(19) DANMARK

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 163734 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 4664/83

(22) Indleveringsdag: 11 okt 1983

(41) Alm. tilgængelig: 13 apr 1984

(44) Fremlagt: 30 mar 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 12 okt 1982 FR 8217054

(51) Int.Cl.5 C 07 D 487/06
///(C 07 D 487/06,
C 07 D 223:00,
C 07 D 235:00)

(71) Ansøger: *ROUSSEL-UCLAF S.A.; 35, Boulevard des Invalides; 75007 Paris, FR

(72) Opfinder: Daniel *Frechet; FR, Lucien *Nedelec; FR, Guy *Plassard; FR, Neil Leslie *Brown; FR

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Magnus Jensens Eftf.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 6-amino-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo(4,5,1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-onderivater og deres salte

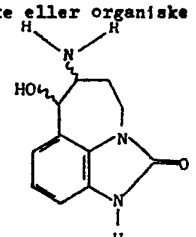
(56) Fremdragne publikationer

---

(57) Sammendrag

4664-83

Man fremstiller ved en række omsætninger hidtil ukendte 6-amino-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo(4,5,1--j-k)-1-benzazepin-2-1H-onderivater eller deres additionssalte med uorganiske eller organiske syrer og med formlen



hvor R betegner H eller alkyl med 1-8 carbonatomer, eventuelt substitueret med hydroxy, aryl eller aryloxy, cycloalkyl med 3-7 carbonatomer, eventuelt afbrudt af et heteroatom, som eventuelt bærer en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer.

Disse forbindelser finder anvendelse som lægemidler med især antihypertensiv og hypotensiv og for visses vedkommende vasodilatatorisk virkning.

DK 163734 B

Opfindelsen angår en fremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 6-amino-7-hydroxy-4,5,6,7-tetra-hydroimidazo (4,5,1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-onderivater med den i krav 1's indledning angivne almene formel I eller deres salte, som anvendes som lægemidler.

I den almene formel I og i det følgende skal betegnelsen ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1-8 carbonatomer fx betegne n-pentyl, n-butyl, n-propyl, 2,2-dimethylpropyl eller fortrinsvis isopropyl, ethyl eller methyl. Udtrykket cycloalkyl med 3-7 carbonatomer betegner cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl eller cycloheptyl.

Additionssaltene med uorganiske eller organiske syrer kan fx være de salte, som dannes med saltsyre, hydrogenbromid-syre, salpetersyre, svovlsyre, phosphorsyre, eddikesyre, myresyre, propionsyre, benzoesyre, maleinsyre, fumarsyre, ravsyre, vinsyre, citronsyre, oxalsyre, glyoxylsyre, aspa-raginsyre, alkansulfonsyrer såsom methan- eller ethansul-fonsyre, arylsulfonsyrer såsom benzen- eller p-toluensul-fonsyre og arylcarboxylsyrer.

Blandt de omhandlede forbindelser skal især nævnes sådanne med formlen I, hvor R betegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-5 carbontomer eller deres additionssalte med uorganiske eller organiske syrer.

Blandt de omhandlede forbindelser skal især nævnes:

- (6RS,trans)-6-amino-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo (5,4-1-j-k)--benzazepin-2-1H-on,
- (6RS,trans)-6-ethylamino-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo(5,4,1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-on,
- (6RS,trans)-6-methylamino-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo(5,4,1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-on og
- (6RS,trans)-6-(1-methylethyl)-amino-7-hydroxy-4,5,6,7--tetrahydroimidazo(5,4,1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-on

samt deres additionssalte med uorganiske eller organiske syrer.

Fremgangsmåden til fremstilling af forbindelserne med formlen I eller salte deraf er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

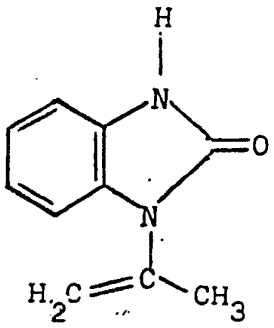
Under foretrukne betingelser for udførelsen af fremgangsmåden ovenfor går man frem som følger:

- Reaktionen med alkylnitrit udføres fortrinsvis ved hjælp af tert.-butylnitrit, men man kan benytte andre nitriter såsom isoamylnitrit. Reaktionen kan udføres i nærværelse af en base eller fortrinsvis i nærværelse af en syre, især saltsyre.
- Reduktionen af forbindelsen med formlen III udføres fortrinsvis ved katalytisk hydrogenering, eventuelt efterfulgt af indvirkning af natriumborhydrid.
- Alkyleringsreaktionen af forbindelsen med formlen I_A kan med fordel udføres efter blokering, fx i form af N-benzylderivat af forindelsen med formlen I_A ved indvirkning af et passende alkylhalogenid såsom et chlorid, et iodid eller fortrinsvis et bromid, eventuelt under tilstedeværelse af et syrebindende stof såsom et alkalimetalcarbonat (fx natriumcarbonat), et alkalimetalhydroxid (fx kaliumhydroxid) eller en tertiær amin (fx triethylamin) og endelig eliminering af beskyttelsesgruppen (fx ved katalytisk hydrogenering i tilfælde af en benzylgruppe).
- Den tertiære amin, som man omsætter med carbonylderivatet med formlen IV, er triethylamin.
- Det reduktionsmiddel, som man lader indvirke på den forbindelse, som fremkommer ved reaktionen mellem forbindelserne med formlerne IV og I_A, er fortrinsvis et alkalimetal-, især natriumborhydrid eller -cyanborhydrid.

I forbindelse med opfindelsen vedrørende fremstillingen af forbindelserne med formlen I er en fremgangsmåde til frem-

stilling af forbindelserne med formlen II som følger:

Man omsætter en forbindelse med formlen V

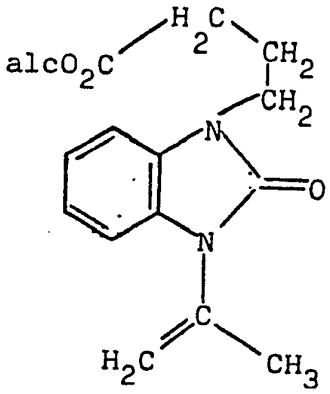


(V)

med et alkyl-4-halogenbutyrat med formlen VI

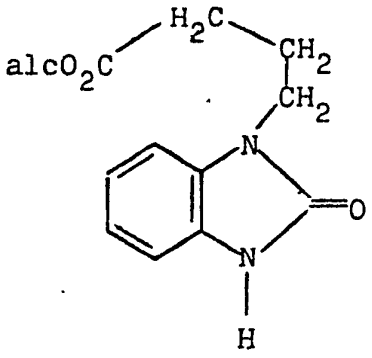
$$Hal-(CH_2)_3-COOalc \qquad (VI)$$

hvor Hal betegner chlor, brom eller iod, og alc betegner en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, hvorpå man i surt miljø hydrolyserer den fremkomne forbindelse med formlen VII



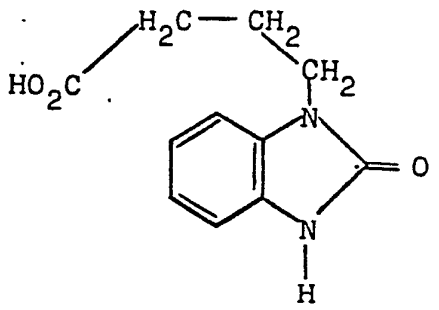
(VII)

hvor alc har samme betydning som ovenfor, til opnåelse af en forbindelse med formlen VIII



(VIII)

hvori man hydrolyserer estergruppen til opnåelse af en syre med formlen IX



(IX)

hvori man cykliserer sidekæden til opnåelse af forbindelsen med formlen II.

Under foretrukne forbindelser for udførelsen af fremgangsmåden går man frem som følger:

- Alkylhalogenbutyratet er et methyl- eller ethylbrombutyrat, og kondensationen udføres i nærværelse af en base såsom et alkalimetalhydrid.
- Hydrolysen af forbindelsen med formlen VII udføres i nærværelse af en syre såsom svovlsyre, idet reaktionen udføres i en alkohol såsom ethanol.
- Hydrolysen af forbindelsen med formlen VIII udføres med en base såsom natrium- eller kaliumhydroxd i en alkohol såsom methanol eller ethanol.
- Cykliseringsreaktionen for sidekæden i forbindelsen med formlen IX udføres, idet man enten fremstiller et syrechlorid, fx ved indvirkning af thionylchlorid, som man behandler med en Lewis-syre, fx aluminiumchlorid, i et organisk opløsningsmiddel såsom methylenchlorid eller dichlorethan, eller ved indvirkning af et dehydratiseringsiddel såsom polyphosphorsyre.

Udgangsforbindelsen med formlen V er kendt og beskrevet i fx J. Chem. Soc. Perkin I (1982) - 261.

Spaltningen af de racemiske derivater med formlen I kan udføres efter de klassiske fremgangsmåder.

Forbindelserne med formlen I har basisk karakter. Man kan med fordel fremstille additionssaltene af forbindelserne med formlen I, idet man i praktisk taget støkiometriske mængder omsætter en uorganisk eller organisk syre med forbindelsen med formlen I. Saltene kan fremstilles uden isolation af de tilsvarende baser.

De omhandede forbindelser har meget interessante farmakologiske egenskaber. De har navnlig bemærkelsesværdige antihypertensive og hypotensive egenskaber og for visses vedkommende vasodilatatoriske egenskaber.

Disse egenskaber er illustreret nedenfor i den eksperimentelle del.

Disse egenskaber retfærdiggør anvendelsen af forbindelserne i form af 6-amino-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo(4,5,1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-on samt deres farmaceutisk acceptable salte som lægemidler.

Blandt lægemidlerne skal især fremhæves de forbindelser med formlen I, hvor R betegner et hydrogenatom eller en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1-5 carbonatomer eller deres additionssalte med farmaceutisk acceptable syrer.

Blandt disse skal især nævnes følgende forbindelser:

- (6RS,trans)-6-amino-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo (5,4,1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-on,
- (6RS,trans)-6-ethylamino-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo(5,4,1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-on,
- (6RS,trans)-6-methylamino-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo(5,4-1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-on og
- (6RS,trans)-6-(1-methylethyl)-amino-7-hydroxy-4,5,6,7--tetrahydroimidazo(5,4-1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-on

samt deres additionssalte med farmaceutisk acceptable syrer.

De omhandlede lægemidler finder fx anvendelse til behandling af essentiel arteriel hypertension ved behandlingen af 50 års hypertension, menopause, sukkersyge, fedme og pletorisk hypertension samt ved behandlingen af arteriel hypertension hos ældre patienter eller patienter, som er ramt af arteriosclerose og ved behandlingen af hypertension af renal oprindelse. De kan ligeledes benyttes ved behandlingen af periferisk kredsløbsinsufficiens, navnlig ved behandling af arteritis i benene samt ved behandlingen af cerebral kredsløbsinsufficiens og ved behandlingen af aldersomssvækkelse eller cerebral arteriopati.

Den normale dosis, som varierer efter den benyttede forbindelse, kan fx være 5-200 mg pr. dag ad oral vej hos mennesker af derivatet ifølge eksempel 2 til behandling af essentiel arteriel hypertension.

I forbindelse med opfindelsen kan man fremstille farmaceutiske præparater, som indeholder i det mindste én af de omhandlede forbindelser eller et additionssalt med farmaceutisk acceptable syrer som aktiv bestanddel.

Som lægemidler kan forbindelserne med formlen I og deres additionssalte med farmaceutisk acceptable syrer inkorporeres i farmaceutiske præparater, som er beregnet til indgift ad fordøjelsesvejen eller parenteralt.

Disse farmaceutiske præparater kan fx være faste eller flydende og kan foreligge i de i den humane medicin gængs benyttede farmaceutiske former såsom fx uoversukrede eller oversukrede tabletter, gelatinekapsler, granulater, stikpiller eller injektionspræparater. De fremstilles efter de sædvanlige metoder. Den eller de aktive bestanddele kan inkorporeres deri sammen med i disse farmaceutiske præparater normalt benyttede tilsætningsstoffer såsom talkum, gummiarabicum, lactose, stivelse, magnesiumstearat, kakaosmør, vandige eller ikke-vandige bærestoffer, fedtstoffer af ani-

malsk eller vegetabilsk oprindelse, paraffinderivater, glycoler og diverse fugte-, dispergerings- eller emulgeringsmidler samt konserveringsmidler.

Nedenstående eksempler illustrerer fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Eksempel 1

Hydrochloridet af (6RS,trans)-6-amino-7-hydroxy-4,5,6,7--tetrahydroimidazo(4,5,1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-on

Trin A: 1,3-dihydro-2-oxo-3-phenylmethyl-1H--benzimidazol-1-butansyreethylester

Man omrører 29,6 g 1,3-dihydro-1-phenylmethyl-2H-benzimidazol-2-on (beskrevet i Helv. (44) 1961, side 1278) i 296 ml dimethylformamid, tilsætter i løbet af 30 minutter 7,6 g 50% natriumhydrid i olie, omrører yderligere 30 minutter, afkøler til 5°C, tilsætter dråbevis 33,9 g ethyl-4-brombutyrat i løbet af 15 minutter og omrører yderligere 3 timer ved stuetemperatur. Man hælder opløsningen i 900 ml iskoldt vand, fordamper, opløser den således opnåede olie i 50 ml isopropylether, lader krystallisere i 16 timer, suger fra og får 22,6 g af den forventede forbindelse med smp. ca. 0°C og smp. ca. 52°C efter omkrystallisation af cyclohexan.

Analyse: $C_{20}H_{22}N_2O_3$ = 338,39

beregnet:	C% 70,98	H% 6,55	N% 8,28
fundet:	70,8	6,6	8,2

Trin B: 1,3-dihydro-2-oxo-3-phenylmethyl-1H--benzimidazol-1-butansyre

Man tilbagesvaler i 3 timer under indifferent atmosfære 40,6 g af den ovenfor opnåede forbindelse i 400 ml 1 N methanolisk natriumhydroxidopløsning, inddamper til halvt rumfang, hælder i 1 liter iskoldt vand, syrner til en pH-værdi på 2 ved tilsætning af koncentreret saltsyre, suger fra, vasker, tørrer og får 35,2 g af den forventede forbin-

delse med smp. ca. 166°C og smp. 168°C efter omkrystallisation af ethylacetat.

Analyse: $C_{18}H_{18}N_2O_3$ = 310,33

	C%	H%	N%
beregnet:	69,66	5,84	9,02
fundet:	69,4	5,9	8,9

Trin C: 5,6-dihydro-1-phenylmethylimidazo(4,5,1-j-k)--1-benzazepin-2,7-1H,4H-dion

Man suspenderer 21,5 g af den ovenfor opnåede forbindelse i 430 ml chloroform, tilsætter 21,5 ml thionylchlorid, tilbagesvaler i 1 time 15 minutter og inddamper til tørhed under formindsket tryk.

Man opløser den således opnåede forbindelse i 860 ml dichlorethan under indifferent atmosfære, afkøler til 15°C, tilsætter 18,67 g aluminiumchlorid, omrører 4 timer ved 20°C, hælder blandingen i 1 liter iskoldt vand tilsat 43 ml koncentreret saltsyre, omrører i 10 minutter og filtrerer. Man dekanterer den organiske fase, ekstraherer den vandige fase med methylenchlorid, forener de organiske faser, vasker dem med 10%'s vandig kaliumcarbonatopløsning indtil en pH-værdi på 6, tørrer, inddamper til tørhed under formindsket tryk, krystalliserer af ethylacetat og får efter frasugning 8,7 g af den forventede forbindelse. Smp. 135°C.

Analyse (efter omkrystallisation af isopropanol):

$C_{18}H_{162}O_2$ = 292,32

	C%	H%	N%
beregnet:	73,95	5,51	9,58
fundet:	73,9	5,5	9,4

Trin D: 5,6-dihydroimidazo(4,5,1-j-k)-1-benzazepin--2,7-1H,4H-dion

Man opvarmer under indifferent atmosfære til 150°C 29,2 g af den ovenfor opnåede forbindelse, 292 g orthophosphorsyre og 14,1 g phenol. Efter 2 timers forløb afkøler man blandingen til ca. 35°C, hælder under omrøring på 1200 ml is-

koldt vand, tilsætter 2 liter methylenchlorid, gør alkalisk med natriumhydroxid, filtrerer og vasker det uopløselige materiale med methylenchlorid. Man vasker den organiske fase, tørrer den og inddamper til tørhed under formindsket tryk. Der fås 9,7 g af den forventede forbindelse med smp. 235°C efter krystallisation og chromatografi under tryk af filtratet (elueringsmiddel: ethylacetat, methanol og triethylamin (90:2:2)).

Analyse:	$C_{11}H_{10}N_2O_2$ = 202,20		
beregnet:	C% 65,33	H% 4,98	N% 13,85
fundet:	65,0	4,9	13,7

Trin E: 6-oximen af 4,5-dihydroimidazo(4,5,1-j-k)--1-benzazepin-2,6,7-1H-trion

Man suspenderer under indifferent atmosfære 15,5 g af det ovenfor opnåede stof i 620 ml tetrahydrofuran, afkøler til 5°C, tilsætter 42,5 ml 1,8 N ethanolisk saltsyre og 10,5 ml tert.-butylnitrit, omrører 3 timer ved 5°C, suger fra, vasker med tetrahydrofuran og derefter med en blanding af chloroform og methanol (1:1) og får 16,5 g af den forventede forbindelse. Smp. over 280°C.

Trin F: Hydrochloridet af (6RS-trans)-6-amino--7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo (4,5,1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-on

Man suspenderer 4 g af den ovenfor opnåede forbindelse og 2 g 10% palladium på kul i 150 ml methanol, omrører under hydrogenatmosfære i 2 timer 30 minutter, filtrerer, afkøler ved hjælp af et isbad og tilsætter langsomt under svag omrøring 0,66 g natriumborhydrid, omrører yderligere 1 time 30 minutter ved 5°C og inddamper til tørhed under formindsket tryk ved 30°C. Man opløser den ovenfor opnåede rest i 15 ml methanol, syrner med saltsurt ethylacetat til en pH-værdi på 1-2, suger fra og får 3,6 g af det forventede hydrochlorid med smp. over 260°C. Man omkrystalliserer af methanol og derefter af ethanol. Smp. over 260°C.

Analyse: $C_{11}H_{14}N_3ClO_2$ = 255,7

beregnet:	C% 51,66	H% 5,51	N% 16,43	Cl% 13,86
fundet:	51,5	5,6	16,7	14,2

Eksempel 2

(6RS-trans)-6-ethylamino-7-hydroxy-4,5,6,7--tetrahydroimidazo(4,5,1-j-k)-1-benzazepin--2-1H-on og dets hydrochlorid

Man suspenderer under omrøring og under indifferent atmosfære 5 g af forbindelsen fra eksempel 1 i 200 ml methanol, tilsætter 2,18 ml acetaldehyd og 10 ml triethylamin, omrører 1 time ved stuetemperatur, afkøler ved hjælp af et isbad, tilsætter i løbet af 1 time 10 g natriumborhydrid og omrører yderligere 30 minutter ved 5°C og 1 time ved stuetemperatur. Man afdamper methanolet, optager resten i methylenchlorid, vasker med vand og derefter med en mættet vandig natriumchloridopløsning, tørrer, inddamper til tørhed under formindsket tryk, krystalliserer af ethylacetat og får efter frasugning 2,6 g af den forventede forbindelse. Smp. ca. 190°C.

Dannelse af hydrochlorid

Man opløser 4,2 g af den ovenfor opnåede base i 80 ml ethanol under tilbagesvaling, afkøler ved hjælp af et isbad, tilsætter 10 ml saltsurt ethylacetat, inddamper til tørhed, optager i 30 ml ether, suger fra og omkrystalliserer af ethanol. Der fås således 3,14 g af den forventede forbindelse. Smp. ca. 230°C.

Analyse: $C_3H_{18}N_3O_2Cl$ = 283,75

beregnet:	C% 55,02	H% 6,39	N% 14,81	Cl% 12,49
fundet:	55,1	6,4	14,4	12,3

Eksempel 3

Hydrochloridet af (6RS-trans)-7-hydroxy--6-methylamino-4,5,6,7-tetrahydroimidazo (5,4,1-j-k)-benzazepin-2-1H-on

Trin A: (6RS-trans)-7-hydroxy-6-(phenylmethyl)--amino-4,5,6,7-tetrahydroimidazo (5,4,1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-on

Man omrører ved stuetemperatur i 1 time under indifferent atmosfære 1 g af forbindelsen fra eksempel 1 i 13 ml ethanol, 2 ml triethylamin og 1 ml benzaldehyd. Man isafkøler, tilsætter i løbet af 15 minutter 1 g natriumborhydrid, omrører yderligere i 45 minutter, tilsætter 100 ml vand, ekstraherer med methylenchlorid, vasker med vand, tørrer, filtrerer og inddamper til tørhed under formindsket tryk. Man chromatograferer den ovenfor opnåede olie på silicagel (elueringsmiddel: ethylacetat, methanol og triethylamin (90:5:5)), krystalliserer af ethylcetat og får 820 mg af den forventede forbindelse. Smp. ca. 145°C.

Analyse (efter omkrystallisation af ethylacetat):

$C_{18}H_{19}N_3O_2$ = 309,36

beregnet:	C% 69,88	H% 6,19	N% 13,58
fundet:	69,6	6,2	13,4

Trin B: (6RS-trans)-7-hydroxy-6-(methyl-(phenylmethyl)--amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo (4,5,1-j-k)--1-benzazepin-2-1H-on

Man opløser 4,6 g af den ovenfor fremstillede forbindelse i 69 ml methanol og 11,5 ml triethylamin, lader methylenbromid boble igennem i 2 timer ved stuetemperatur og inddamper til tørhed under formindsket tryk. Man optager i 100 ml mættet natriumbicarbonatopløsning, ekstraherer med methylenchlorid, vasker med vand, tørrer, inddamper til tørhed under formindsket tryk, krystalliserer af ethylacetat og får efter frasugning 4,3 g af den forventede forbindelse. Smp. 228°C og efter omkrystallisation af ethanol 232°C.

Analyse:	$C_{19}H_{21}N_3O_2$ = 323,38			
beregnet:	C% 70,56	H% 6,55	N% 13,00	
fundet:	70,3	6,5	12,8	

Trin C: Hydrochloridet af (6RS-trans)-7-hydroxy--6-methylamino-4,5,6,7-tetrahydroimidazo(4,5,1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-on

Man opløser 450 mg af den ovenfor fremstillede forbindelse i 45 ml ethanol, tilsætter 225 mg 10% palladium på kul, omrører under hydrogenatmosfære i 1 time, filtrerer og inddamper til tørhed under formindsket tryk. Man opløser den således opnåede olie i 5 ml ethanol, filtrerer, tilsætter et overskud af saltsurt ethylacetat, lader krystallisere, suger fra, vasker med ethanol, omkrystalliserer af methanol og får 110 mg af den forventede forbindelse. Smp. 280-290°C.

Analyse:	$C_{12}H_{16}ClN_3O_2$ = 269,93				
beregnet:	C% 53,43	H% 5,98	Cl% 13,15	N% 15,58	
fundet:	53,2	5,9	13,4	15,4	

Eksempel 4

Hydrochloridet af (6RS,trans)-7-hydroxy-6-propylamino--4,5,6-7-tetrahydroimidazo(4,5,1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-on

Man arbejder som i eksempel 2, idet man erstatter acetaldehydet med propionaldehyd. Man optager 5,1 g af det opnåede råprodukt i 15 ml ethanol, tilsætter 15 ml saltsurt ethylacetat og derpå 30 ml ethylacetat. Man frasuger 3,8 g af det forventede hydrochlorid. Smp. ca. 210°C.

Eksempel 5

Hydrochloridet af (6RS,trans)-7-hydroxy--6-butylamino-4,5,6,7-tetrahydromidazo(4,5,1-j-k)--1-benzazepin-2-1H-on

Man arbejder som i eksempel 2, idet man går ud fra butylaldehyd. Man optager 2,5 g af den opnåede base i 10 ml ethanol og tilsætter 1 ml saltsurt ethylacetat. Man frasuger

1,5 g af den forventede forbindelse. Smp. ca. 210°C.

Eksempel 6

Hydrochloridet af (6RS,trans)-7-hydroxy-6-((2,2-dimethylpropyl)-amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo(4,5,1-j-k-)-1-benzazepin-2-1H-on

Man arbejder som i eksempel 2, idet man går ud fra pivalinaldehyd og fremstiller hydrochloridet som i eksempel 5. Der fås 2,2 g af den forventede forbindelse. Smp. ca. 260°C.

Eksempel 7

(6RS,trans)-7-hydroxy-6-((2-hydroxyethyl)-amino)--4,5,6,7-tetrahydroimidazo(4,5,1-j-k)--1-benzazepin-2-1H-on og dets hydrochlorid

Man omrører 1 time ved stuetemperatur 10,24 g hydrochlorid af (6RS,trans)-6-amino-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo(4,5,1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-on fra eksempel 1, 4,8 g glycolaldehyd, 14 ml triethylamin og 400 ml methanol. Man afkøler til en temperatur mellem 0 og 5°C og tilsætter i løbet af 15 minutter 10,24 g natriumborhydrid. Man omrører i 45 minutter ved stuetemperatur, tilsætter 100 ml vand, inddamper under formindsket tryk til 100 ml og lader krystallisere 2 timer ved stuetemperatur. Man suger fra og får 6,3 g råprodukt. Smp. 220°C.

Man fremstiller hydrochloridet som i eksempel 4 og 5 ud fra 450 mg base og får 280 mg hydrochlorid med smp. 242°C, som man omkrystalliserer af methanol under tilbagesvaling. Der fås 67 mg hydrochlorid. Smp. 245°C.

Eksempel 8

Hydrochloridet af (6RS,trans)-7-hydroxy--6-cyclohexylamino-4,5,6,7-tetrahydroimidazo (4,5,1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-on

Man arbejder som i eksempel 2 ud fra cyclohexanon. Man fremstiller hydrochloridet som i eksempel 4 ud fra 6,2 g

fremstillet base og får 4,2 g af den forventede forbindelse med smp. ca. 280°C, som man omkrystalliserer af methanol. Udbytte 3,4 g. Smp. 280°C.

Eksempel 9

Hydrochloridet af (6RS,trans)-7-hydroxy--6-((phenylmethyl)-amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo(4,5,1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-on

Man arbejder som i trin A i eksempel 3 og får den forventede base med smp. 145°C. Deraf opløser man 3,5 g i 70 ml isopropanol under tilbagesvaling, isafkøler og tilsætter lidt efter lidt et overskud af saltsurt ethylacetat. Man frasuger 3,85 g af det forventede hydrochlorid. Smp. ca. 240°C efter omkrystallisation af isopropanol.

Eksempel 10

Hydrochloridet af (6RS,trans)-7-hydroxy--6-((2-phenylethyl)-amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo(4,5,1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-on

Man arbejder som i eksempel 2 ud fra phenylacetaldehyd, chromaograferer den opnåede base på silicagel under eluering med en blanding af methylenchlorid og methanol (9:1) og fremstiller hydrochloridet som i eksempel 4 og får det forventede hydrochlorid. Smp. 190°C.

Eksempel 11

Hydrochloridet af (6RS,trans)-7-hydroxy--6-((3-phenylpropyl)-amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo(4,5,1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-on

Man arbejder som i eksempel 2 ud fra 3-phenyl-propylaldehyd og får basen, som man omdanner til 2,1 g hydrochlorid. Smp. 230°C efter omkrystallisation af ethanol.

Eksempel 12

Hydrochloridet af (6RS,trans)-7-hydroxy--6-((2-phenoxyethyl)-amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo(4,5,1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-on

Man arbejder som i eksempel 2 ud fra phenoxyacetaldehyd, hvorpå man chromatograferer den opnåede base på silicagel under eluering med en blanding af methylenchlorid og methanol (9:1). Man omkrystalliserer den interessante fraktion af isopropanol og får basen med smp. ca. 150°C. Man fremstiller hydrochloridet, idet man opløser basen i methylenchlorid og isopropanol under tilbagesvaling, inddamper og tilsætter saltsurt ethylacetat. Man lader omkrystallisere 2 timer ved stuetemperatur og frasuger det forventede hydrochlorid. Smp. ca. 250°C.

Eksempel 13

Dihydrochloridet af (6RS,trans)-7-hydroxy--6-((1-methyl-4-piperidinyl)-amino)-4,5,6,7--tetrahydroimidazo(4,5,1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-on

Man omrører 24 timer ved stuetemperatur 7,6 g (6RS,trans)--7-hydroxy-6-amino-4,5,6,7-tetrahydroimidazo(4,5,1-j-k)-1--benzazepin-2-1H-on, 7,6 ml N-methyl-4-piperidon, 380 ml methanol og 7,6 g natriumcyanborhydrid. Man afkøler til en temperatur under 0°C, tilsætter dråbevis 5 ml koncentreret saltsyre, omrører 10 minutter ved stuetemperatur, afkøler atter til 0°C og gør alkalisk til en pH-værdi på 8 med natriumhydroxid. Man afdamper methanolet, optager resten i methylenchlorid med 10% methanol, frafiltrerer uopløseligt materiale og inddamper til tørhed. Man chromatograferer resten på silicagel under eluering med en blanding af ethylacetat, methanol og ammoniak (80:15:5) og får 7,3 g af den forventede base. Man opløser basen i 40 ml ethanol, tilsætter 20 ml saltsurt ethanol, suger fra og får 7 g hydrochlorid. Smp. ca. 260°C.

Analyse:	$C_{17}H_{24}N_4O_2$,2HCl = 389,32			
beregnet:	C% 52,44	H% 6,73	N% 14,36	Cl% 18,21
fundet:	52,5	7	14,3	18,0

Eksempel 14

Hydrochloridet af (6RS,trans)-7-hydroxy--6-((1-methylethyl)-amino)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo(4,5,1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-on

Man afkøler til mellem 0 og 5°C 6 g hydrochlorid af (6RS, trans)-7-hydroxy-6-amino-4,5,6,7)-tetrahydroimidazo-(4,5,1--j-k)-1-benzazepin-2-1H-on i 60 ml methanol og 30 ml acetone. I løbet af 15 minutter tilsætter man mellem 0 og 5°C 3 g natriumcyanborhydrid og omrører derpå 3 timer ved stuetemperatur. Man inddamper til tørhed under formindsket tryk, tilsætter 60 ml vand og ekstraherer med chloroform. Man tørrer den organiske fase, inddamper til tørhed og får 3,6 g forbindelse med smp. ca. 166°C, som man optager i 60 ml ethanol. Man tilsætter saltsurt ethylacetat, frasuger og får 3,7 g af det forventede hydrochlorid. Smp. ca. 270°C. Man omkrystalliserer af ethylacetat efter opløsning i varmen i methanol og får 3,3 g af den forventede forbindelse. Smp. ca. 270°C.

Analyse:	$C_{14}H_{20}N_3O_2Cl$ = 297,78			
beregnet:	C% 56,46	H% 6,77	N% 14,11	Cl% 11,90
fundet:	56,5	6,9	14,0	12,1

Eksempel 15

4,5-dihydroimidazo(4,5,1-j-k)-1-benzazepin--2,7-(1H,6H)-dion

Trin A: 2,3-dihydro-3-(1-methylethenyl)-2-oxo--1H-benzimidazol-1-butansyreethylester

Man omrører 5,75 g 50% natriumhydrid i olie i 10 ml dimethylformamid, tilsætter i løbet af 45 minutter under opretholdelse af temperaturen på 20°C $\pm$ 2°C 19 g 1,3-dihydro-1--(1-methylethenyl)-2H-benzimidazol-2-on (beskrevet i J. Chem. Soc. Perkin (1982) 261) i 150 ml dimethylformamid og

opretholder omrøringen i endnu 30 minutter. Man tilsætter i løbet af 15 minutter 234 g 4-ethylbrombutyrat og omrører 4 timer ved stuetemperatur. Man hælder reaktionsblandingen i 800 ml iskoldt vand, ekstraherer med ether, vasker med vand, tørrer og inddamper til tørhed. Der fås 33 g af den forventede forbindelse.

Trin B: 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol--1-butansyreethylester

Man blander 15,5 ml svovlsyre med 155 ml ethanol, afkøler til mellem 0 og 5°C, tilsætter 31,4 g af den ovenfor opnåede forbindelse og omrører 5 timer ved mellem 0 og 5°C. Man neutraliserer med natriumhydroxidopløsning, hælder reaktionsblandingen i 1,5 liter iskoldt vand og omrører 5 minutter. Man suger fra, vasker med vand og får 22 g af den forventede forbindelse. Smp. 88°C.

Trin C: 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-butansyre

Man opløser 22 g af forbindelsen fra trin B i 22 ml natriumhydroxidopløsning og 200 ml methanol. Man tilbagesvaler 1 time, afdamper methanolet og optager resten i 1,5 liter iskoldt vand. Man syrner til en pH-værdi på 1 med koncentreret saltsyre, frasuger den dannede udfældning, vasker med vand og får 18,1 g forbindelse. Smp. 180°C. Man omkrystalliserer af isopropanol og får 15,2 g af den forventede forbindelse. Smp. 185°C.

Trin D: 4,5-dihydroimidazo(4,5,1-j-k)--1-benzazepin-2,7-1H,6H-dion

Man tilbagesvaler 300 ml chloroform, 15,2 ml thionylchlorid og 15,2 g syre fra forrige trin i 1 time 30 minutter. Man afkøler til 15°C og tilsætter på én gang 18,4 g aluminiumchlorid. Man omrører 4 timer ved stuetemperatur og hælder reaktionsblandingen i 600 ml iskoldt vand indeholdende 15 ml koncentreret saltsyre, omrører 5 minutter og frasuger den dannede udfældning og får 9,9 g af det forventede råprodukt. Man udvinder 2,5 g af moderludene. Det samlede

opnåede produkt omkrystalliseres af isopropanol. Der fås 8,5 g af den forventede forbindelse. Smp. 238°C.

Eksempler på farmaceutiske præparater

Eksempel A

Man fremstiller tabletter efter recepten:

- hydrochlorid af (6RS,trans)-6-methylamino--7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo(5,4,1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-on ..... 10 mg
- tilsætningsstof til dannelse af 1 tablet på ..... 100 mg (enkeltheder vedrørende tilsætningsstof: lactose, stivelse, talkum, magnesiumstearat)

Eksempel B

Man fremstiller tabletter efter recepten:

- hydrochloridet af (6RS,trans)-6-ethylamino--7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo(5,4,1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-on ..... 20 mg
- tilsætningsstof til dannelse af 1 tablet på ..... 100 mg (enkeltheder vedrørende tilsætningsstof: lactose, stivelse, talkum, magnesiumstearat)

Eksempel C

Man fremstiller tabletter efter recepten:

- hydrochloridet af (6RStrans)-6-(1-methyl-ethyl)-amino-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo(5,4,1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-on ..... 10 mg
- tilsætningsstof til dannelse af 1 tablet på ..... 100 mg (enkeltheder vedrørende tilsætningsstof: lactose, stivelse, talkum, magnesiumstearat)

Farmaceutisk udersøgelse

1) Bestemmelse af den hypotensive virkning

Den hypotensive virkning undersøges på hanrotter af stammen Wistar, som vejer ca. 300 g, og som er anæstetiseret med natriumpentobarbital (50 mg/kg ad intravenøs vej).

Den undersøgte forbindelse indgives ad intravenøs vej i penisvenen eller i halsvenen.

Carotisarterietrykket måles før og efter indgiften af den undersøgte forbindelse.

Nedenstående tabel angiver variationerne udtrykt i procent af arterietrykket efter indgift af den undersøgte forbindelse i forhold til begyndelsesarterietrykket hos kontroldyr.

Forbindelse ifølge eksempel	Dosis mg/kg	Variationer (%) i arterietrykket 1 minut efter indgiften	5 minutter efter indgiften	10 minutter efter indgiften	30 minutter efter indgiften
1	10	-54	-46	-43	-30
	1,0	-25	-11	-11	-9
2	10	-59	-53	-54	-51
	1,0	-34	-23	-19	-18
	0,1	-18	-7	-9	-7
3	1,0	-33	-21	-22	-17
4	1,0	-42	-23	-9	-5
5	1,0	-36	-16	-9	-4
6	10	-44	-32	-32	-23
	1,0	-21	-7	-4	+5
7	10	-53	-29	-29	-19
10	1,0	-57	-41	-24	-19
11	1,0	-52	-48	-49	-48
12	1,0	-14	-16	-20	-20
14	1,0	-45	-34	-30	-22
	0,1	-26	-1	-4	-5

2) Perifer vasodilatatorisk virkning

Metode

Man foretager direkte måling af vasomotriciteten ved undersøgelse af variationen i trykket i et isoleret vaskulært kredsløb, som gennemstrømmes med konstant afgivelse, efter

følgende teknik:

Undersøgelsen udføres på Beagle-hunde af begge køn, som vejer 10-16 kg, og som er anæstetiseret med natriumpentobarbital i en dosis på 35 mg/kg intravenøst. Der anbringes en perfusion af nembutal på 4,5 mg/4,5 ml/kg pr. time i saphena under forsøgets varighed. Hundene intuberes med en trachealkanyle og gives ventilation. Efter indgift ad intravenøs vej af 5000 i.e. heparin kateteriseres den højre femoralarterie, og blodet, som løber fra efter den kortest mulige passage gennem et ekstrakorporelt kredsløb og genindføring i den venstre femoralarterie, gennemstrømmer den venstre bagpote. På det ekstrakorporelle kredsløb anbringes en pumpe med konstant afgivelse nedstrøms samt afgrenet et trykopfangningsorgan, som gør det muligt at registrere perfusionstrykket i poten.

Arterietrykket tages i carotis ved hjælp af et andet trykopfangningsorgan.

Perfusionsafgivelsen i poten indstilles til udligning af carotis- og femoraltrykkene.

Den venstre bagpote anbringes i en pose indeholdende ispastiller, hvilket medfører en forøgelse af perfusionstrykket. Følsomheden af poten kontrolleres ved indgift af naftidrofuryl i mængder på 100, 300, 1000 og 3000 µg i et rumfang på 0,2 ml destilleret vand. Produktet injiceres i det ekstrakorporelle kredsløb opstrøms fra pumpen i forskellige doser.

Efter indgift af hele rækken af doser af forbindelsen indsprøjter man en ny række af doser af naftidrofuryl, som gør det muligt at verificere præparatets stabilitet.

Formindskelserne i trykket viser en formindskelse i tonus i den perfuserede zone og altså i de perifere modstande.

Virkningerne udtrykkes ved variationerne i procent i perfusionstrykket i bagpoten.

Resultater

I denne undersøgelsesmodel er forbindelserne ifølge eksempel 3 og 14 henholdsvis 40-50 og 300 gange mere aktive end naftidrofuryl.

3) Undersøgelse af den akutte toksicitet

Man vurderer de dødelige doser DL_0 af de forskellige undersøgte forbindelser efter indgift ad oral vej på mus.

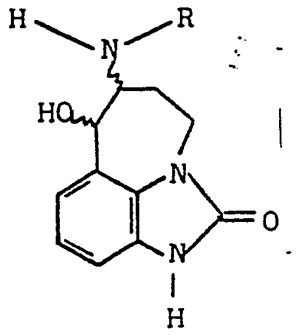
Med DL_0 betegner man den maksimale dosis, som ikke fremkalder nogen dødelighed i løbet af 8 dage.

De opnåede resultater er som følger:

Forbindelse ifølge eksempel	DL_0 i mg/kg
1	over 400
2	over 400
3	200
4	200
5	20
6	60
7	over 400
10	20
11	80
12	100
13	over 400
14	200

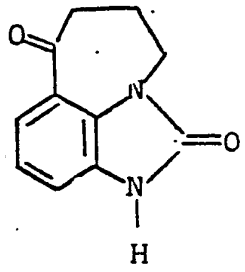
Patentkrav

1. Fremgangsmåde til fremstilling af 6-amino-7-hydroxy--4,5,6,7-tetrahydroimidazo(4,5,1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-on--derivater med den almene formel I



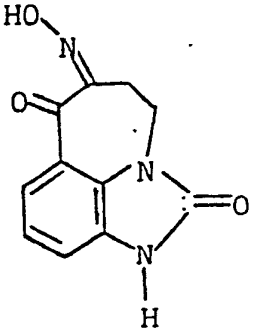
(I)

hvor R betegner et hydrogenatom, en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1-8 carbonatomer, eventuelt substitueret med en hydroxygruppe, med en phenylgruppe eller med en phenyloxygruppe, eller en cycloalkylgruppe med 3-7 carbonatomer eller en 4-piperidinylgruppe, som eventuelt bærer en N-alkylsubstituent med 1-4 carbonatomer, og bølgelinierne angiver, at hydroxylgruppen i 7-stillingen og aminogruppen i 6-stillingen har trans-konfiguration, eller deres additionssalte med uorganiske eller organiske syrer, kendetegnet ved, at man underkaster en forbindelse med formlen II



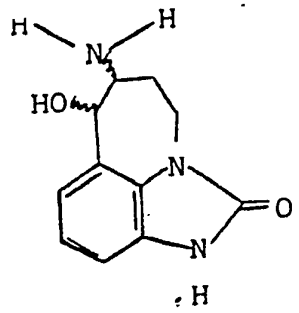
(II)

indvirkning af et alkylnitrit fortrinsvis i nærværelse af en syre til opnåelse af en forbindelse med formlen III



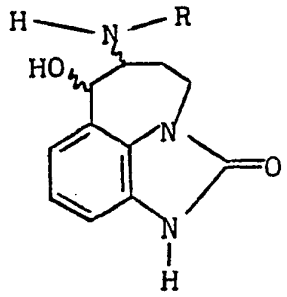
(III)

som man reducerer til opnåelse af forbindelsen med formlen I_A



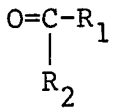
(I_A)

hvor bølgelinierne har samme betydning som ovenfor, som man enten isolerer og om ønsket omdanner til salt, eller man underkaster denne forbindelse enten en alkyleringsreaktion efter forudgående blokering af NH_2-gruppen i form af benzylderivat til opnåelse, efter afblokering, af en forbindelse med formlen I_B



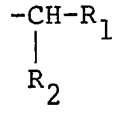
(I_B)

hvor bølgelinierne har samme betydning som ovenfor, og R har samme betydning som ovenfor med undtagelse af et hydrogenatom, som man isolerer og om ønsket omdanner til salt, eller også indvirkning af et carbonyleret derivat med formlen IV

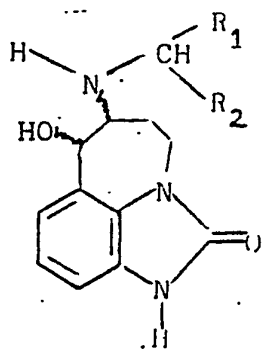


(IV)

hvor R_1 og R_2 har sådanne værdier, at

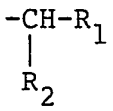


har den allerede for R angivne værdi med undtagelse af et hydrogenatom og en methylgruppe, i nærværelse af en tertiær amin efterfulgt af indvirkning af et reduktionsmiddel til opnåelse af en forbindelse med formlen I_C



(I_C)

hvor



har samme betydning som ovenfor, som man isolerer og om ønsket omdanner til salt.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R betegner et hydrogenatom eller en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1-5 carbonatomer.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller følgende forbindelser:

- (6RS,trans)-6-amino-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo (5,4,1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-on,
- (6RS,trans)-6-ethylamino-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo(5,4,1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-on,
- (6RS,trans)-6-methylamino-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo(5,4,1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-on) og
- (6RS,trans)-6-(1-methylethyl)-amino-7-hydroxy-4,5,6,7--tetrahydroimidazo(5,4,1-j-k)-1-benzazepin-2-1H-on

eller deres additionssalte med uorganiske eller organiske syrer.