

(19) **DANMARK**



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP



(12) **FREMLÆGGESESSKRIFT**

(11) **157681 B**

(21) Patentansøgning nr.: **5343/77**

(51) Int.Cl.⁵ **C 07 D 233/64**

(22) Indleveringsdag: **01 dec 1977**

(24) Løbedag: **10 sep 1975**

(41) Alm. tilgængelig: **01 dec 1977**

(44) Fremlagt: **05 feb 1990**

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: **4041/75**

(30) Prioritet: **11 sep 1974 US 504924**

(71) Ansøger: ***F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; Grenzacherstrasse 124-184; CH- 4002 Basel, CH**

(72) Opfinder: **Rodney Ian *Fryer; US, Armin *Walser; US**

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

(54) **Phenyl-(2-(5-hydroxymethyl-1-imidazolyl)-phenyl)-methanonderivater til anvendelse som mellemprodukter ved fremstillingen af imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepinderivater**

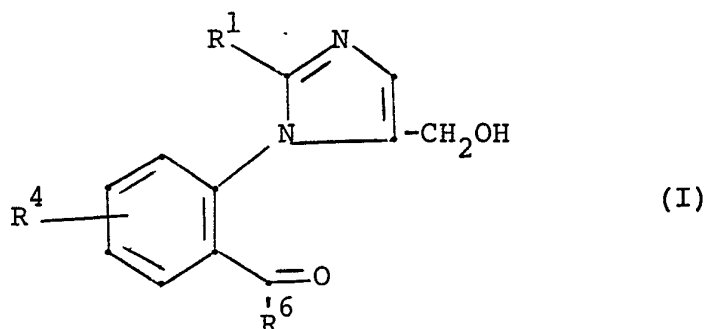
(56) Fremdragne publikationer

DK 157681 B

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte phenyl-[2-(5-hydroxymethyl-1-imidazolyl)-phenyl]-methanon-derivater med den almene formel

5

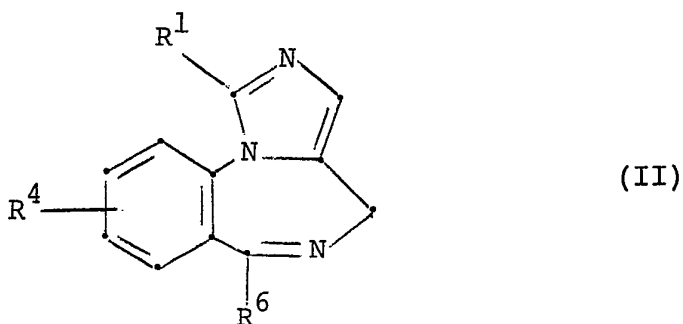
10



i hvilken R^1 betyder C_1 - C_4 -alkyl, R^4 betyder halogen, og R^6 betyder halogenphenyl, til anvendelse som mellemprodukter ved fremstillingen af imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepinderivater.

Methanonderivaterne med formlen I kan således omdannes til farmaceutisk værdifulde imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepinderivater med den almene formel

25



30 i hvilken R^1 , R^4 og R^6 har den ovenfor angivne betydning.

Denne omdannelse kan gennemføres i to trin uden isolering af mellemproduktet, som dannes ved behandling af forbindelsen med den ovenfor viste formel I med phosphortribromid i et indifferent organisk opløsningsmiddel, f.eks. 35 dichlordimethan, ved en temperatur fra ca. -10 til ca. 25°C (skønt temperaturen ikke er kritisk) og dernæst behandling

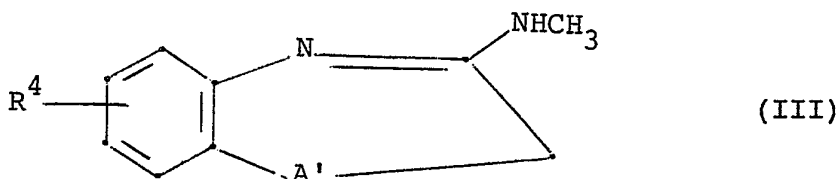
in situ med ammoniak, fortrinsvis flydende ammoniak, der får lov at varme op til stuetemperatur.

Forbindelser med formlen II og deres farmaceutisk acceptable syreadditionssalte er anvendelige som muskelafslappende midler, sedativer og antikonvulsive midler, og mange af dem er særligt fordelagtige, når de anvendes i intravenøse og intramuskulære præparater, på grund af syreadditionssaltenes opløselighed i vandig opløsning.

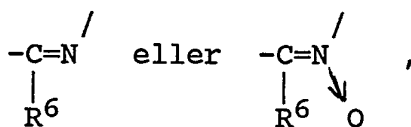
I definitionerne til formlerne I og II omfatter udtrykket "halogen" chlor, brom, fluor og iod.

Forbindelserne med formlen I kan fremstilles ved hjælp af de i det følgende angivne, nye syntesemetoder.

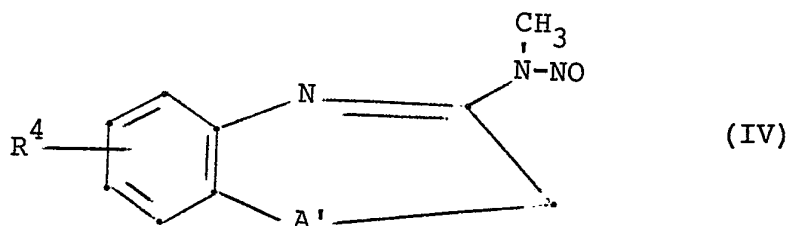
Forbindelserne med formlen I kan således fremstilles ved nitrosering af en forbindelse med den almene formel



i hvilken A' betegner



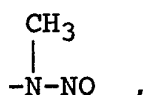
og R⁴ og R⁶ har den ovenfor angivne betydning, til dannelse af en forbindelse med den almene formel



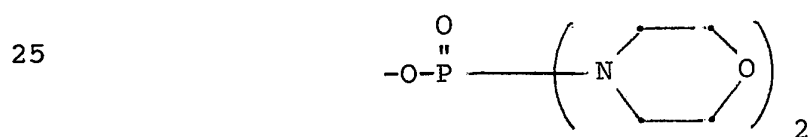
i hvilken A' og R⁴ har den ovenfor angivne betydning.

En sådan nitrosering kan gennemføres ved hjælp af salpetersyring, der er dannet in situ. Reagenser, der kan anvendes, omfatter (1) alkalimetallnitritter, f.eks. natrium-
 5 nitrit, i nærværelse af organiske eller uorganiske syrer, f.eks. iseddike, og vandige eller ikke-vandige opløsningsmidler, (2) alkylnitritter, f.eks. methylnitrit, i nærværelse af et indifferent opløsningsmiddel, f.eks. en alkohol, et chloreret carbonhydrid eller f.eks. dimethylformamid, og
 10 (3) en opløsning af gasformigt nitrosylchlorid i et indifferent opløsningsmiddel og i nærværelse af en syreacceptor såsom pyridin. En sådan nitroseringsreaktion bør udføres ved omkring eller under stuetemperatur, dvs. i området fra -20°C til 25°C.

15 Nitrosoalkylaminen i 2-stillingen, dvs.



repræsenterer en "udtrædende gruppe". Ækvivalente udtrædende
 20 grupper, der kan anvendes som substituenten i 2-stillingen, omfatter grupper såsom alkoxid, f.eks. -OCH₃, alkylthio, f.eks. -SCH₃, halogen, f.eks. chlor, cyano, dvs. -CN, og phosphat, f.eks.



Reaktioner, hvorved der dannes 2-substituenterne bestående
 30 af alkoxider og alkylthio-forbindelser, er velkendte i teknikken, jfr. f.eks. G.A. Archer og L.H. Sternbach, Journal of Organic Chemistry, 29, 231 (1964) og USA patentskrift nr. 3.681.341.

Forbindelser med formlen IV kan dernæst kondenseres
 35 med nitromethan til dannelsen af et hidtil ukendt mellemprodukt med den almene formel

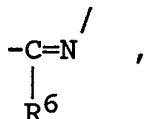
Rc1ccc(cc1)N=C([N+](=O)[O-])C(=O)O (V)

i hvilken A' og R⁴ har den ovenfor angivne betydning, i
10 nærværelse af en base, der er stærk nok til at frembringe
nitromethan-anionen. Egnede baser omfatter alkali- og jord-
alkalimetallalkoxider, f.eks. kalium-tert.butoxid, amider,
f.eks. lithiumamid, eller hydrider, f.eks. natriumhydrid.
Omsætningen udføres fortrinsvis i et indifferant opløsnings-
15 middel, f.eks. dimethylformamid eller dimethylsulfoxid,
eller i en ether, f.eks. tetrahydrofuran, ved temperaturer
under eller over stuetemperatur, dvs. i området fra -50°C
til 150°C, fortrinsvis ved en temperatur omkring stuetempe-
ratur.

20 Forbindelser med formelen V kan dernæst hydrogeneres katalytisk, f.eks. med Raney-nikkel i nærværelse af hydrogen, eller med andre reduktionsmidler, f.eks. lithiumaluminiumhydrid (med den begrænsning, at A' ikke er et N-oxid) til dannelsen af en forbindelse med den almene formel

(VI)

i hvilken A er

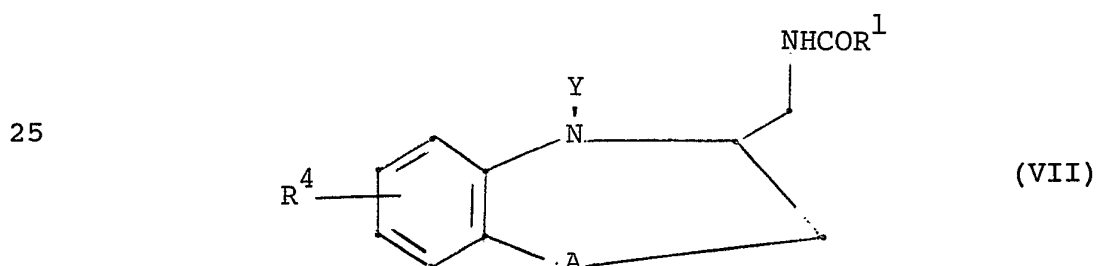


og R^4 og R^6 har den ovenfor angivne betydning.

Opløsningsmidler, der er egnede til hydrogenering med Raney-nikkel, omfatter alkoholer, f.eks. ethanol, ethere, f.eks. tetrahydrofuran eller diethylether, carbonhydridop-
 5 løsningsmidler, f.eks. toluen, og dimethylformamid. Reaktionstemperaturen kan være over eller under stuetemperatur, dvs. fra -50°C til 150°C , og reaktionen kan udføres med eller uden tryk, dvs. ved tryk fra én atmosfære og opefter.

Opløsningsmidler, der er egnede til hydrogenering
 10 under anvendelse af et reduktionsmiddel såsom lithiumaluminiumhydrid, omfatter ethere, f.eks. tetrahydrofuran, dioxan, diethylether eller blandinger af ethere og carbonhydridop-
 løsningsmidler, f.eks. tetrahydrofuran og benzen. Reaktionen kan udføres fra under stuetemperatur til tilbagesvalingstem-
 15 peratur, dvs. fortrinsvis i området fra -50°C til 60°C .

Forbindelserne med formlen VI kan dernæst acyleres med et acyleringsmiddel, f.eks. et syrehalogenid eller et syreanhydrid, dvs. en gruppe med formlen $(R^1\text{CO})_2\text{O}$, hvor R^1 har den i forbindelse med formlen I angivne betydning, f.eks.
 20 eddikesyreanhydrid eller acetylchlorid, til dannelse af en forbindelse med den almene formel

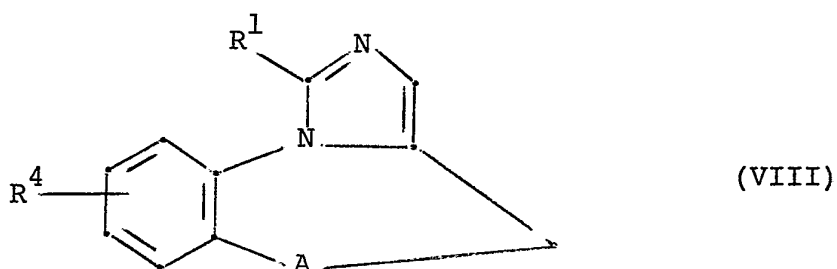


30 i hvilken A, R^1 , R^4 og R^6 har den ovenfor angivne betydning, og Y betegner hydrogen eller $-\text{COR}^1$.

Ved acylering af forbindelserne med formlen VI til forbindelserne med formlen VIII kan der fås en blanding bestående af overvejende monoacyleret produkt, dvs. hvor
 35 NH_2 -gruppen i forbindelsen VI (2-stilling) er omdannet til NHCOR^1 , og det diacylerede produkt, hvor både NH_2 -gruppen i

formlen VI (2-stillingen) og nitrogenet i 1-stillingen er acyleret. Udbyttet af diacyleret produkt kan forøges ved at underkaste forbindelserne med formlen VI mere drastiske betingelser, dvs. overskud af acyleringsmiddel og forlænget reaktionstid.

Acyleringen udføres fortrinsvis i nærværelse af et vandigt eller ikke-vandigt opløsningsmiddel, f.eks. vand, methylenchlorid, benzen eller chloroform, og fortrinsvis med en syreacceptor såsom en organisk eller uorganisk base, f.eks. triethylamin, pyridin eller et alkalimetalscarbonat. Forbindelserne med formlen VII kan derefter ringsluttet og dehydrogeneres til hidtil ukendte forbindelser med den almene formel



i hvilken A, R¹ og R⁴ har den ovenfor angivne betydning.

25 Ringslutningsreaktionen udføres med et dehydratiseringsmiddel, f.eks. phosphorpentoxid, polyphosphorsyre eller en anden egnet sur katalysator, f.eks. organiske eller uorganiske syrer, f.eks. koncentreret H₂SO₄. Et opløsningsmiddel er ikke påkrævet, men der kan anvendes et opløsningsmiddel såsom et aromatiske carbonhydrid, f.eks. toluen eller xylen. Reaktionen udføres ved en temperatur i området fra ca. 100°C til ca. 200°C.

Forbindelserne med formlen VIII kan også fremstilles ved forskellige andre, i og for sig kendte metoder.

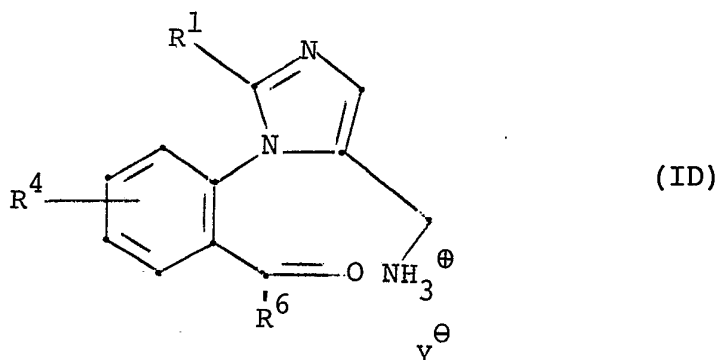
35 Foretrukne reaktanter til dehydrogeneringen omfatter mangandioxid og palladium på carbon, omend kaliumpermanganat

også kan anvendes. Opløsningsmidler, der kan benyttes, omfatter chlorerede carbonhydridopløsningsmidler, aromatiske carbonhydrider og dimethylformamid. Dehydrogeneringen udføres ved stuetemperatur eller derover, dvs. i området fra ca. 25°C til ca. 200°C.

Det har også vist sig, at forbindelser med formlerne V, VI og VII kan udvise både optisk og geometrisk isomeri.

I opløsning åbnes de umættede forbindelser med formlen VIII, der fås som ovenfor beskrevet, til forbindelser med

10 den almene formel



20 i hvilken Y^{θ} er anionen af en organisk eller uorganisk syre,
og R^1 , R^4 og R^6 har den ovenfor angivne betydning.

Sådanne åbne forbindelser foreligger i en pH-afhængig ligevægt i opløsning med deres tilsvarende ringsluttede forbindelser. Forbindelserne ID kan isoleres som syread-
25 ditionssalte ved behandling af deres tilsvarende ringsluttede forbindelser med en vandig mineralsyre, efterfulgt af for-
dampning af opløsningsmidlet.

Forbindelserne med formlen I kan dannes ved omsætning af en forbindelse med formlen ID med natriumnitrit i nærværelse af et foreneligt opløsningsmiddel, f.eks. vand eller 30 fortyndet mineralsyre. Reaktionstemperaturen kan ligge fra -10°C til stuetemperatur.

Opfindelsen illustreres nærmere i de følgende eksempler.

Eksempel 1

En opløsning af 200 g (0,695 mol) 7-chlor-1,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-on i 2 liter tetrahydrofuran og 250 ml benzen mættes med methylamin under afkøling i et isbad. En opløsning af 190 g (1 mol) titantetrachlorid i 250 ml benzen tilsættes gennem en dråbetragt i løbet af 15 min. Efter tilsætningen omrøres blandingen og tilbagesvales i 3 timer. Der sættes langsomt 600 ml vand til den afkølede reaktionsblanding. Det uorganiske materiale skilles fra ved filtrering og vaskes grundigt med tetrahydrofuran. Det vandige lag skilles fra, og den organiske fase tørres over natriumsulfat og inddampes. Den krystallinske remanens af 7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-2-methylamino-3H-1,4-benzodiazepin opsamles og har smp. 204 til 206°C. En analytisk prøve omkrystalliseres fra en blanding af methylenchlorid og ethanol og har smp. 204 til 206°C.

8,63 g natriumnitrit (0,125 mol) sættes i tre portioner over et tidsrum på 15 min. til en opløsning af 30,15 g (0,1 mol) 7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-2-methylamino-3H-1,4-benzodiazepin i 150 ml iseddike. Efter omrøring i 1 time ved stuetemperatur fortyndes reaktionsblandingen med vand og ekstraheres med methylenchlorid. Ekstrakterne vaskes med mættet natriumbicarbonatopløsning, tørres over natriumsulfat og inddampes, til slut azeotropisk med toluen, hvorved der fås 29 g rå 7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-2-(N-nitrosomethylamino)-3H-1,4-benzodiazepin i form af en gul olie.

Dette materiale opløses i 100 ml dimethylformamid og sættes til en blanding af 200 ml dimethylformamid, 50 ml nitromethan og 11,1 g (0,1 mol) kalium-tert.butoxid, der er blevet omrørt under nitrogen i 15 min.

Efter omrøring i 1 time ved stuetemperatur gøres reaktionsblandingen sur ved tilsætning af iseddike, fortyndes med vand og ekstraheres med methylenchlorid. Ekstrakterne vaskes med vand, tørres over natriumsulfat og inddampes.

Ved krystallisation af remanensen fra ether fås der 7-chlor-1,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-2-nitromethylen-2H-

-1,4-benzodiazepin med smp. 170 til 172°C. En analytisk prøve omkrystalliseres fra en blanding af methylenchlorid og ethanol og har smp. 174 til 176°C.

En opløsning af 16,5 g (0,05 mol) 7-chlor-1,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-2-nitromethylen-2H-1,4-benzodiazepin i 500 ml tetrahydrofuran og 250 ml methanol hydrogeneres med fem teskefulde Raney-nikkel i 1 1/2 time ved atmosfæretryk. Efter fraskillelse af katalysatoren og inddampning efterlades der rå 2-aminomethyl-7-chlor-2,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-1H-1,4-benzodiazepin.

7 ml eddikesyreanhydrid sættes til en opløsning af 6,16 g rå 2-aminomethyl-7-chlor-2,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-1H-1,4-benzodiazepin i 200 ml methylenchlorid. Opløsningen dækkes med et lag af 200 ml mættet vandig natriumbicarbonatopløsning, og blandingen omrøres i 20 min. Det organiske lag skilles fra, vaskes med natriumbicarbonat, tørres over natriumsulfat og inddampes, hvorved der efterlades harpiksagtig 2-acetaminomethyl-7-chlor-2,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-1H-1,4-benzodiazepin. Dette materiale opvarmes sammen med 40 g polyphosphorsyre ved 150°C i 10 min. Den afkølede reaktionsblanding opløses i vand, gøres alkalisk med ammoniak og is og ekstraheres med methylenchlorid. Ekstrakterne tørres og inddampes, og remanensen chromatograferes over 120 g silicagel under anvendelse af 20% methanol i methylenchlorid. De rene fraktioner kombineres og inddampes, hvorved der fås harpiksagtig 8-chlor-3a,4-dihydro-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin. En blanding af dette materiale med 500 ml toluen og 30 g mangan-dioxid opvarmes til tilbagesvaling i 1 1/2 time. Mangan-dioxidet skilles fra ved filtrering over celit. Filtratet inddampes, og remanensen krystalliseres fra ether, hvorved der fås 8-chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin med smp. 152 til 154°C. En analytisk prøve omkrystalliseres fra en blanding af methylenchlorid og hexan.

En opløsning af 3 g (0,00920 mol) 8-chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin i 50 ml vand og 0,5 ml (0,4092 mol) koncentreret svovlsyre behandles med 1,5 g (0,0217 mol) natriumnitrit. Efter 18 timer
5 tilsættes der yderligere 0,5 ml svovlsyre og 1,5 g natriumnitrit, og efter 10 min. gøres reaktionsblandingen basisk med 10 N natriumhydroxidopløsning. Reaktionsblandingen ekstraheres med 75 ml dichlormethan, som tørres over vandfrit natriumsulfat og inddampes til tørhed. Ved krystallisation
10 af remanensen fra en blanding af ethylacetat og ether fås der (2-fluorphenyl)-[2-(5-hydroxymethyl-2-methyl-1-imidazolyl)-5-chlorphenyl]-methanon i form af hvide prismer med smp. 165 til 168°C.

15

Eksempel 2

En opløsning af 25 g 8-chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin i 50 ml vand og 50 ml koncentreret saltsyre henstilles ved stuetemperatur i 3 timer. Efter tilsætning af 250 ml 2-propanol indampes
20 blandingen partielt under formindsket tryk uden opvarmning. Der tilsættes yderligere 200 ml 2-propanol, og den partielle indampning genoptages. De udfældede krystaller opsamles og vaskes grundigt med 2-propanol og ether, hvorved der fås 5-aminomethyl-1-[4-chlor-2-(2-fluorbenzoyl)-phenyl]-2-methyl-
25 imidazodihydrochlorid med smp. 302 til 307°C under sønderdeling. En analytisk prøve omkrystalliseres fra en blanding af methanol og 2-propanol uden opvarmning.

En opløsning af 1 g (0,00240 mol) 5-aminomethyl-1-[4-chlor-2-(2-fluorbenzoyl)-phenyl]-2-methylimidazol-dihydrochlorid opløses i 20 ml vand, og der tilsættes langsomt
30 under omrøring i et isbad 1 g (0,0145 mol) natriumnitrit. Efter 3 timers forløb gøres reaktionsblandingen basisk med 10 N natriumhydroxidopløsning og ekstraheres med 50 ml dichlormethan. Den organiske fase tørres over vandfrit natriumsulfat og inddampes til tørhed. Ved krystallisation fra
35 ethylacetat fås der (2-fluorphenyl)-[2-(5-hydroxymethyl-2-

-methyl-1-imidazolyl)-5-chlorphenyl]-methanon i form af hvide prizmer, der har smp. 163 til 166°C og samme blandingssmeltepunkt med en prøve fremstillet som ovenfor angivet.

5

Eksempel 3

Til en blanding af 0,1 g (0,000273 mol) 8-amino-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-isopropanol og 5 ml vand sættes der 1 ml koncentreret
10 saltsyre. Reaktionsblandingen afkøles i et isbad, og 0,15 g (0,00217 mol) natriumnitrit tilsættes langsomt under omrøring. Efter 1 times forløb hældes reaktionsblandingen ud i en opløsning af 0,2 g (0,00202 mol) cuprochlorid i 50 ml vand, der er opvarmet til 70°C. Efter 18 timer gøres reaktionsblandingen basisk med natriumhydroxidopløsning, ekstraheres med 2 gange 50 ml dichlormethan, tørres over vandfrit
15 natriumsulfat og inddampes til tørhed. Remanensen fremkaldes på en silicagel-tyktlagsplade i en blanding af ethylacetat og ethanol i forholdet 10:1. Produktet, der har en R_f -værdi på 0,7, skræbes af pladen, omrøres med methanol og filtreres. Inddampning og krystallisation af råproduktet fra en blanding af ethylacetat og ether giver (2-fluorphenyl)-[2-(5-hydroxymethyl-2-methyl-1-imidazolyl)-5-chlorphenyl]-methanon i form af hvide prizmer, der har smp. og blandingssmeltepunkt
20 med en autentisk prøve på 159 til 166°C.

Slutproduktet kan viderebehandles som følger:

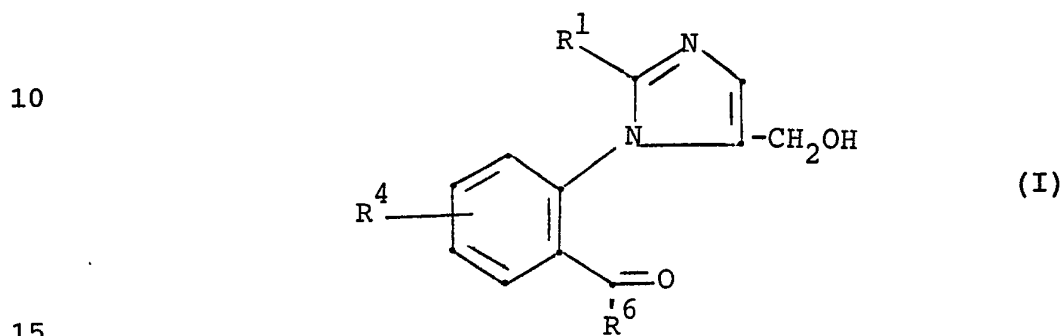
En opløsning af 0,5 g (0,00145 mol) (2-fluorphenyl)-[2-(5-hydroxymethyl-2-methyl-1-imidazolyl)-5-chlorphenyl]-5-chlorphenyl]-methanon i 25 ml dichlormethanon behandles
30 med 0,15 ml (0,00155 mol) phosphortribromid i et isbad, og efter 1 time ved stuetemperatur hældes blandingen ud i 50 ml flydende ammoniak. Efter fordampning af ammoniakken fordeles reaktionsblandingen mellem 50 ml dichlormethan og vand. Den organiske fase skilles fra og tørres over vandfrit
35 natriumsulfat. Opløsningen koncentrerer, og remanensen på-

føres 2 silicagel-tykklagsplader, der fremkaldes i en blanding af ethylacetat og 10%'s methanol.

Den forbindelse, der har en R_f -værdi på 0,6, skræbes af, omrøres med methanol og filtreres. Opløsningen behandles
5 med 0,1 g (0,000962 mol) maleinsyre og inddampes. Det tilbageblevne salt krystalliseres fra en blanding af isopropanol og ether, hvorved man får maleinatet af 8-chlor-6-(2-fluor-phenyl)-1-methyl-4H-imidazol[1,5-a][1,4]benzodiazepin i form af hvide prismer, der har smp. og blandingssmp. med en
10 autentisk prøve på 112 til 115°C (smeltepunkt for solvatiseret produkt). Basen fås ved fordeling af saltet mellem dichlormethan og vand, indstilling af pH-værdien, adskillelse af lagene og inddampning af den organiske fase. Ved krystallisation af produktet fra ether fås der hvide prismer, der
15 har smp. og blandingssmp. med en autentisk prøve på 154 til 157°C.

P a t e n t k r a v .

Phenyl-[2-(5-hydroxymethyl-1-imidazolyl)-phenyl]-
methanonderivater til anvendelse som mellemprodukter ved
5 fremstillingen af imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepinderivater,
k e n d e t e g n e t ved, at de pågældende methanonderi-
vater har den almene formel



i hvilken R^1 betyder C_1 - C_4 -alkyl, R^4 betyder halogen, og R^6
betyder halogenphenyl.