



(11) FREMLÆGGELSESSKRIFT 141907

DANMARK

(51) Int. Cl.³ C 07 D 487/04



(21) Ansøgning nr. 5245/78 (22) Indleveret den 24. nov. 1978

(23) Løbedag 13. feb. 1976

(44) Ansøgningen fremlagt og
fremlæggeskriftet offentliggjort den 14. jul. 1980

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(30) Prioritet begæret fra den
15. feb. 1975, 6509/75, GB
4. nov. 1975, 45800/75, GB

(71) ROUSSEL-UCLAF S.A., 35, Boulevard des Invalides, Paris 7e, FR.

(72) Opfinder: John Bodenham Taylor, 3 Suffolk Place, Down Ampney, Nr. Cirencester, Gloucestershire, GB: Derek Ralph Harrison, 3, Goddard Avenue, Swindon, Wiltshire, GB.

(74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Patentbureauet Magnus Jensens Eftf.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,2-dihydro-6-phenyl-1H,4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1-oner eller syreadditionssalte deraf.

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte farmaceutisk aktive 1,2-dihydro-6-phenyl-1H,4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1-oner, som kan benyttes i den humane eller veterinære medicin, og som har den i kravets indledning angivne almene formel Id, eller syreadditionssalte deraf.

Hvor R^1 betegner et halogenatom, kan dette være et fluor-, chlor- eller bromatom, men det er fortrinsvis et chloratom.

Hvis R^2 betegner et halogenatom, kan dette også være et fluor-, chlor- eller bromatom, men det er fortrinsvis et fluor- eller chloratom. Endvidere er halogenatomet R^2 fortrinsvis i α -stilling.

Imidazolbenzodiazepinerne Ia kan foreligge i form af syre-additionssalte, og disse kan være salte med mineralsyrer eller organiske syrer. Typiske mineralsyrer er saltsyre, hydrogenbromidsyre, hydrogeniodidsyre, salpetersyre, svovlsyre og phosphorsyre, medens typiske organiske syrer er eddikesyre, myresyre, benzoesyre, maleinsyre, fumarsyre, ravsyre, vinsyre, citronsyre, oxalsyre, glyoxylsyre, asparaginsyre, alkan- og arylsulfonsyrer. Foretrukne syre-additionssalte er tartraterne og alkansulfonaterne, og især foretrækkes methansulfonaterne.

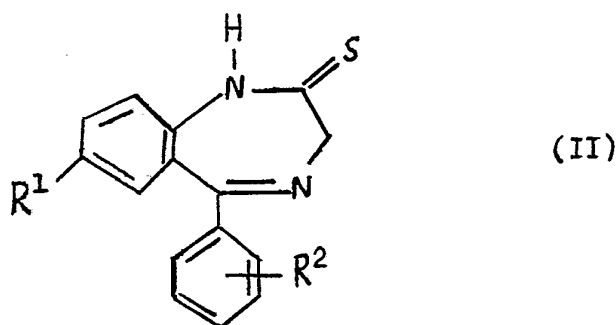
Imidazolbenzodiazepinerne med den almene formel Ia kan bekvemt fremstilles ved en fremgangsmåde, som går ud fra de tilsvarende forbindelser, som er usubstituerede i 2-stillingen, og disse kan atter fremstilles ud fra tilsvarende 2-alkoxycarbonyl- eller 2-carboxymethylaminobenzodiazepiner.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte.

Reaktionen med acetamidet VII udføres bekvemt i et vandfrit organisk opløsningsmiddel, f.eks. en chloreret alkan såsom methylenchlorid, ved en temperatur under stuetemperatur og fortrinsvis under 10°C, og i nærværelse af et kondensationsfremmende middel, f.eks. et halogeneret derivat såsom phosphoroxychlorid.

Reaktionen med piperazin eller alkylpiperazin udføres bekvemt i et vandfrit organisk opløsningsmiddel, f.eks. en aren såsom toluen, og ved en høj temperatur, som fortrinsvis er kogepunkttemperaturen for reaktionsblandingen.

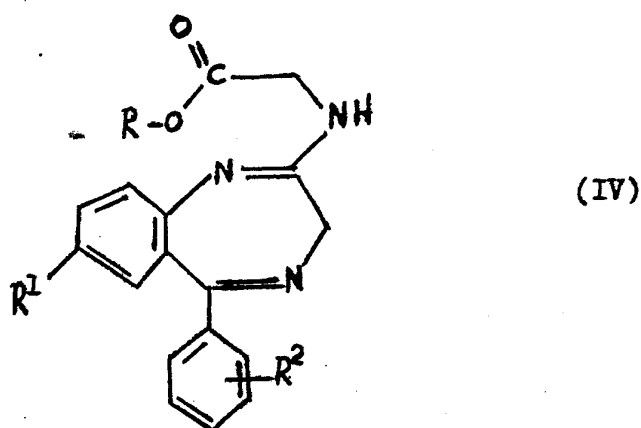
Det som udgangsmateriale benyttede imidazolbenzodiazepin V kan fremstilles ud fra en forbindelse med formlen II



hvor R^1 og R^2 har samme betydning som ovenfor, ved omsætning deraf med en forbindelse med formlen III



hvor R betegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-5 carbonatomer, til dannelse af en forbindelse med formelen IV



hvor R, R¹ og R² har samme betydning som ovenfor, hvilken forbindelse omsættes med et dehydratiseringsmiddel til dannelse af den ønskede forbindelse med formelen V.

Omsætningen af forbindelsen II med forbindelsen III udføres med fordel i et organisk opløsningsmiddel, fortrinsvis en alkohol såsom ethanol og ved en høj temperatur, som bekvemt er kogetemperaturen for reaktionsblandingen.

Dehydratiseringsmidlet, som omsættes med syren IV, er bekvemt et carbodiimid såsom dicyclohexylcarbodiimid, og reaktionen udføres med fordel i en chloreret alkan såsom methylenchlorid. Pyrolysen af esteren IV udføres bekvemt i et højt kogende opløsningsmiddel såsom en aren, f.eks. toluen.

Til fremstilling af syreadditionssalte af forbindelserne med den almene formel Id, omsættes en passende forbindelse Ib eller Id i praktisk taget støkiometriske mængder med en passende uorganisk eller organisk syre til dannelse af de ønskede syreadditionssalte.

Omdannelsen til salt udføres bekvemt i et organisk opløsningsmiddel eller en blanding af organiske opløsningsmidler såsom en eller flere alkanoler, f.eks. methanol eller ethanol, og/eller et eller flere alkylhalogenider, f.eks. methylenchlorid.

Imidazolbenzodiazepin-1-onerne med formelen Id og deres syreadditionssalte har meget interessante farmakologiske egenskaber. De har navnlig bemærkelsesværdige sedative, hypnotiske, angstdæmpende, beroligende, antikonvulsive og myorelaxerende egenskaber, som kan gøre forbindelserne med formelen I og deres farmaceutisk acceptable syreadditionssalte interessante som medikamenter ved behandlingen af ophidselses- eller irritationstilstande eller ved aggressivitet, søvnløshed, ved visse psykosomatiske syndromer, ved visse karakter- og adfærdsforstyrrelser og ved visse spasmer og muskulære kontraktioner.

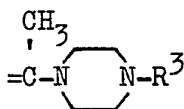
Om den nærmest beslægtede kendte teknik skal anføres følgende:

Fra tysk offentliggørelsesskrift 2.237.592 kendes 4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepiner, som er substitueret:

- i 1-stillingen med et hydrogenatom eller methyl, ethyl eller propyl,
- i 2-stillingen med et hydrogenatom eller alkyl med 1-3 carbonatomer,
- i 6-stillingen med forskellige substituenters såsom pyridyl, 2-pyrimidyl, furyl, pyrrol, thienyl eller phenyl, som eventuelt er substitueret.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er derivater af 4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepiner, som er substitueret:

- i 1-stillingen med en ketongruppe,
- i 2-stillingen med en gruppe med formelen



- i 6-stillingen med en eventuelt substitueret phenylgruppe.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser adskiller sig altså fra forbindelserne ifølge den kendte teknik navnlig ved, at de har en ketongruppe i 1-stillingen i stedet for et hydrogenatom eller en alkylgruppe, og ligeledes ved, at de har en piperazinomethylengruppe i 2-stillingen i stedet for et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-3 carbonatomer.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser har desuden ikke nogen substituent af typen heterocyklisk gruppe i 6-stillingen.

Intet stof ifølge den ovennævnte kendte teknik vides at være i handelen.

De forbindelser, som omhandles i tysk offentliggørelses-skrift 2.321.705, er derivater af 4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepiner, som er substitueret:

- i 1-stillingen med et hydrogenatom, en methylgruppe eller en hydroxylgruppe,
- i 2-stillingen med et hydrogenatom eller et halogenatom,
- i 4-stillingen med et hydrogenatom, en hydroxylgruppe eller en lavmolekylær alkylgruppe.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er derivater af 4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepiner, som er substitueret:

- i 1-stillingen med en ketongruppe,
- i 2-stillingen med en piperazinomethylengruppe,
- i 4-stillingen med et hydrogenatom.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser adskiller sig altså ligeledes fra forbindelserne ifølge den nævnte kendte teknik ved, at de ikke har den samme type af substituent i 1- og 2-stillingen og i givet fald i 4-stillingen.

Heller intet kendt produkt ifølge denne teknik vides at være i handelen.

2-carboxymethylamino-7-R¹-5-(R²-phenyl)-3H-1,4-benzodiazepinerne IV og de tilsvarende 2-alkoxycarbonylmethylamino-7-R¹-5-(R²-phenyl)-3H-1,4-benzodiazepiner IV, hvor alkylgruppen R er forskellig fra ethyl, er hidtil ukendte forbindelser.

Nedenstående eksempel illustrerer fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Eksempel

8-chlor-1,2-dihydro-2-(1'-(N-methylpiperazino)-ethyliden)-6-phenyl-1,4H-imidazo [1,2-a][1,4]benzodiazepin-1-on Id.

Trin A: 2-carboxymethylamino-7-chlor-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin IV,
7-chlor-1,3-dihydro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-thion II

(3,5 g), glycin III (5,5 g) og natriumcarbonat (5,5 g) suspenderes i ethanol (100 ml) og vand (30 ml) og omrøres og tilbagesvales i 1 time. Suspensionen hældes derpå i vand, hvorved der fås en klar opløsning, og denne syrnes til en pH-værdi på 4 med 2 N HCl og ekstraheres med CHCl_3 . Noget fast stof fælder ud af ekstrakterne og filtreres fra.

Det organiske lag tørres over MgSO_4 og indampes til dannelsen af en gummi, som krystalliserer ved udrivning med methanol. Dette faste stof og det ovenfor frafiltrerede faste stof krystalliseres af en stor mængde ethanol, hvorved der fås 2-carboxymethylamino-7-chlor-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin, 3,1 g (77%). Smp. 215-220°C.

Trin B: 8-chlor-1,2-dihydro-6-phenyl-1H,4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1-on V.

2-carboxymethylamino-7-chlor-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin (2,5 g) suspenderes i tørt CH_2Cl_2 (120 ml) og omrøres, og der tilsættes dicyclohexylcarbodiimid (2,1 g). Suspensionen omrøres ved stuetemperatur i 3 timer og filtreres derpå, og filtratet afdampes, hvorved der fås 8-chlor-1,2-dihydro-6-phenyl-1H,4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1-on V i form af en farveløs olie, som umiddelbart benyttes i det næste trin.

Trin C: 8-chlor-2-(1'-(dimethylamino)-ethyliden)-1,2-dihydro-6-phenyl-1H,4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1-on Ib.

8-chlor-1,2-dihydro-6-phenyl-1H,4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1-on V fremstillet som beskrevet i trin B, opløses i tørt methylenchlorid (200 ml) med dimethylacetamid VII (2,0 g). Opløsningen afkøles til 0°C, og der tilsættes dråbevis phosphoroxychlorid (3,7 g) i løbet af 5 minutter under god omrøring. Opløsningen omrøres derpå ved stuetemperatur i 20 timer og hældes i en mættet NaHCO_3 -opløsning (500 ml). Blandingen omrøres, indtil udviklingen af CO_2 er ophørt. Det organiske lag fjernes, og det vandige lag ekstraheres med methylenchlorid (2 x 100 ml). De forenede organiske ekstrakter vaskes med mættet NaHCO_3 -opløsning og med vand, tørres over magnesiumsulfat og indampes, hvorved der fås en gul rest. Omkrystallisation heraf af en blanding af chloroform og ether giver 8-chlor-2-(1'-(dimethylamino)-ethyliden)-1,2-dihydro-6-phenyl-1H,4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1-on Ib, 2,3 g (40%). Smp. 251-252°C.

Analyse: $C_{21}H_{19}ClN_4O = 378,9$
 beregnet: C% 66,58 H% 5,02 N% 14,79 Cl% 9,38
 fundet: 66,32 4,91 14,77 9,02
 I.R.spektrum (KBr-skive):
 C=O ved 1653 cm^{-1} , C=N ved 1610 cm^{-1}

Trin D.

8-chlor-1,2-dihydro-2-(1'-(N-methylpiperazino)-ethyliden)-6-phenyl-1H,4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1-on Id.

8-chlor-2-(1'-(dimethylamino)-ethyliden)-1,2-dihydro-6-phenyl-1H,4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1-on Ib (trin C) (2,3 g) og N-methylpiperazin (15 ml) omrøres ved 120°C under nitrogenatmosfære i 9 timer. Den afkølede opløsning hældes i vand, der tilsættes NaCl til afslutning af udfældningen, og den brune udfældning filtreres fra, opløses i CHCl_3 , vaskes med vand, tørres over MgSO_4 og afdampes, hvorved der fås en mørkerød olie. Olien krystalliseres ved udrivning med en blanding af ether og methanol og omkrystalliseres af ethylacetat, hvorved der fås 8-chlor-2-(1'-(N-methylpiperazin-1-yl)-ethyliden)-1,2-dihydro-6-phenyl-1H,4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1-on Id, 1,0 g (38%). Smp. $193-195^{\circ}\text{C}$.

I.R. spektrum (KBr-skive):

C=O ved 1660 cm^{-1} , C=N ved 1615 cm^{-1} .

Farmakologisk undersøgelse.

1) Antikonvulsionseffekt over for maksimalt elektrochok hos mus (AEM).

Grupper på 10 mus injiceres oralt med forbindelsen ifølge eksemplet i et bærestof på forskellige dosisniveauer, idet en kontrolgruppe alene modtager bærestoffet. 30 minutter efter indgiften udsættes hver gruppe for chok via aurikulære elektroder under anvendelse af et elektrochokapparat (Ugo Basile ECT-apparat til små pattedyr). De benyttede chok har en impulsbredde på 0,2 millisekunder og en frekvens på 100 Hz, og hvert chok gives i 0,2 sekunder ved en strøm på 55 mA.

Antallet af mus, som undergår tonisk ekstension af deres baglemmer, noteres. Den dosis, som beskytter 50% af musene (TED_{50}) sammenlignet med kontrolgruppen, noteres, og resultaterne fremgår af tabellen nedenfor.

2) Antikonvulsionseffekt mod pentylenetetrazol hos mus (APM).

Grupper på 10 mus injiceres oralt med forbindelsen ifølge

eksemplet i et bærestof på forskellige dosisniveauer, idet en kontrolgruppe alene modtager bærestoffet. 30 minutter efter indgiften modtager hver mus en subkutan "challenge" på 130 mg/kg pentylen-tetrazol (pentylentetrazol er en centralnervesystemstimulant), og musene anbringes individuelt i observationskasser. Det antal mus, som viser toniske konvulsioner i løbet af 30 minutter fra pentylentetrazolindsprøjtningen, noteres, og resultaterne for den toniske fase udtrykkes som en procentvis reduktion i forhold til kontrolniveauerne. Fra en konstrueret dosisresponskurve skønnes de doser, som beskytter 50% af musene (TED_{50}) mod tonus, hvilket er vist i tabellen nedenfor.

3) Potentialisering af hexobarbital hos mus (PHM).

En gruppe på 10 kontrolmus modtager en effektiv dosis 20, ED_{20} , af hexobarbital ad intraperitoneal vej (150 mg/kg) (hexobarbital er et sedativ og hypnotikum), hvorefter følger en oral dosis af enten et bærestof alene eller forskellige orale doser af bærestoffet og forbindelsen ifølge eksemplet. Det antal mus, som udviser tab af rejsningsrefleksen i 30 sekunder på tidspunktet 30 minutter efter indgiften, noteres, og der konstrueres en dosis responskurve. Den dosis af forsøgsforbindelsen, som får 50% af musene i en gruppe til at miste rejsningsrefleksen, skønnes (ED_{50}), og resultaterne fremgår af tabellen nedenfor.

4) Akut toksicitet hos mus (ATM).

Der udføres forsøg til bestemmelse af akut toksicitet ved oral og intraperitoneal indgift under anvendelse af grupper på 10 mus på forskellige dosisniveauer. Gruppernes dødelighed konstateres efter 24 timer, og resultaterne i mg/kg for forbindelsen ifølge eksemplet fremgår af tabellen nedenfor

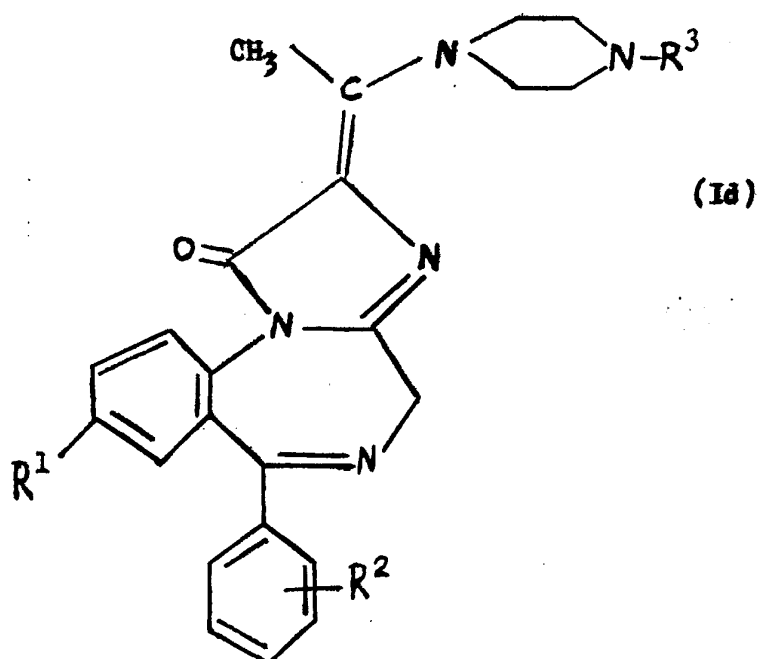
Tabel.

AEM-forsøg	14 mg/kg
APM-forsøg	4 mg/kg
PHM-forsøg	5,2 mg/kg
ATM-forsøg	over 1000 mg/kg

De opnåede resultater viser, at forbindelsen ifølge eksemplet har en meget betydelig virkning på centralnervesystemet, og at den har lav toksicitet.

P a t e n t k r a v.

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,2-dihydro-
-6-phenyl-1H,4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1-oner med den
almene formel Id



hvor

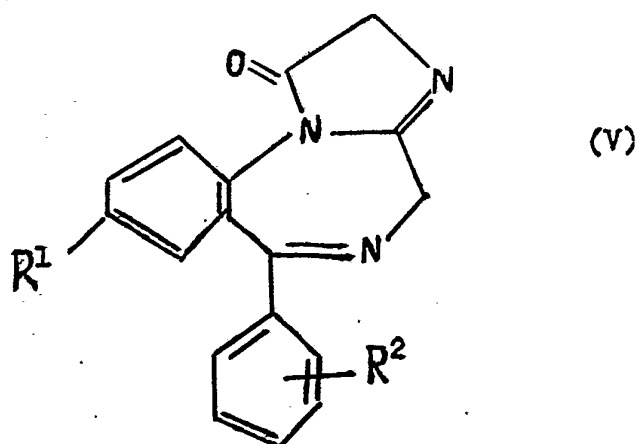
R^1 betegner et hydrogenatom, et halogenatom, en nitrogruppe eller en trifluormethylgruppe.

R^2 betegner et hydrogenatom, eller et halogenatom i en vilkårlig passende stilling på phenylringen, og

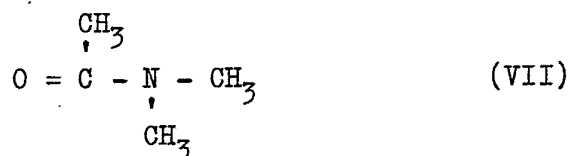
R^3 betegner et hydrogenatom eller en ligekædet alkylgruppe med 1-5 carbonatomer,

eller syreadditionssalte deraf,

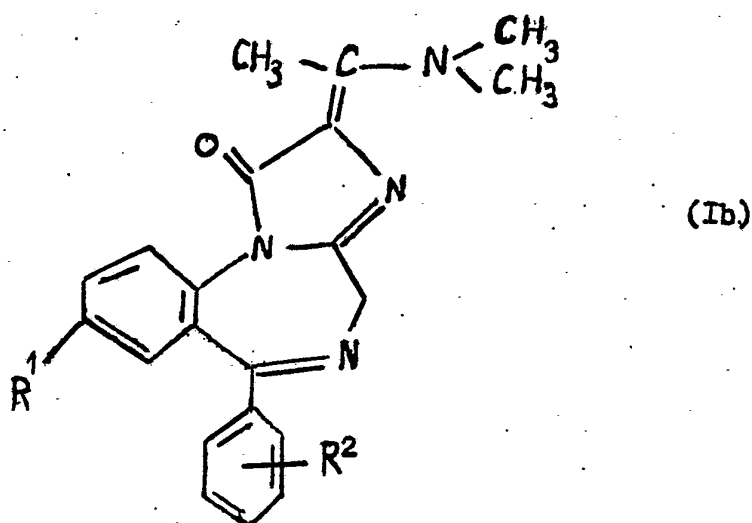
k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med formelen V



hvor R^1 og R^2 har samme betydning som ovenfor, omsættes med N-dimethylacetamid med formlen VII



hvorved man får den tilsvarende forbindelse med formlen Ib



hvor R^1 og R^2 har samme betydning som ovenfor, hvorpå forbindelsen med formlen Ib transamineres ved omsætning med piperazin eller N-alkylpiperazin, hvorefter en opnået forbindelse om ønsket omdannes til et syreadditionssalt deraf.

Fremdragne publikationer:

Tyske offentliggørelsesskrifter nr. 2237592, 2321705.