite 0,72 g (2,2 mmoles) de 7-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine dans 4 ml d'anhydride acétique à 25°C pendant 3 heures, puis on verse le mélange réactionnel dans 20 ml d'eau glacée, on filtre le produit cristallin et on le lave à plusieurs reprises à l'eau.

10 On purifie le produit brut obtenu en le mettant en suspension dans 4 ml d'éthanol chaud. Après filtration et séchage, on obtient 0,69 g (88 %) du composé en rubrique. P.f. : 174-175°C.

On prépare le produit de départ de l'exemple 1 de la manière suivante :

Etape A

15 6-chloro-3-méthyl-1-(4-nitrophényl)isochromane

A une solution de 17,06 g (100 mmoles) de 1-(3-chlorophényl)-2-propanol [préparée par un procédé analogue à celui décrit dans J. Med. Chem., 21, 454 (1978)] et 15,11 g (100 mmoles) de 4-nitrobenzaldéhyde dans 100 ml de benzène anhydre, on ajoute 13,65 g (100 mmoles) de chlorure de zinc (le chlorure de zinc

20 a été calciné avant l'addition), et on fait passer du HCl gazeux anhydre dans le mélange réactionnel pendant 3 heures.

On fait bouillir le mélange pendant 2,5 heures, puis, après refroidissement, on ajoute 100 ml d'eau. On sépare la phase organique, on lave à l'eau, à l'aide d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, puis à l'aide d'une solution de

25 chlorure de sodium saturée, on sèche, puis on évapore. On recristallise les 30,95 g d'huile brute résiduelle dans 200 ml d'éthanol chaud pour obtenir 23,49 g (77 %) du composé en rubrique. P.f. : 118-120°C.

Etape B

Perchlorate de 6-chloro-3-méthyl-1-(4-nitrophényl)-2-benzopyrilium

30 On dissout 26,9 g (88,5 mmoles) du dérivé d'isochromane préparé dans l'étape A dans 270 ml d'acétone, et à cette solution, on ajoute 116 ml (310 mmoles) de réactif de Jones goutte à goutte en refroidissant au bain de glace pendant 1 heure, puis on agite le mélange pendant 4 heures à 25°C. Le sel de chrome qui précipite au cours de la réaction est filtré et le filtrat est évaporé.

35 On met en suspension les cristaux résiduels dans 100 ml d'eau, puis on refiltre. On dissout les cristaux dans 304 ml d'acide acétique glacial, on ajoute

5,91 ml d'acide perchlorique à 70 %, puis, après refroidissement, on filtre les cristaux qui se séparent et on les lave à quatre reprises à l'aide de 10 ml d'acide acétique glacial à chaque fois.

On obtient ainsi 6,84 g (19 %) du composé en rubrique. P.f. : 236-237°C
5 (décomposition).

Etape C

7-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-5H-2,3-benzodiazépine

On dissout 6,43 g (16 mmoles) du perchlorate de benzopyrilium préparé dans l'étape B dans 32 ml de diméthylformamide et, à la solution ainsi obtenue,
10 on ajoute goutte à goutte 2,31 ml (48 mmoles) d'hydrate d'hydrazine à 98 % et on agite le mélange réactionnel à 25°C pendant 1 heure. On verse le mélange dans 320 ml d'eau, on filtre le produit qui se sépare et on le lave à cinq reprises en utilisant à chaque fois 10 ml d'eau. On purifie le produit brut en le mettant en suspension dans 50 ml d'éthanol chaud. On obtient ainsi 4,41 g (87 %) du
15 composé en rubrique. P.f. : 227-228°C.

Etape D

7-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On met en suspension 1,5 g (4,78 mmoles) du dérivé de benzodiazépine préparé dans l'étape C dans 60 ml de méthanol et, à cette suspension, on ajoute
20 4,64 g (57,3 mmoles) d'acide chlorhydrique concentré, puis, en refroidissant à l'eau froide, on ajoute par portions 2,07 g (54,8 mmoles) de borohydrure de sodium. On agite la suspension à 25°C pendant 1 heure, puis on ajoute du bicarbonate de sodium solide pour ajuster le pH du mélange à une valeur de environ 8. On dilue le mélange à l'aide de 60 ml d'eau, on sépare le produit par
25 filtration, on le lave à quatre reprises en utilisant 5 ml de méthanol aqueux à 50 % à chaque fois, et on sèche pour obtenir 1,47 g (97,4 %) du composé en rubrique. P.f. : 152-154°C.

EXEMPLE 2

3-acétyl-1-(4-aminophényl)-7-chloro-4-méthyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

30

On met en suspension 0,66 g (1,8 mmole) de 3-acétyl-7-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (préparé dans l'exemple 1) dans 35 ml de méthanol, puis on ajoute environ 0,5 g de nickel de Raney humide comme catalyseur, et, sous agitation énergique, 0,32 ml (6,5 mmoles) d'hydrate
35 d'hydrazine à 98 %. On poursuit l'agitation du mélange réactionnel pendant 45 minutes supplémentaires, puis on élimine le catalyseur par filtration, on lave au

méthanol, on évapore les filtrats combinés et on traite le résidu par 10 ml d'eau pour obtenir un produit solide. On recristallise les 0,54 g de produit brut dans 2 ml d'éthanol pour obtenir 0,44 g (75 %) du composé en rubrique. P.f. 90-92°C.

EXEMPLE 3

5 7-chloro-4-méthyl-3-(méthylcarbamoyl)-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On dissout 0,72 g (2,2 mmoles) de 7-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine préparé dans l'exemple 1, étape D, dans 15 ml de dichlorométhane anhydre et, on ajoute à cette solution 1,3 ml (22,0
10 mmoles) d'isocyanate de méthyle et on laisse le mélange réactionnel au repos à 25°C pendant 10 jours. On évapore le mélange et on recristallise le résidu dans 3 ml d'éthanol chaud. On filtre les cristaux, on les lave à trois reprises en utilisant 1 ml d'éthanol à chaque fois, puis on sèche. On obtient ainsi 0,78 g (95 %) du composé en rubrique. P.f. : 224-226°C.

15 EXEMPLE 4

1-(4-aminophényl)-7-chloro-4-méthyl-3-(méthylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On réduit 0,75 g (2,0 mmoles) de 7-chloro-4-méthyl-3-(méthylcarbamoyl)-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine préparé comme dans
20 l'exemple 3, selon le procédé de l'exemple 2, et on recristallise le produit brut obtenu dans l'éthanol chaud. On obtient ainsi 0,55 g (80 %) du composé en rubrique. P.f. : 134-136°C.

EXEMPLE 5

3-acétyl-8-chloro-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

25 On acétyle 0,69 g (2,19 mmoles) de 8-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine par la méthode décrite dans l'exemple 1. On obtient 0,70 g (89 %) du composé en rubrique. P.f. : 227-229°C.

On prépare le produit de départ de l'exemple 5 de la manière suivante :

Etape A

30 7-chloro-3-méthyl-1-(4-nitrophényl)-isochromane

On opère selon le mode opératoire de l'exemple 1, étape A, sauf que le composé de départ consiste en 11,94 g (70 mmoles) de 1-(4-chlorophényl)-2-propanol [J. Med. Chem., 21, 454 (1978)] et on fait bouillir le mélange réactionnel pendant 1,5 heures. On obtient ainsi 6,8 g (32 %) du composé en
35 rubrique. P.f. : 120-123°C.

Etape BPerchlorate de 7-chloro-3-méthyl-1-(4-nitrophényl)-2-benzopyrilium

On oxyde 6,8 g (22,4 mmoles) du dérivé d'isochromane obtenu dans l'étape A par la méthode de l'exemple 1, étape B, à l'aide du réactif de Jones. On obtient
5 le sel dans l'acide acétique glacial en utilisant de l'acide perchlorique. On obtient ainsi 3,73 g (42 %) du composé en rubrique. P.f. : 247-255°C.

Etape C8-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-5H-2,3-benzodiazépine

On ajoute 4,1 g (10,25 mmoles) du perchlorate de benzopyrilium obtenu
10 dans l'étape B à un mélange de 20,5 ml de diméthylformamide et 1,5 ml (70,7 mmoles) d'hydrate d'hydrazine à 98 % en refroidissant à l'eau froide. On agite le mélange réactionnel à 25°C pendant 1,5 heure, puis on ajoute 25 ml d'eau, on filtre le produit brut qui se sépare, on le lave à quatre reprises à l'aide de 5 ml d'eau à chaque fois, puis on le recristallise dans 25 ml d'isopropanol. On obtient
15 ainsi 2,82 g (87 %) du composé en rubrique. P.f. : 199-203°C.

Etape D8-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On réduit 1,62 g (5,16 mmoles) du dérivé de benzodiazépine obtenu dans l'étape C selon la méthode de l'exemple 1, étape D. On obtient ainsi 1,59 g (98 %)
20 du composé en rubrique. P.f. : 132 à 135°C.

EXEMPLE 63-acétyl-1-(4-aminophényl)-8-chloro-4-méthyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On réduit 0,81 g (2,26 mmoles) de 3-acétyl-8-chloro-4-méthyl-1-(4-nitro-
25 phényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine, obtenu dans l'exemple 5, selon la méthode de l'exemple 2. On recristallise le produit brut dans l'éthanol aqueux à 50 % pour obtenir 0,64 g (86 %) du composé en rubrique. P.f. : 187-189°C.

EXEMPLE 78-chloro-4-méthyl-3-méthylcarbamoyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine
30

On répète selon la méthode de l'exemple 3 en partant de 0,79 g (2,5 mmoles) de 8-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine obtenu dans l'exemple 5, étape D. On recristallise le produit brut dans l'isopropanol pour obtenir 0,85 g (91 %) du composé en rubrique. P.f. : 190-
35 192°C.

EXEMPLE 81-(4-aminophényl)-8-chloro-4-méthyl-3-méthylcarbamoyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

5 On réduit 0,65 g (1,74 mole) de 8-chloro-4-méthyl-3-méthylcarbamoyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine obtenu dans l'exemple 7, selon le procédé de l'exemple 2. On obtient ainsi 0,59 g (99 %) du composé en rubrique. P.f. : 115-118°C.

EXEMPLE 910 3-acétyl-7,8-dichloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On acétyle 0,35 g (0,99 mmole) de 7,8-dichloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine par le procédé de l'exemple 1. On obtient ainsi 0,36 g (93 %) du composé en rubrique. P.f. : 198-200°C.

On prépare la matière première de l'exemple 9 de la manière suivante :

15 Etape A6,7-dichloro-3-méthyl-1-(4-nitrophényl)-isochromane

On opère selon le procédé de l'exemple 1, étape A, sauf que le produit de départ consiste en 10,47 g (51,0 mmoles) de 1-(3,4-dichlorophényl)-2-propanol et qu'on porte le mélange réactionnel à l'ébullition pendant 3 heures. On obtient ainsi
20 4,29 g (25 %) du composé en rubrique. P.f. : 189-191°C.

Etape B7,8-dichloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-5H-2,3-benzodiazépine

On oxyde 4,75 g (14,0 mmoles) du dérivé d'isochromane préparé dans l'étape A selon la méthode de l'exemple 1, étape B, en utilisant du réactif de
25 Jones, sauf qu'au lieu de faire réagir le produit brut avec de l'acide perchlorique, on isole le dérivé 1-acétonyl-3,4-dichloro-4'-nitrobenzophénone (P.f. : 121-122°C) par chromatographie. On fait réagir la solution du dérivé ci-dessus dans de l'isopropanol avec 98 % d'hydrate d'hydrazine, à 25°C, pour obtenir la monohydrazone (P.f. : 167-169°C). On fait réagir la monohydrazone avec du
30 méthanol renfermant 15 % d'acide chlorhydrique, puis on traite le chlorhydrate du composé en rubrique par de la triéthylamine pour obtenir la base libre qu'on purifie par recristallisation dans le diméthylformamide chaud. P.f. : 231-233°C.

Etape C7,8-dichloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On réduit 0,74 g (2,1 mmoles) du dérivé de benzodiazépine obtenu dans l'étape B en utilisant la méthode de l'exemple 1, étape D. On obtient ainsi 0,70 g
5 (95 %) du composé en rubrique. P.f. : 182-184°C.

EXEMPLE 103-acétyl-1-(4-aminophényl)-7,8-dichloro-4-méthyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On réduit 0,34 g (0,86 mmoles) de 3-acétyl-7,8-dichloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine obtenu dans l'exemple 9 en
10 utilisant la méthode de l'exemple 2. On purifie le produit brut en le mettant en suspension dans le méthanol chaud. On obtient ainsi 0,25 g (80 %) du composé en rubrique. P.f. : 242-243°C.

EXEMPLE 11

7,8-dichloro-4-méthyl-3-méthylcarbamoyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On fait réagir 0,33 g (0,94 mmole) de 7,8-dichloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine obtenu dans l'exemple 9, étape C, avec
20 du méthylisocyanate selon la méthode de l'exemple 3. On purifie le produit brut en le mettant en suspension dans de l'éthanol chaud. On obtient ainsi 0,37 g (97 %) du composé en rubrique. P.f. 221-223°C.

EXEMPLE 121-(4-aminophényl)-7,8-dichloro-4-méthyl-3-méthylcarbamoyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On réduit 0,35 g (0,85 mmole) de 7,8-dichloro-4-méthyl-3-méthylcarbamoyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine obtenu
25 dans l'exemple 11 en utilisant la méthode de l'exemple 2. On recristallise le produit brut dans l'éthanol aqueux à 50 %. On obtient ainsi 0,27 g (84 %) du composé en rubrique. P.f. : 224-225°C.

30 Exemple 13

3-Acetyl-8-chloro-4-methyl-1-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepine

(La méthode of préparation est différente de celle décrite dans l'Exemple 5)

On dissout 6,35g (environ 16,3 mmoles) de [1-2-(2-hydroxypropyl)-5-chlorophenyl-4-nitrophenyl-méthylène]hydrazide de l'acide acétique dans 70 ml
35 de dichlorométhane anhydre, et on refroidit la solution à -15°C. A cette solution,

on ajoute 4,10 ml (29,3 mmoles) de triéthylamine sous agitation, puis 1,65 ml (21,2 mmoles) de chlorure de mésyle, goutte à goutte, en 5 minutes. Après 20 minutes, on lave le mélange réactionnel à l'aide de 30 ml d'acide chlorhydrique 1N glacé puis, à deux reprises, à l'aide d'une solution froide aqueuse de chlorure
5 de sodium, en utilisant 30 ml de solution à chaque fois. On sèche la phase organique et on l'évapore. On met en suspension le résidu solide mousseux dans 80 ml d'éthanol, et on ajoute 0,90 ml (17,1 mmoles) de solution d'hydroxyde de sodium à 50% à la suspension, goutte à goutte, en refroidissant au bain de glace. La majeure partie de l'intermédiaire se dissout, et après quelques minutes,
10 des cristaux jaunes commencent à se former. On agite le mélange pendant 4 heures supplémentaires, puis on ajoute 100 ml d'eau, goutte à goutte, en refroidissant au bain de glace, en 45 minutes, on filtre le précipité et on le lave à l'eau.

On dissout le produit brut dans 450 ml environ d'éthanol chaud, et on
15 concentre la solution à environ le tiers de son volume. Après refroidissement, on filtre les solides pour obtenir 3,92 g de composé en rubrique sous forme de cristaux jaunes. P.f.: 226-228°C. (rendement: 67%, calculé pour isochromane décrit dans l'exemple 5, étape A).

On prépare le composé de départ de l'exemple 13 de la manière suivante:

20 Etape A:

1-hydroxy-7-chloro-3-méthyl-1-(4-nitrophényl)-isochromane

On dissout 7,44 g (24,5 mmoles) de 7-chloro-3-méthyl-1-(4-nitro-phényl)-isochromane (préparés comme indiqué dans l'exemple 5 étape A) dans un mélange de 50 ml de diméthyl formamide et de 24 ml de diméthyl sulfoxyde, et
25 on refroidit la solution à l'eau glacée en faisant passer de l'air à l'aide d'un capillaire introduit sur la surface du liquide. En faisant barboter vigoureusement, on ajoute 2,60 ml (49,00 mmoles) de solution aqueuse à 50% d'hydroxyde de sodium au mélange réactionnel, qui devient noir violacé. Après deux heures, on verse le mélange réactionnel dans 240 ml d'acide chlorhydrique 0,5 N glacé, et on
30 extrait le précipité floconneux à trois reprises, à l'aide de 100 ml d'acétate d'acétyle à chaque fois. On lave les solutions organiques combinées par 100 ml de solution saturée aqueuse de bicarbonate de sodium, puis une solution aqueuse de chlorure de sodium, jusqu'à neutralité, sèche, puis évapore. Les 8,70 g de mousse ainsi obtenue consistent en un seul produit, comme le montre la chromatographie
35 en couche mince (R_f = environ 0,2 en utilisant un mélange N-hexane/acétate d'éthyle selon un rapport 4/1).

D'après la RMN ^1H , le composé consiste en un mélange de deux stéréoisomères possibles, et il a une pureté d'environ 90%.

On utilise le composé obtenu dans l'étape réactionnelle suivante:

Etape B:

- 5 [1-/2-(2-hydroxypropyl)-5-chlorophényl/-4-nitrophénylméthylène]hydrazide d'acide acétique.

On porte à ébullition un mélange de 5.85 g (16.3 mmoles) de l'hémicétal préparé dans l'étape A (et présentant une pureté de 89 à 90%), 1.45 g (19,5 mmoles) d'hydrazide acétique, 80 ml d'isopropanol, 20 ml d'eau et 2 ml d'acide chlorhydrique 1N. Au début de l'ébullition, les réactifs se dissolvent. Après 3,5 heures d'ébullition, on ajoute 0.33 g (4,45 mmoles) d'hydrazide d'acide acétique et 10 1 ml d'acide chlorhydrique 1N supplémentaire au mélange, et on poursuit la réaction pendant 3.5 heures supplémentaires. Ensuite, on évapore le mélange réactionnel, et on dissout le résidu dans un mélange de 150 ml d'acétate d'éthyle et 15 100ml de solution de bicarbonate de sodium aqueuse. Après séparation, on extrait la phase aqueuse à l'aide de 50 ml d'acétate d'éthyle supplémentaire, lave les solutions organiques combinées à l'aide d'une solution de chlorure de sodium aqueuse, sèche, puis évapore. On élimine l'eau contenue dans le résidu mousseux en ajoutant et en évaporant du benzène, et on utilise la 6,35g de gomme jaune 20 dans l'exemple 13 pour la réaction de méthylation et de fermeture de cycle.

EXEMPLE 14

3-carbamoyl-8-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On dissout 6.13 g (environ 16, 27 mmoles) de 1-[2-(2-hydroxypropyl)-5-chlorophényl/-4-nitrophénylméthylène]-semicarbazide dans 60 ml de pyridine 25 anhydre et, on ajoute 1.76 g (22.77 mmoles) de chlorure de mésyle à la solution obtenue, goutte à goutte, sous agitation, à -5°C . On agite le mélange à la température ambiante pendant 23 heures, puis on ajoute 0.17 ml (2.8 mmoles) de chlorure de mésyle supplémentaire. Après 3 heures, on verse le mélange dans 500 30 ml de solution d'acide chlorhydrique 1,5N, et on extrait le produit à 3 reprises au dichlorométhane en utilisant 90 ml de dichlorométhane à chaque fois. On lave les solutions organiques combinées à l'aide d'une solution aqueuse de chlorure de sodium, sèche, puis évapore. On reprend l'intermédiaire obtenu sous forme de mousse solide dans 100 ml d'éthanol, et on ajoute 1.03 ml (19.5 mmoles) d'une 35 solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 50%. goutte à goutte, sous agitation à la température ambiante. Après 4 heures d'agitation, on ajoute goutte à goutte 150

ml d'eau au mélange réactionnel en refroidissant au bain de glace, filtre le produit cristallin qui précipite, et le lave à l'eau.

On recristallise les 4.18 g (76%) de produit brut obtenu en le dissolvant dans 270 ml d'éthanol, et en évaporant la solution au tiers de son volume primitif.

5 On obtient ainsi 3.16 g (54%) du composé en rubrique. P.F.: 233-234°C (décomposition).

On prépare le composé de départ de l'exemple 14 de la manière suivante:

1-[/2-(2-hydroxypropyl)-5-chlorophényl/-4-nitrophényl-méthylène] semi-carbazide.

10 On fait réagir 6.19 g (environ 18 mmoles) de l'hémicétal préparé comme indiqué dans l'exemple 13, étape A, avec 3.01 g (27 mmoles) de chlorhydrate de semi-carbazide dans un mélange de 140 ml d'isopropanol et 60 ml d'eau. Après 5 heures d'ébullition, on ajoute 0.60 g (5.4 mmoles) de chlorhydrate de semi-carbazide au mélange réactionnel, et on poursuit l'ébullition pendant 5 heures
15 supplémentaires. On évapore le mélange, met le résidu en suspension dans l'eau, filtre le produit et le lave à l'eau. On obtient 6,62g (98%) du composé en rubrique, qu'on utilise sous la forme ainsi obtenue pour la méthylation et la réaction de fermeture de cycle.

20 Pour l'analyse, on purifie un échantillon par chromatographie sur colonne (silicagel, éluant: mélange de chloroforme et de méthanol dans un rapport de 1/1). Comme le montre la RMN ^1H , l'échantillon ci-dessus consiste en les stéréoisomères, selon un rapport d'environ 1/1, et présente une pureté d'environ 90%. La spectrométrie de masse donne $M = 376/378$.

EXEMPLE 15

25 1-(4-Aminophényl)-3-carbamoyl-8-chloro-4-méthyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On réduit 3.16g (8.81 mmoles) de 3-carbamoyl-8-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (obtenu selon le procédé de l'exemple 14) dans le méthanol en présence de nickel de Raney comme
30 catalyseur, avec 5 équivalents d'hydrate d'hydrazine selon la méthode décrite dans l'exemple 2. On recristallise les 2.71 g de produit brut dans de l'éthanol aqueux à 50%.

On obtient 2.29 g (79%) du composé en rubrique.

P.F.: 218-220°C.

EXEMPLE 16

3-éthoxycarbonyl-8-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On dissout 2,36 g (5,81 mmoles) de 3-[2-(2-hydroxypropyl)-5-chlorophényl/-4-nitrophénylméthylène]carbazate d'éthyle dans 25 ml de dichlorométhane anhydre, et on ajoute à la solution ainsi obtenue 1,46 ml (10,43 mmoles) de triéthylamine et on fait réagir le mélange avec 0,60 ml (7,70 mmoles) de chlorure de mésyle à -15°C. Au bout d'une heure, on dilue le mélange réactionnel par 20 ml de dichlorométhane, lave à l'aide d'acide chlorhydrique 1N glacé puis, à l'aide d'une solution aqueuse de chlorure de sodium, sèche puis évapore. On dissout la gomme résiduelle dans 34 ml d'éthanol, et à cette solution sous agitation, on ajoute 0,32 ml (6,1 mmoles) de solution d'hydroxyde de sodium aqueux. On agite le mélange réactionnel pendant 2 heures, puis on ajoute 100 ml d'eau goutte à goutte, en refroidissant au bain de glace, filtre le produit qui précipite et lave à l'eau.

On obtient ainsi 1,83 g (81%) du composé en rubrique.

P.f.: 124-126°C.

On prépare le composé de départ de l'exemple 16 de la manière suivante:

3-[2-(2-hydroxypropyl)-5-chlorophényl/-4-nitrophénylméthylène]carbazate d'éthyle

On fait réagir 2,10 g (environ 6 mmoles) de l'hémicétal préparé selon l'exemple 13, étape A, avec 1,25 g (12,0 mmoles) de carbazate d'éthyle dans un mélange de 80 ml d'éthanol et 60 ml d'eau contenant 0,1 ml d'acide chlorhydrique concentré, sous ébullition. Au bout de deux heures d'ébullition, on ajoute 0,12 g (1,2 mmole) de carbazate d'éthyle et une goutte d'acide chlorhydrique supplémentaire au mélange, qu'on fait bouillir pendant 2 heures supplémentaires. Après évaporation, on dissout le résidu dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, filtre le produit cristallin et le lave à l'eau.

On obtient 2,36 g (97%) du composé en rubrique.

Le produit est un mélange de stéréoisomères dans un rapport d'environ 1/1.
P.f.: 123-125°C.

EXEMPLE 17

1-(4-aminophényl)-3-éthoxycarbonyl-8-chloro-4-méthyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On réduit 1,93 g (4,97 mmoles) de 8-chloro-3-éthoxycarbonyl-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine dans un mélange de

méthanol et de dichlorométhane dans un rapport de 4/1, en présence de nickel de Raney comme catalyseur, par l'hydrazine, en utilisant la méthode décrite dans l'exemple 2. On purifie le produit par chromatographie sur colonne (silicagel, éluant: mélange de n-hexane et d'acétate d'éthyle dans un rapport 1/1).

5 On obtient 1,46 g (82%) du composé en rubrique sous forme de mousse solide. P.f.: 95-98°C.

EXEMPLE 18

3-n-butylcarbamoyl-8-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

10 On acyle 2,10 g (4,85 mmoles) de [3-chloro-6-(2-hydroxypropyl)-4-nitrophénylméthylène]-4-n-butyl semicarbazide avec 0,53 ml (6,79 mmoles) de chlorure de mésyle dans le dichloroéthane en présence de 1,22 ml (8,73 mmoles) de triéthylamine selon la méthode décrite dans l'exemple 14. On cyclise l'intermédiaire brut à l'aide de 0,28 ml (5,33 mmoles) d'une solution à 50%
15 d'hydroxyde de sodium comme décrit dans l'exemple 14. On recristallise les 1,40 g de produit brut obtenu dans le méthanol.

On obtient ainsi 1,14 g (56%) du composé en rubrique. P.f. : 150°C.

On prépare le produit de départ de l'exemple 18, c'est-à-dire la 1-[3-chloro-6-(2-hydroxypropyl)-4-nitrophénylméthylène]-4-n-butyl-semicarbazide à partir
20 de 1-hydroxy-7-chloro-3-méthyl-1-(4-nitrophényl)-isochromane (Exemple 13, étape A), et de 4-n-butylsemicarbazide en utilisant la méthode décrite à propos du produit de départ de l'exemple 14. Le produit brut se sépare sous forme de gomme, et on le purifie par chromatographie sur colonne (silicagel, éluant: mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle dans un rapport 1/1. R_F = environ 0,2), puis
25 on l'utilise dans le procédé de l'exemple 18.

EXEMPLE 19

1-(4-aminophényl)-3-n-butylcarbamoyl-8-chloro-4-méthyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On réduit 1,14 g (2,75 mmoles) de 3-n-butylcarbamoyl-8-chloro-4-méthyl-
30 1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (préparé comme dans l'exemple 18) à l'aide de 0,70 ml (13,74 mmoles) d'hydrate d'hydrazine dans 90 ml de méthanol en présence de nickel de Raney comme catalyseur, selon la méthode décrite dans l'exemple 2. On purifie le produit par chromatographie sur colonne (silicagel, éluant: mélange de dichlorométhane et méthanol dans un
35 rapport 98/2). Après évaporation, on isole le produit sous forme de mousse qu'on peut mettre en poudre.

On obtient 0,93 g (88%) du produit en rubrique. P.f. 89-91°C.

EXEMPLE 20

3-acétyl-7,8-dichloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

5 (la méthode de préparation est différente de celle utilisée dans l'exemple 9).

On mésyle 6,26 g (environ 15,3 mmoles) de 1-/2-(2-hydroxypropyl)-4,5-dichlorophényl/-4-nitro-phénylméthylène]hydrazide de l'acide acétique (voir étape B de cet exemple) et on le cyclise par traitement alcalin selon la méthode de l'exemple 13.

10 On obtient ainsi 3,65 g (64%) calculés en isochromane décrit dans l'exemple 9, étape A) du composé en rubrique, sous forme de cristaux jaunes. P.f.: 190-195°C.

On prépare les composés de départ de la manière suivante:

Etape A

15 1-hydroxy-6,7-dichloro-3-méthyl-1-(4-nitrophényl)isochromane

On oxyde 6,0g (17,7 mmoles) de 6,7-dichloro-3-méthyl-1-(4-nitrophényl)isochromane en utilisant la méthode décrite dans l'exemple 13, étape A.

20 On isole 6,03g (96%) de composé en rubrique sous forme de cristaux jaunes. On utilise le produit brut consistant en un mélange de deux stéréoisomères possibles, dans l'étape réactionnelle suivante, sans autre purification.

Etape B

[/2-(2-hydroxypropyl)-4,5-dichlorophényl/-4-nitrophénylméthylène]hydrazide d'acide acétique

25 On fait réagir 5,18 g (14,6 mmoles) de l'hémicétal préparé dans l'exemple 20, étape A) avec l'hydrazide acétique en utilisant la méthode de l'exemple 13, étape B. On obtient 6,26 g du composé en rubrique sous forme d'une gomme jaune qu'on utilise pour les réactions de méthylation et de fermeture de cycle.

EXEMPLE 21

30 7,8-dichloro-4-méthyl-3-méthylcarbamoyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

(la méthode de préparation est différente de celle décrite dans l'exemple 11).

35 Selon le procédé de l'exemple 13, on mésyle et on cyclise 8,66 g (environ 20,4 mmoles) de 1-[/3,4-dichloro-6-(2-hydroxypropyl)/-4-nitrophénylméthylène]-4-méthyl semi carbazide selon la méthode décrite dans l'exemple 13.

On recristallise le produit brut obtenu dans le diméthylformamide aqueux.

On obtient ainsi 3,12 g (33% calculés pour l'isochromane décrit dans l'exemple 9, étape A) sous forme de cristaux jaunes pâles. P.f.: 218-220°C.

On prépare le produit de départ, c'est-à-dire le 1-[/3,4-dichloro-6-(2-hydroxypropyl)-4-nitrophénylméthylène]-4-méthyl semicarbazide à partir de 1-hydroxy-6,7-dichloro-3-méthyl-1-(4-nitrophényl)isochromane (exemple 20, étape A) et 4-méthylsemicarbazide en utilisant une méthode analogue à celle décrite à propos du produit de départ de l'exemple 14. Le produit brut se sépare sous forme de gomme jaune, et on l'utilise dans l'exemple 21 sans autre purification.

EXEMPLE 22

10 3-acétyl-8-bromo-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On acyle 0,82 g (2,28 mmoles) de 8-bromo-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine selon la méthode de l'exemple 1. On obtient ainsi 0,84 g (91%) du composé en rubrique. P.f.: 228-230°C.

15 On prépare le produit de départ de l'exemple 22 de la manière suivante:
Etape A

7-bromo-3-méthyl-1-(4-nitrophényl)isochromane

On opère selon le procédé de l'exemple 1, étape A sauf qu'on utilise 14,69 g (68,3 mmoles) de 1-(4-bromophényl)-2-isopropanol[J. med. Chem., 21, 454 (1978)], en tant que composé de départ. On obtient ainsi 10,94 g (46%) du composé en rubrique. P.f.: 130-133°C.

Etape B

Perchlorate de 8-bromo-3-méthyl-1-(4-nitrophényl)-2-benzopyrilium

25 On oxyde 10,8 g (32,5 mmoles) de dérivé de l'isochromane préparé dans l'exemple 22, étape A, avec le réactif de Jones selon la méthode de l'exemple 1, étape B. On prépare le produit dans l'acide acétique glacial avec l'acide perchlorique.

On obtient ainsi 4,91 g (34%) du composé en rubrique. P.f.: 253-256°C.

Etape C

30 8-bromo-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-5H-2,3-benzodiazépine

On traite 4,0 g (9,0 mmoles) de perchlorate de benzopyrilium préparé dans l'exemple 22, étape B, par l'hydrate d'hydrazine selon la méthode de l'exemple 1, étape C. On obtient ainsi 2,30 g (71%) du composé en rubrique. P.f.: 200-205°C.

Etape D

35 8-bromo-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On réduit 3,0 g (8,38 mmoles) du dérivé de benzodiazépine préparé selon l'exemple 22, étape C, selon la méthode décrite dans l'exemple 1, étape D. On obtient ainsi 2,79 g (92%) du composé en rubrique. P.f.: 131-135°C.

EXEMPLE 23

5 3-acétyl-1-(4-aminophényl)-8-bromo-4-méthyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On réduit 0,80 g (2,0 mmoles) de 3-acétyl-8-bromo-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (préparé selon la méthode de l'exemple 22).

10 On recristallise le produit brut dans l'éthanol. On obtient ainsi 0,62 g (83%) du composé en rubrique. P.f.: 205-208°C.

EXEMPLE 24

8-bromo-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-3-trifluoroacétyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

15 On agite 1,51 g (4,20 mmoles) de 8-bromo-4-méthyl-1-(4-nitro-phényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (préparé dans l'exemple 22, étape D) dans un mélange de 5ml dichlorométhane anhydre et de 5ml d'anhydride de trifluoroacétique à 25°C pendant 3 heures, puis on dilue le mélange réactionnel au dichlorométhane. On lave la phase organique à l'eau, et à l'aide de bicarbonate de sodium aqueux à 2%, on sèche et on évapore. On purifie le produit en le mettant
20 en suspension dans 5ml d'éthanol chaud. Après filtration et séchage, on obtient 1,66 g (86%) du composé en rubrique. P.f. : 193-196°C.

Exemple 25

25 1-(4-aminophényl)-8-bromo-4-méthyl-3-trifluoroacétyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On réduit 1,64 g (3,60 mmoles) de 8-bromo-4-méthyl-1-(4-(nitro)-phényl)-3-trifluoroacétyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (préparé dans l'exemple 24) en utilisant le procédé de l'exemple 2. On purifie le produit brut par chromatographie sur colonne de silicagel, en éluant à l'aide d'un mélange
30 chloroforme/méthanol dans un rapport 99/1.

On obtient ainsi 1,33 g (87%) du composé en rubrique. P.f.: 93-96°C.

EXEMPLE 26

8-bromo-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-3-propionyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

35 On acyle 1,33 g (3,7 mmoles) de 8-bromo-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-3-trifluoroacétyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (préparé dans l'exemple 22,

étape D) à l'aide d'anhydride propionique en utilisant la méthode de l'exemple 1. On purifie le produit par chromatographie sur colonne de silicagel en éluant avec un mélange hexane/acétate d'éthyle dans un rapport de 9/1. On obtient ainsi 1,07 g (70%) du composé en rubrique. P.f.: 178-180°C.

5 EXEMPLE 27

1-(4-aminophényl)-8-bromo-4-méthyl-3-propionyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On réduit 1,05 g (2,52 mmoles) de 8-bromo-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-3-propionyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (préparé dans l'exemple 26) en utilisant le procédé de l'exemple 2. Le produit brut est recristallisé dans l'éthanol. On obtient ainsi 0,85 g (87%) du composé en rubrique. P.f.: 99-102°C.

EXEMPLE 28

8-bromo-3-cyclopropionyl-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

15 On acyle 0,90 g (2,5 mmoles) de 8-bromo-4-méthyl-1-(4-nitro-phényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (préparé selon l'exemple 22, étape D) à l'aide de 0,27ml (3 mmoles) de chlorure de cyclopropanecarbonyl dans 15ml de dichlorométhane anhydre en présence de 0,22ml (3 mmoles) de triéthylamine à 25°C. On verse le mélange réactionnel dans 25 g de glace pilée, et on l'extrait au
20 dichlorométhane. On lave la phase organique à l'aide d'une solution de bicarbonate de sodium aqueuse, sèche puis évapore. On met en suspension le produit brut dans 3ml d'éthanol chaud. Après filtration et séchage, on obtient 0,88 g (82%) du composé en rubrique. P.f.: 172-173°C.

EXEMPLE 29

25 1-(4-aminophényl)-8-bromo-3-cyclopropionyl-4-méthyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On réduit 0,76 g (1,77 mmoles) de 8-bromo-3-cyclopropionyl-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (préparé dans l'exemple 28) selon la méthode de l'exemple 2. Le produit brut est recristallisé dans un mélange
30 d'éthanol et d'hexane dans un rapport de 1/4. On obtient ainsi 0,55 g (78%) de composé en rubrique. P.f.: 113-116°C.

EXEMPLE 30

8-bromo-4-méthyl-3-méthylcarbamoyle-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

35 On fait réagir 0,84 g (2,33 mmoles) de 8-bromo-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (préparé dans l'exemple 22,

étape D) avec de l'isocyanate de méthyle selon la méthode de l'exemple 3. On met le produit brut en suspension dans 5ml d'éthanol chaud. Après filtration et séchage, on obtient 0.82g (84%) de composé en rubrique. P.f.: 197-200°C.

EXEMPLE 31

5 1-(4-aminophényl)-8-bromo-4-méthyl-3-méthylcarbamoyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On réduit 0,80g (1,92 mmoles) de 8-bromo-4-méthyl-3-méthyl-carbamoyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (préparé dans l'exemple 30) selon la méthode de l'exemple 2. On recristallise le produit brut dans 3ml
10 d'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 0,50g (68%) du composé en rubrique. P.f.: 121-124°C.

EXEMPLE 32

8-bromo-3-éthoxycarbonyl-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

15 On fait réagir 8,11g (18 mmoles) de 3-[/5-bromo-2-(2-hydroxypropyl)phényl/-4-nitrophénylméthylène]-carbazate d'éthyle avec du chlorure de mésyle, puis avec une solution aqueuse à 50% d'hydroxyde de sodium, selon la méthode de l'exemple 16. On extrait le produit à l'aide de dichlorométhane, lave la phase organique à l'eau, sèche et évapore. On obtient
20 6,78 (87%) du composé en rubrique sous forme de mousse solide, qu'on utilise sous cette forme dans l'exemple 33.

On préparé les composés de départ de la manière suivante:

Etape A

7-bromo-1-hydroxy-3-méthyl-1-(4-nitrophényl)isochromane

25 On oxyde 15,56g (44,7 mmoles) de 7-bromo-1-hydroxy-3-méthyl-1-(4-nitrophényl)isochromane (préparé dans l'exemple 22, étape A) en utilisant la méthode décrite dans l'exemple 13, étape A. On extrait le produit au benzène, sèche et évapore. On obtient ainsi 14,80g (91%) du composé en rubrique, sous la forme d'un mélange des isomères possibles. On utilise le produit sans autre
30 purification.

Etape B

Ethyl-3-[/5-bromo-2-(2-hydroxypropyl)phényl/-4-nitrophényl-méthylène]carbazate.

35 On fait réagir 6.82g (18,72 mmoles) de dérivé hémicétal préparé dans l'exemple 32, étape A, avec du carbazate d'éthyle en utilisant décrite à propos de

la préparation du composé de départ de l'exemple 16. On extrait le produit par l'acétate d'éthyle, lave la phase organique à l'eau, sèche, puis évapore.

On obtient ainsi 8,11g (96%) du composé en rubrique. On utilise le produit consistant en un mélange d'isomères possibles sans autre purification.

5 EXEMPLE 33

1-(4-aminophényl)-8-bromo-3-éthoxycarbonyl-4-méthyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On réduit 1,58g (3,66 mmoles) de 8-bromo-3-éthoxycarbonyl-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (préparé dans l'exemple 22) en utilisant le procédé de l'exemple 2. On recristallise le produit dans 4ml d'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 1,20g (81%) de composé en rubrique. P.f.: 114-117°C.

EXEMPLE 34

15 8-bromo-3-carbamoyl-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On traite une solution de 1,80g (5 mmoles) de 8-bromo-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine dans 10ml d'acide acétique glacial par 0,53g (6,5 mmoles) de cyanate de potassium. Après 1 heure, on verse la solution dans l'eau, et on filtre les cristaux qui précipitent. On met le produit brut en suspension dans 15ml d'éthanol chaud. Après filtration et séchage, on obtient 1,56g (77%) de composé en rubrique. P.f.: 193-203°C.

On prépare le composé de départ de l'exemple 34 de la manière suivante: 8-bromo-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (le composé est identique à celui de l'exemple 22, étape D).

25 On fait bouillir 5,20g (12 mmoles) de 8-bromo-3-éthoxycarbonyl-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (préparé dans l'exemple 32) dans 104ml de méthanol avec 6ml de solution d'hydroxyde de sodium 10N pendant deux heures. Après refroidissement, on dilue le mélange réactionnel à l'aide de 104ml d'eau, puis on filtre les cristaux qui précipitent. On obtient ainsi 30 3,99g (92%) du composé en rubrique. P.f.: 125-130°C.

EXEMPLE 35

1-(4-aminophényl)-8-bromo-3-carbamoyl-4-méthyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

35 On réduit 1,55g (3,84 mmoles) de 8-bromo-3-carbamoyl-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (préparé dans l'exemple 34) en

utilisant la méthode de l'exemple 2. On recristallise le produit brut dans 5ml d'éthanol. On obtient ainsi 1,19g (83%) du composé en rubrique. P.f.: 218-221°C.

EXEMPLE 36

8-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-3-trifluoroacétyl-4,5-dihydro-3H-2,3-

5 benzodiazépine

On acyle 0,6g (1,9 mmoles) de 8-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (préparé dans l'exemple 5, à l'étape D) par de l'anhydride trifluoroacétique selon la méthode de l'exemple 24. On obtient 0,76g (97%) du composé en rubrique. P.f.: 150-152°C.

10 Le produit de départ est identique au produit de l'exemple 5, étape D; il peut cependant être préparé de la manière suivante:

On hydrolyse 10,98g (27 mmoles) de 3-éthoxycarbonyl-8-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (préparé dans l'exemple 16) en utilisant la méthode décrite à propos de la préparation du produit de départ

15 de l'exemple 34.

On obtient ainsi 8,04g (94%) du composé en rubrique. P.f.: 146-151°C.

EXEMPLE 37

1-(4-aminophényl)-8-chloro-4-méthyl-3-trifluoroacétyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

20 On réduit 0,75g (1,8 mmoles) de 8-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-3-trifluoroacétyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (préparé dans l'exemple 36) selon la méthode de l'exemple 2. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silicagel qui est éluée avec un mélange benzène-acétate d'éthyle dans un rapport 3/1. On obtient ainsi 0,47g (68%) du composé en rubrique. P.f.:
25 165-167°C.

EXEMPLE 38

8-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-3-propionyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

30 On acyle 0,6g (1,9 mmoles) de 8-chloro-4-méthyl-1-(4-nitro-phényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (préparé dans l'exemple 5, étape D, ou dans l'exemple 36, produit de départ) par l'anhydride propionique en suivant la méthode de l'exemple 26. On purifie le produit brut par chromatographie sur colonne de silicagel en éluant à l'aide d'un mélange benzène-acétate d'éthyle dans un rapport 95/5. On obtient ainsi 0,56g (79%) du composé en rubrique. P.f.: 160-
35 161°C.

EXEMPLE 39

1-(4-aminophényl)-8-chloro-4-méthyl-3-propionyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On réduit 0,46g (1,23 mmole) de 8-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-3-propionyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (préparé dans l'exemple 38) selon la méthode de l'exemple 2. Le produit brut est recristallisé à partir de l'éthanol aqueux à 50%. On obtient ainsi 0,39g (93%) du composé en rubrique. P.f.: 118-120°C.

EXEMPLE 40

10 3-cyclopropionyl-8-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On acyle 0,6g (1,9 mmole) de 8-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (préparé dans l'exemple 5, étape D, ou dans l'exemple 36, produit de départ) à l'aide de chlorure de cyclopropanecarbonyle selon la méthode de l'exemple 28. On obtient 0,71g (97%) du composé en rubrique. P.f.: 158-160°C.

EXEMPLE 41

1-(4-aminophényl)-3-cyclopropionyl-8-chloro-4-méthyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

20 On réduit 0,72g (1,87 mmole) de 3-cyclopropionyl-8-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (préparé dans l'exemple 40) selon le procédé de l'exemple 2. On recristallise le produit brut dans l'éthanol aqueux à 50%. On obtient ainsi 0,57g (86%) du composé en rubrique. P.f.: 122-124°C.

EXEMPLE 42

25 (+)-3-acétyl-8-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-5H-2,3-benzodiazépine

On acyle 0,51g (1,6 mmoles) de (+)-8-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-5H-2,3-benzodiazépine par l'anhydride acétique selon le procédé de l'exemple 1. On recristallise 0,54g de produit brut dans 28ml d'acétate d'éthyle à température ambiante. On obtient ainsi 0,28g (48%) du composé en rubrique. P.f.: 259-260°C. D'après une étude effectuée HPLC (Chiralcel OJ, éluant: mélange d'hexane et d'éthanol dans un rapport 1:1) on constate que le produit consiste en un seul isomère.

35 On prépare le produit de départ de l'exemple 42 de la manière suivante:

(+)-8-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-5H-2,3-benzodiazépine

On ajoute goutte à goutte, à -20°C , 2,43ml (21.5 mmoles) d'un complexe sulfure de diméthyl-borane à une solution de 6.03g (23.6 mmoles) de R-(+)-2-amino-1,1-diphényl-3-méthylbutane-1-ol [J. Org. chem., 49, 555 (1984); J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I. 2039 (1985)] dans 60ml de dichloroéthane anhydre (concentration du borane: environ 9,2 M).

On laisse la température revenir à 0°C en 3 heures. et on laisse à $+4^{\circ}\text{C}$ pendant 15 heures. A la solution ainsi obtenue de complexe réducteur, on ajoute goutte à goutte une solution de 3,37 (10,7 mmoles) de 8-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-5H-2,3-benzodiazépine (préparé dans l'exemple 5, étape C) dans 60ml de dichlorométhane anhydre, à la température ambiante, en 30 minutes. On agite le mélange réactionnel à 60°C pendant 6 heures. On refroidit la solution orange à 25°C , la traite par 50ml d'une solution à 10% de carbonate de sodium aqueuse, lave à l'eau jusqu'à neutralité, sèche puis évapore. On isole le produit sur colonne de silicagel en utilisant un mélange de benzène et d'acétate d'éthyle dans un rapport 8/1.

Le produit en rubrique ainsi obtenu consiste en un mélange d'énantiomères dans un rapport de 75/25 (HPLC: Chiralcel OJ, éluant: mélange d'hexane et d'éthanol dans un rapport 1/1).

EXEMPLE 43

(-)-3-acétyl-1-(4-aminophényl)-8-chloro-4-méthyl-4,5-dihydro-5H-2,3-benzodiazépine

On réduit 0,28g (0,78 mmole) de (+)-3-acétyl-1-(4-aminophényl)-8-chloro-4-méthyl-4,5-dihydro-5H-2,3-benzodiazépine (préparé dans l'exemple 42) selon le procédé de l'exemple 2. On recristallise le produit brut dans 2ml d'éthanol. On obtient ainsi 0,15g (58%) du composé en rubrique. P.f.: $219-220^{\circ}\text{C}/\alpha_{\text{D}}^{25}=-712,1$ ($c=0,7$; chloroforme). Le produit consiste en un seul énantiomère (HPLC:Chiralcel OJ, éluant: un mélange d'hexane et d'éthanol dans un rapport de 1/1).

EXEMPLE 44

3-(éthylcarbamoyl)-8-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On porte à l'ébullition 0.6g (1.9 mmoles) de 8-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (préparé dans l'exemple 5, étape D ou dans l'exemple 36, composé de départ) en présence de 0.75ml (9.5 mmoles)

d'isocyanate d'éthyle dans 25ml de toluène anhydre pendant 24 heures. On évapore le mélange, recristallise le résidu dans 5ml d'éthanol. On obtient ainsi 0,51g (69%) de composé en rubrique. P.f.: 170-172°C.

EXEMPLE 45

5 1-(4-aminophényl)-3-éthylcarbamoyl)-8-chloro-4-méthyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On réduit 0,48g (1,24 mmole) de 8-chloro-3-(éthylcarbamoyl)-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (préparé dans l'exemple 44) selon le procédé de l'exemple 2. On recristallise le produit brut dans 4ml d'éthanol aqueux à 50%. On obtient ainsi 0,35g (79%) du composé en rubrique. P.f.: 165-167°C.

EXEMPLE 46

8-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-3-(n-propylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

15 On fait réagir 0,6g (1,9 mmoles) de 8-chloro-4 méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (préparé dans l'exemple 5, étape D ou dans l'exemple 36, composé de départ) avec de l'isocyanate de n-propyle selon le procédé décrit dans l'exemple 44. On recristallise le produit brut dans l'éthanol. On obtient ainsi 0,63g (83%) de composé en rubrique. P.f.: 186-187°C.

20 EXEMPLE 47

1-(4-aminophényl)-8-chloro-4-méthyl-3-(n-propylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On réduit 0,6g (1,5 mmole) de 8-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-3-(n-propylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (préparé dans l'exemple 46) selon le procédé de l'exemple 2. On obtient ainsi 0,52g (93%) du composé en rubrique. P. f.: 88-90°C.

EXEMPLE 48

3-(isopropylcarbamoyl)-8-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

30 On fait réagir 0,6g (1,9 mmoles) de 8-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (préparé dans l'exemple 5, étape D ou dans l'exemple 36, produit de départ) avec de l'isocyanate d'isopropyle selon le procédé de l'exemple 44. On recristallise le produit brut dans l'éthanol. On obtient ainsi 0,4g (53%) du produit en rubrique. P.f.: 172-174°C.

EXEMPLE 49

1-(4-aminophényl)-3-(isopropylcarbamoyl)-8-chloro-4-méthyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On réduit 0,38g (0,95 mmole) de 3-(isopropylcarbamoyl)-8-chloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (préparé dans l'exemple 48) en utilisant le procédé de l'exemple 2. On obtient ainsi 0,32g (91%) de composé en rubrique. P.f.: 100-102°C.

EXEMPLE 50

3-éthoxycarbonyl-7,8-dichloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On mésyle 1,41g (environ 2,7 mmoles) de 3-[/2-(2-hydroxypropyl)-4,5-dichlorophényl/-4-nitrophényl-méthylène]-carbazate brut et on le cyclise comme décrit dans l'exemple 13. On obtient ainsi 0,94g (75% calculé en isochromane décrit dans l'exemple 9, étape A) du composé en rubrique. P.F.: 106-108°C.

On prépare le produit de départ de l'exemple 50 de la manière suivante:

3-[/2-(2-hydroxypropyl)-4,5-dichlorophényl/-4-nitrophénylméthylène]-carbazate

On fait réagir 0,98g (2,8 mmoles) de 1-hydroxy-6,7-dichloro-3-méthyl-1-(4-nitrophényl)isochromane (préparé dans l'exemple 20, étape A) avec du carbazate d'éthyle selon la méthode décrite à propos de la préparation du composé de départ de l'exemple 16. On obtient ainsi 1,20g (97%) du composé en rubrique consistant en un mélange d'isomères possibles. On utilise le produit sans autre purification.

EXEMPLE 51

1-(4-aminophényl)-3-éthoxycarbonyl-7,8-dichloro-4-méthyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On réduit 0,94g (2,2 mmoles) de 3-éthoxycarbonyl-7,8-dichloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (préparé dans l'exemple 50) selon le procédé de l'exemple 2. On purifie le produit brut par chromatographie sur colonne de silicagel en éluant à l'aide d'un mélange benzène-acétate d'éthyle dans un rapport 4/1. On recristallise ensuite le produit dans l'éthanol.

On obtient ainsi 0,54g (63%) du composé en rubrique. P.f.: 190-192°C.

EXEMPLE 52

3-butyryl-7,8-dichloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

On mésyle 1,31g (environ 3 mmoles) de [1-/2-(2-hydroxypropyl)-4,5-dichlorophényl/-4-nitrophényl-méthylène]-hydrazide et on cyclise selon la méthode de l'exemple 13. On obtient ainsi 1,08g (86% exprimés en l'isochromane décrit dans l'exemple 9, étape A) du composé en rubrique. P.f.: 75-77°C.

- 5 On prépare le produit de départ de l'exemple 52 de la manière suivante:
[1-/2-(2-hydroxypropyl)-4,5-dichlorophényl/-4-nitrophénylméthylène]-hydrazide butyrique

- On fait réagir 1,06g (3 mmoles) de l'hémicétal préparé dans l'exemple 20, étape A, avec l'hydrazide butyrique selon la méthode de l'exemple 13, étape B.
10 On obtient 1,31g du composé en rubrique sous forme de substance amorphe jaune qu'on utilise sans autre purification dans les réactions de mésylation et de fermeture de cycle.

EXEMPLE 53

- 15 1-(4-aminophényl)-3-butyryl-7,8-dichloro-4-méthyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine

- On réduit 1,08g (2,6 mmoles) de 3-butyryl-7,8-dichloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine (préparé dans l'exemple 52) selon le procédé de l'exemple 2. On purifie le produit brut par chromatographie sur colonne de silicagel en éluant à l'aide d'un mélange benzèneacétate d'éthyle dans un rapport 8/1. On met ensuite le produit en suspension dans l'éthanol chaud.
20

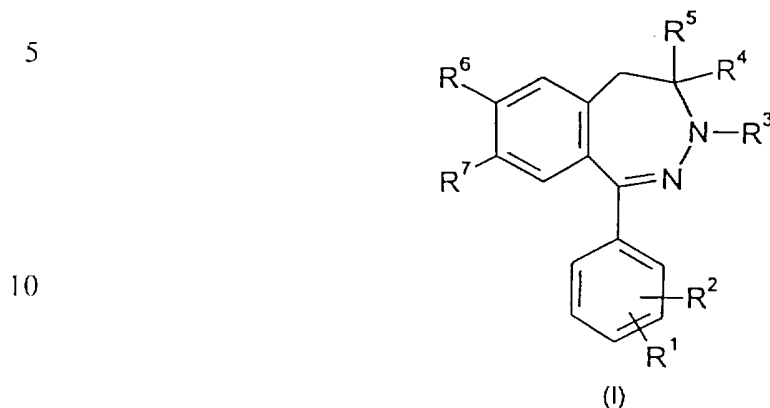
On obtient ainsi 0,57g (57%) du composé en rubrique. P.f.: 193-194°C.

En utilisant les méthodes des exemples ci-dessus, on prépare les produits suivants:

- 25 7,8-dichloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-3-propionyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine,
1-(4-aminophényl)-7,8-dichloro-4-méthyl-3-propionyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine,
3-carbamoyl-7,8-dichloro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine,
30 1-(4-aminophényl)-3-carbamoyl-7,8-dichloro-4-méthyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine.

REVENDICATIONS

1.- Composé de formule I, dans lequel :



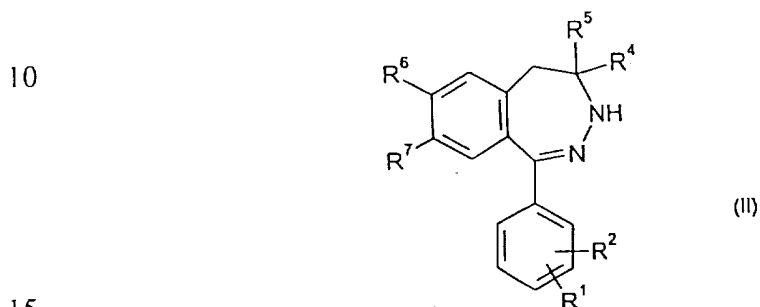
- 15 R^1 et R^2 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 , un groupe alcoxy en C_1-C_4 , un groupe nitro, un groupe trifluorométhyle ou un groupe de formule $-NR^8R^9$, où
- 20 R^8 et R^9 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 ou un groupe de formule $-COR^{10}$, où R^{10} est un hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_6 qui peut être substitué, un groupe aryle en C_6-C_{10} , un groupe alcoxy en C_1-C_4 , un groupe cycloalkyle en C_3-C_5 , un groupe alkényle en C_2-C_6 , un groupe cycloalcoxy en C_3-C_5 ou un groupe de formule $-NR^{11}R^{12}$, où
- 25 R^{11} et R^{12} représentent, indépendamment, un hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 , un groupe cycloalkyle en C_3-C_5 ou un groupe aryle en C_6-C_{10} .
- 30 R^3 représente un groupe alkyle en C_1-C_4 , un groupe cycloalkyle en C_3-C_5 ou un groupe de formule $-CO-R^{13}$ où R^{13} a la même définition que celle qui a été donnée à propos de R^{10} ;
- R^4 et R^5 représentent, indépendamment, un hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 ;
- 35 R^6 et R^7 représentent, indépendamment, un hydrogène, un atome de chlore ou un atome de brome, avec cette condition que si l'un des groupes R^6 et R^7 représente un hydrogène, l'autre n'est pas un hydrogène.

ainsi que leurs isomères et les sels d'addition acides des composés ou de leurs isomères.

- 2.- Composé selon la revendication 1, dans lequel
- 5 R¹ représente un groupe amino en position 4,
R², R⁴ et R⁶ représentent un hydrogène,
R⁵ représente un groupe méthyle,
R⁷ représente un halogène, et
R³ représente un groupe acyle aliphatique ou un groupe alkylcarbamoyle.
- 10 3.- Composé selon la revendication 2, dans lequel
R³ représente un groupe acétyle, un groupe propionyle, un groupe cyclopropylcarbonyle ou un groupe méthylcarbamoyle.
- 15 4.- Composé selon la revendication 1, qui est le 3-acétyl-1-(4-aminophényl)-8-chloro-4-méthyl-4,5-dihydro-3H-2,4-benzodiazépine.
- 5.- Composé selon la revendication 1, qui est le 1-(4-aminophényl)-8-chloro-4-méthyl-3-méthylcarbamoyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazépine.
- 20 6.- Une composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une des revendications 1 à 5 ainsi que des supports, solvants, diluants et excipients classiques utilisés pour la préparation de compositions pharmaceutiques.
- 25 7.- Composé selon l'une des revendications 1 à 5, destiné à servir comme produit pharmaceutique.
- 8.- L'utilisation des composés selon l'une des revendications 1 à 5, pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile pour le traitement de
- 30 maladies s'accompagnant de spasticité musculaire.
- 9.- L'utilisation des composés selon l'une des revendications 1 à 5, pour la préparation d'une composition pharmaceutique pour le traitement de l'épilepsie.

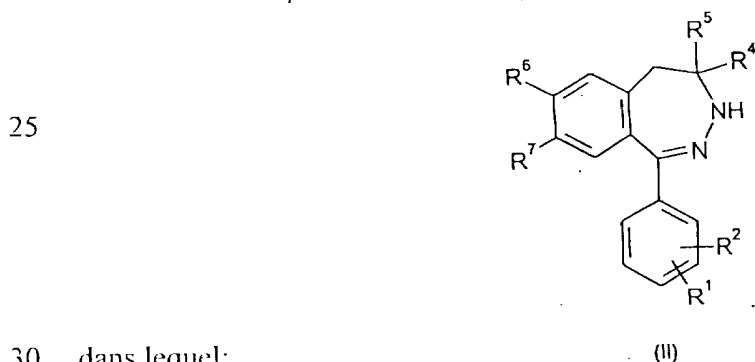
10.- L'utilisation des composés selon l'une des revendications 1 à 5, pour la préparation d'une composition pharmaceutique pour le traitement des maladies neuro-dégénératives aiguës ou chroniques.

5 11.- Un procédé de préparation des composés selon l'une des revendications 1 à 5 dans lesquels R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 et R^7 ont la signification indiquée dans lesdites revendications, qui comprend l'introduction du groupe R^3 en position 3 d'un composé de formule II,



20 dans lequel R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 et R^7 sont tels que définis dans lesdites revendications et, le cas échéant, la transformation d'un composé de formule I en un autre composé de formule I et, le cas échéant, transformation d'un composé de formule I en son sel d'addition d'acide ou la libération du composé de formule I à partir de son sel d'addition d'acide.

12.- Composé de formule II,



30 dans lequel:

R^1 et R^2 représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 , un groupe alcoxy en C_1-C_4 , un groupe nitro, un groupe trifluorométhyle ou un groupe de formule $-NR^8R^9$, où

35 R^8 et R^9 représentent, indépendamment, un hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 ou un groupe de formule $-COR^{10}$, où

- 5 R^{10} est un hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_6 qui peut être substitué, un groupe aryle en C_6-C_{10} , un groupe alcoxy en C_1-C_4 , un groupe cycloalkyle en C_3-C_5 , un groupe alkényle en C_2-C_6 , un groupe cycloalcoxy en C_3-C_5 ou un groupe de formule $-NR^{11}R^{12}$, où
- R^{11} et R^{12} représentent, indépendamment, un hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 , un groupe cycloalkyle en C_3-C_5 ou un groupe aryle en C_6-C_{10} .
- R^3 représente un hydrogène, et
- 10 R^4 et R^5 signifient, indépendamment, un hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 ;
- R^6 et R^7 représentent, indépendamment, un hydrogène, un atome de chlore ou de brome, avec cette condition que si l'un des groupes R^6 et des R^7 représente un hydrogène, l'autre n'est pas un hydrogène.

15



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BO 6752
BE 9700308

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
A	VIZI E S ET AL: "2,3-Benzodiazepines (GYKI 52466 and analogs): Negative allosteric modulators of AMPA receptors" CNS DRUG REV. (CDREFB,1080563X);96; VOL.2 (1); PP.91-126, HUNGARIAN ACADEMY SCIENCES;INSTITUTE EXPERIMENTAL MEDICINE; BUDAPEST; H-1450; HUNG. (HU), XP002035188 * le document en entier *	1-11	C07D243/02 A61K31/55
A,D	EP 0 492 485 A (GYOGYSZERKUTATO INTEZET) 1 juillet 1992 * le document en entier *	1-11	
A	US 4 322 346 A (KOROSI JENO ET AL) 30 mars 1982 * colonne 1 *	1-11	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
			C07D A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
5 novembre 1997		Steendijk, M	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X: particulièrement pertinent à lui seul Y: particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A: arrière-plan technologique O: divulgation non-écrite P: document intercalaire		T: théorie ou principe à la base de l'invention E: document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D: cité dans la demande L: cité pour d'autres raisons &: membre de la même famille, document correspondant	

1

EPO FORM 1503 03.82 (P04C48)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

B0 6752
BE 9700308

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

05-11-1997

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0492485 A	01-07-92	US 5459137 A	17-10-95
		AU 641578 B	23-09-93
		AU 8996391 A	25-06-92
		CA 2057504 A	22-06-92
		CN 1062730 A	15-07-92
		CZ 9103985 A	19-01-94
		IL 100449 A	31-12-95
		JP 5070463 A	23-03-93
		MX 9102734 A	01-06-92
		NO 300376 B	20-05-97
		NZ 241110 A	27-04-94
		US 5604223 A	18-02-97
		US 5536832 A	16-07-96
		US 5519019 A	21-05-96
		US 5521174 A	28-05-96
		US 5639751 A	17-06-97
		US 4322346 A	30-03-82
AU 532079 B	15-09-83		
BE 879404 A	15-04-80		
BG 60270 B	31-03-94		
CA 1125749 A	15-06-82		
CH 643835 A	29-06-84		
CS 236456 B	15-05-85		
DD 146596 A	18-02-81		
DE 2940483 A	30-04-80		
DK 440179 A,B,	20-04-80		
FR 2439189 A	16-05-80		
GB 2034706 A,B	11-06-80		
JP 1505220 C	13-07-89		
JP 55092377 A	12-07-80		
JP 63050354 B	07-10-88		
NL 7907692 A,B,	22-04-80		
SE 439919 B	08-07-85		
SE 7908481 A	20-04-80		
SU 1402258 A	07-06-88		