



NORGE

(19) [NO]

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) NR. 157377

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 487/04

(21) Patentsøknad nr. 820623
(22) Inngivelsesdag 26.02.82
(24) Løpedag 26.02.82
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreføringsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 30.08.82
(44) Utlegningsdag 30.11.87

(71)(73) Søker/Patenthaver F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.
AKTIENGESSELLSCHAFT,
Grenzacherstrasse 124-184,
CH-4002 Basel,
Sveits.

(72) Oppfinner WALTER HUNKELER, Magden,
EMILIO KYBURZ, Reinach, Sveits.

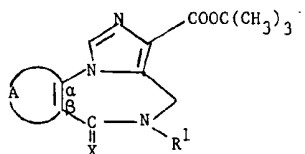
(74) Fullmektig A/S Oslo Patentkontor
Dr. ing. K.O. Berg, Oslo.

(30) Prioritet begjært 27.02.81, CH, nr. 1340/81.

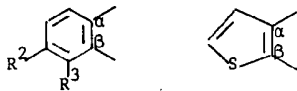
(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE VED FREMSTILLING AV
TERAPEUTISK AKTIVE IMIDAZODIAZEPINER.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

(57) Sammendrag Nye imidazodiazepiner med den generelle formel



hvor A sammen med de to karbonatomer som er angitt med
 α og β betyr gruppen



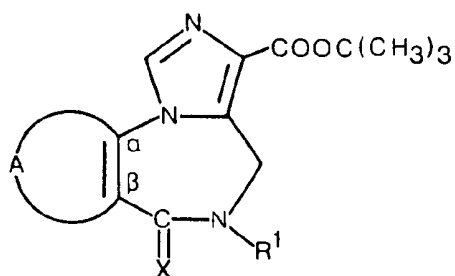
X et oksygen- eller svovelatom og R¹ hydrogen eller lave-
realkyl, og enten R² hydrogen, trifluormetyl, halogen,
cyano eller nitro og R³ hydrogen, eller R² betyr hydrogen
og R³ trifluormetyl, halogen, cyano, nitro eller lavere-
alkyl,

og deres farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter. Fremstilling
av forbindelsene er beskrevet. De kan anvendes for antagonisering
av de sentralt dempende, muskelrelakserende, ataktiske, blodtrykk-
senkende og åndedrettsdepressive egenskaper hos beroligende 1,4-
benzodiazepiner, f.eks. som motgift ved forgiftninger med beroli-
gende 1,4-benzodiazepiner, for forkortning av anaestesi innledet
med slike 1,4-benzodiazepiner, osv. De kan også undertrykke virk-
ningene på det sentrale nervesystem av 1,4-benzodiazepiner som an-
vendes på andre indikasjonsområder, f.eks. schistosomid virksom-
me 1,4-benzodiazepiner, såsom (+)-5-(o-klorfenyl)-1,3-dihydro-3-metyl-
7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on. Forbindelsene kan bringes i
galeniske administreringsformer.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive imidazodiazepiner. Spesielt vedrører den fremstillingen av imidazodiazepiner med den generelle formel

5

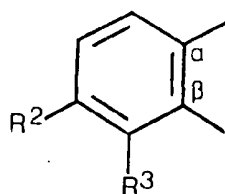
10



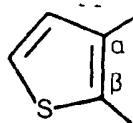
hvor A sammen med de to karbonatomer angitt med α og β betyr gruppen

15

20



(a)



eller (b)

25

X et oksygen- eller svovelatom og R^1 lavere alkyl, og enten betyr R^2 hydrogen eller halogen, og R^3 hydrogen, eller R^2 hydrogen og R^3 halogen eller cyano og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav.

30

Disse forbindelser er nye, og de utmerker seg ved verdifulle farmakodynamiske egenskaper og kan anvendes ved bekjempelse av hhv. forebyggelse av sykdommer.

35

Uttrykket "lavere alkyl" angir mettede hydrokarbonrester som kan være rettkjedede eller forgrenede med maksimalt 7, fortrinnsvis maksimalt 4 karbonatomer så som metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, s-butyl, t-butyl o.l. Uttrykket "halogen" betyr de fire former fluor, klor, brom og jod.

157377

2

Symbolet A betyr fortrinnsvis gruppen (a), hvorunder
fortrinnsvis enten R² betyr hydrogen eller fluor og R³
hydrogen, eller R² betyr hydrogen eller fluor og R³ hydro-
5 gen, eller R² betyr hydrogen og R³ klor, brom, jod eller
cyano. Symbolet X betyr fortrinnsvis et oksygenatom. Den
foretrukne betydningsmulighet av R¹ er metyl.

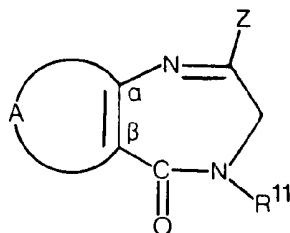
Helt spesielt foretrukne forbindelser som fremstilles
10 innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse er t-butyl-7-
klor-5,6-dihydro-5-metyl-6-okso-4H-imidazol[1,5-a][1,4]-
benzodiazepin-3-karboksylat, t-butyl-5,6-dihydro-7-jod-5-
metyl-6-okso-4H-imidazol[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karbok-
sylat og t-butyl-7-brom-5,6-dihydro-5-metyl-6-okso-4H-
15 imidazol[1,5-a][1,4]-benzodiazepin-3-karboksylat.

Imidazodiazepinene med den generelle formel I og deres
farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter kan fremstilles
ifølge oppfinnelsen idet man

20

a) omsetter en forbindelse med den generelle formel II

25



30

hvor R¹¹ betyr lavere alkyl og Z en avgangsgruppe, for-
trinnsvis en lett avspaltbar fosfanylgruppe, og A har
ovennevnte betydning,

i nærvær av en base med isocyaneddikesteren med formel

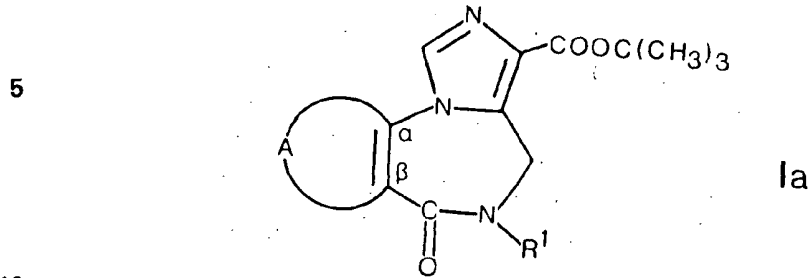
35



III

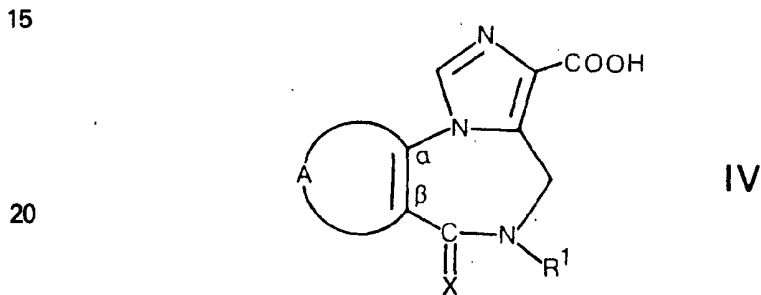
eller,

b) i en forbindelse med den generelle formel Ia



hvor i R^1 og A har ovennevnte betydning overfører karbonylgruppen i tiokarbonylgruppen, eller

c) overfører en karboksylsyre med den generelle formel IV



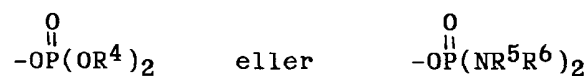
hvor A, R^1 og X har ovennevnte betydning, i den tilsvarende t-butylester eller

25

om ønsket overfører en erholdt forbindelse med den generelle formel I i et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjons salt.

30 Ifølge fremgangsmåtevariant a) kan forbindelser med den generelle formel I følgelig fremstilles utfra forbindelser med den generelle formel II og isocyaneddiksyreesteren med formel III. Avgangsgruppen som i formel II er angitt med Z er f.eks. en lett avspaltbar fosfinylgruppe, f.eks. en

35 gruppe med formel



157377

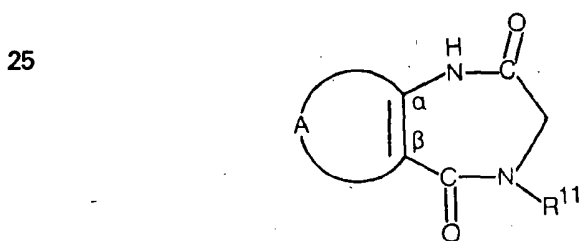
4

5 hvori R^4 betyr lavere alkyl og R^5 og R^6 hver alkyl, allyl, fenyl eller substituert fenyl eller sammen med nitrogen-atomet en usubstituert eller substituert hetrosyklisk ring med 3 til 8 ledd (såsom morfolin), et halogenatom, en alkyl-
10 tiogruppe, en aralkyltiogruppe, en N-nitrosoalkylaminogruppe en alkoksygruppe, en merkaptogruppe o.l. (når Z betyr en merkaptogruppe, dreier det seg ved den tilsvarende forbindelse med formel II om iminotiolformen av det tilsvarende tiolactam). Omsetningen av forbindelser med formler II og
15 III skjer i et inert løsningsmiddel så som dimetylformamid, heksametylfosforsyretriamid, dimetylsulfoksyd, tetrahydrofuran eller et annet egnet organisk løsningsmiddel i nærvær av en base som er tilstrekkelig sterk til å danne anionet av isocyaneddiksyre med formel III. Egnede baser er alkalimetal-
20 tallalkoksyder, så som natriummetoksyd eller kalium-t-butoksyd, alkalimetallamider så som litiumamid eller litiumdiisopropylamid, tertiære aminer så som trietylamin o.l. Reaksjonstemperaturen ligger hensiktsmessig mellom ca. -40°C og romtemperatur.

25 Ifølge fremgangsmåtevariant b) kan forbindelsene med den generelle formel Ia overføres i tilsvarende forbindelser med den generelle formel I hvor X betyr et svovelatom ved behandling med et svovlingsmiddel, hvilket kan skje på i og for seg kjent måte. Eksempelvis kan man anvende forfor-
30 pentasulfid som svovlingsmiddel, hvorunder dette fortrinnsvis anvendes i overskudd og reaksjonen med fordel utføres i et inert organisk løsningsmiddel så som dioksan, metylenklorid e.l., i nærvær av trietylamin ved en temperatur på ca. 50°C opptil reaksjonsblandingens tilbakeløpstemperatur. Som svovlingsmiddel er spesielt også forbindelser så som
35 2,4-bis(p-metoksyfentyl)-1,3,2,4-ditiafosfetan-2,4-disulfid egnet, og slike svovlingsmidler anvendes omtrent i den beregnede mengde, og reaksjonen skjer i nærvær av et inert løsningsmiddel så som toluen, xylen, hensiktsmessig ved reaksjonsblandingens tilbakeløpstemperatur eller i et heksametyl-fosforsyretriamid mellom ca. 60° og 110°C .

Ifølge fremgangsmåtevariant c) kan forbindelser med formel I fremstilles idet man overfører karboksylsyre med den generelle formel IV i de tilsvarende t-butylestere. Denne forbindelse kan fremstilles etter i og for seg kjente og for enhver fagmann vanlige metoder. F.eks. kan man overføre en karboksylsyre med den generelle formel IV med et egnet reagens, f.eks. tionylklorid, fosforoksyklorid, oksalyklorid e.l., i det tilsvarende karboksylsyreklorid, og omsette dette i nærvær av et syrebindende middel med t-butanol. Egnede syrebindende midler er i første rekke tertiære aminer så som trietylamin, pyridin, kinuklidin e.l.: Eventuelt kan nærvær av katalytisk mengde 4-dimetyl-aminopyridin eller et lignende reaktivt amin være fordelaktig. Denne forestringen kan skje i to adskilte trinn, d.v.s. dannelse av det reaktive karboksylsyrederivat og omsetning av dette med t-butanol, eller i en såkalt ensatsprosess hvilket er foretrukket. Reaksjonstemperaturen ligger hensiktsmessig i et område fra ca. -10° C til reaksjonsblandingens koketemperatur.

Forbindelsene med den generelle formel II som anvendes som utgangsstoffer kan fremstilles utfra forbindelser med formel



35 hvor A og R¹¹ har overnevnte betydning etter metoder som er i og for seg kjente, sml. f.eks. belgisk patent nr. 802 233, 833 249 og 865 653, US patent nr. 3 681 341 og J. Org. Chemistry 29, 231 (1964).

Forskjellige av de nedenfor følgende eksempler inneholder detaljerte angivelser vedrørende fremstillingen av forbindelser

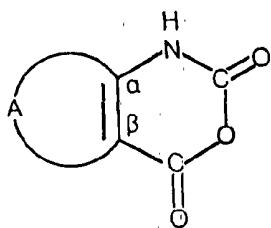
157377

6

med den generelle formel II utfra forbindelser med den generelle formel V.

5 Forbindelsene med formel V er på sin side kjente eller kan lett fremstilles etter i og for seg kjente metoder, f.eks. ved omsetning av en tilsvarende karboksylsyreanhydrid med den generelle formel

10

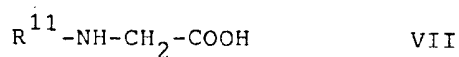


VI

15

hvor A har overnevnte betydning, med en aminosyre med den generelle formel

20

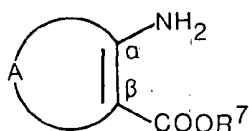


25

hvor R^{11} har overnevnte betydning.

Forbindelsene med formel V kan imidlertid også fremstilles utfra forbindelser med den generelle formel

30



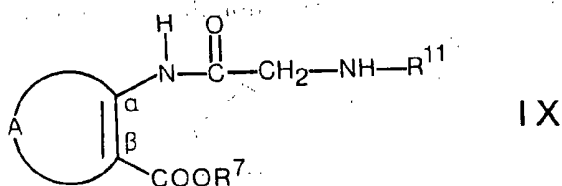
VIII

35

hvor R^7 betyr lavere alkyl og A har overnevnte betydning, f.eks. ved behandling av en sådann forbindelse med et reaktivt derivat av en α -halogeneddiksyre, f.eks. α -klor-

eddiksyreklorid, og omsetning av det erholdte mellomprodukt med et lavere alkylamin, så som meylamin, etylamin o.l. Man får således forbindelser med den generelle formel

5



10

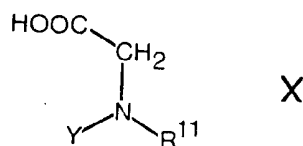
hvor A, R¹¹ og R⁷ har overnevnte betydning. Ved syklisering av forbindelser med den generelle formel IX kommer man til forbindelser med den generelle formel V. Denne syklisering skjer f.eks. ved kort oppvarming av en tilsvarende forbindelse med den generelle formel IX til temperaturer fra ca. 100° C til ca. 300° C.

15

20

Det er også mulig å omsette en forbindelse med den generelle formel VIII med et reaktivt derivat av en karboksylsyre med den generelle formel

25



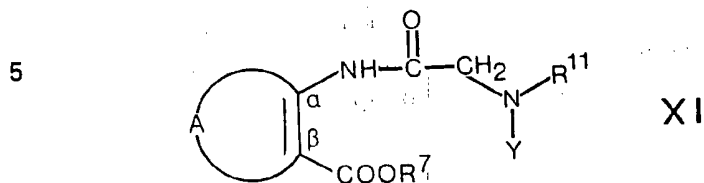
30

hvori Y betyr en beskyttelsesgruppe og R¹¹ har overnevnte betydning, f.eks. et karboksylsyreklorid e.l. Etter å ha fjernet beskyttelsesgruppen som er angitt med Y fra en således fremstilt forbindelse med den generelle formel

35

157377

8



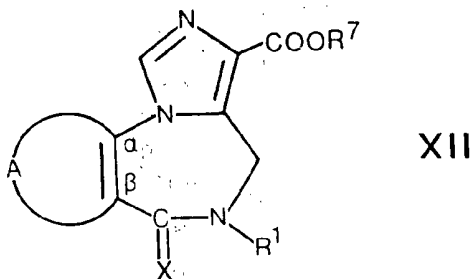
10

hvor i A, R¹¹, R⁷ og Y har overnevnte betydning, og sykli-
sering, analogt med fremstillingen av forbindelser med formel
V fra sådanne med formel IX, får man en forbindelse med
den generelle formel V.

15

De som utgangsmateriale anvendte forbindelser med den gene-
relle formel IV kan lett fremstilles ved hydrolyse av ester-
gruppen i forbindelser med den generelle formel

20

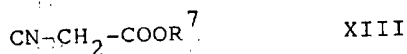


25

30 hvor i A, R¹, R⁷ og X har overnevnte betydning,
etter i og for seg kjente og for enhver fagmann gjengse
metoder.

35

Forbindelser med formel XII, hvor i R¹ betyr lavere alkyl,
kan fremstilles idet man omsetter en forbindelse med formel
II i nærvær av en base med en isocyaneddikester med den
generelle formel

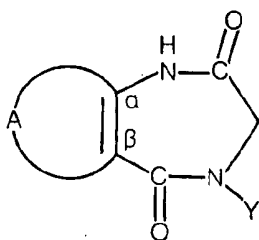


hvor R^7 har overnevnte betydning [analogt med fremgangs-
måtevariant a)], og om ønsket overføre karbonylgruppen i
det erholdte produkt i tiokarbonylgruppen [analogt med frem-
gangsmåtevariant b)].

5

Forbindelser med den generelle formel XII hvori R^1 betyr
hydrogen, kan fremstilles idet man omsetter en forbindelse
med den generelle formel

10



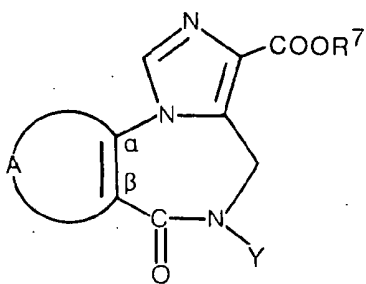
XIV

15

hvor A og Y har overnevnte betydning,
analogt med fremgangsmåtevariant a) med en isocyaneddiksyre
med den generelle formel XIII og i det erholdte produkt med
den generelle formel

20

25



XV

30

35

hvor A , R^7 og Y har overnevnte betydning,
avspalte beskyttelsesgruppen angitt med Y og forut eller på-
følgende overfører karbonylgruppen i tiokarbonylgruppen.

Derunder kommer bare beskyttelsesgrupper i betraktning som
avspaltes under svakt sure betingelser, f.eks. fortynnede

157377

10

vandige mineralsyrer så som fortynnet saltsyre eller fortynnet svovelsyre, trifluoreddiksyre e.l., eventuelt under tilsetning av en løsningsformidler så som tetrahydrofuran, dioksan, eddiksyre, N,N-dimetylformamid e.l. Hensiktsmessig arbeider man ved temperaturer fra ca. romtemperatur opptil reaksjonsblandingens koketemperatur, hvorunder sistnevnte er foretrukket. En særlig egnet beskyttelsesgruppe er 2,4-dimeyoksybensylgruppen som hensiktsmessig avspaltes med trifluoreddiksyre, fortrinnsvis ved reaksjonsblandingens koketemperatur.

Betyr R^7 en forbindelse med den generelle formel XV t-butyl, så kan samtidig estergruppen hydrolyseres under betingelsene for beskyttelsesgruppe avspaltningen, og man får derved direkte en forbindelse med den generelle formel IV hvori R^1 betyr hydrogen.

Som innledningsvis nevnt er forbindelsene med den generelle formel I nye og har ytterst verdifulle farmakodynamiske egenskaper. De er bare lite toksiske, og det har vist seg at de har en utpreget affinitet til de sentrale benzodiazepin-reseptorer og har evne til å antagonisere de sentralt dempende, muskelrelakserende, ataktiske, blodtrykkssenkende, og åndedrettsdepressive egenskapene til beroligende 1,4-benzodiazepiner.

Affiniteten av forbindelser med den generelle formel I til de sentrale benzodiazepin-reseptorer ble fastslått etter den metode som er beskrevet i Life Science 20, 2101-2110 (1977) og Science 198, 849-851 (1977). Ifølge denne metode måler man hemningen av bindingen til tritert diazepam på de spesifikke benzodiazepin-reseptorer i cerebral korteks ved de forskjellige forsøkssubstanser. Som IC_{50} ("50 % inhibering av konsentrasjon") angitt den konsentrasjon av foreliggende forsøkssubstans som bevirker en 50-prosent hemning av den spesifikke bindingen til det triterte diazepam på de spesifikke benzodiazepin-reseptorer i cerebral korteks.

En av de typiske egenskapene til beroligende 1,4-benzodiazepiner i forsøksdyr er deres utpregede antikonvulsive virkning, som f.eks. kan påvises i den kjente og generelt anerkjente pentetrazol-prøven. Denne egenskap ble anvendt til å utarbeide den følgende beskrevne prøve som gjør det mulig å finne forbindelser som har evne til å antagonisere de sentrale egenskapene til beroligende 1,4-benzodiazepiner.

I denne prøven gir man mus en time før pentetrazolet (120 mg/kg, i.p.) 5 mg/kg (i.p.) diazepam (d.v.s en supramaksimal dose som i pentetrazol-prøven på mer enn 900 mus beskyttet alle forsøksdyr mot krampeaktige anfall) og 15 minutter før pentetrazolet forbindelsen som skal undersøkes p.o. den antagoniske virkningen til de undersøkte forbindelser, d.v.s. deres evne til å oppheve virkningen av diazepam i pentetrazol-forsøket måles idet man teller de mus som får krampeaktige anfall i dette forsøket.

I den etterfølgende tabell vises de resultater som ble oppnådd med representative eksempler fra forbindelsesklassen som er angitt ved den generelle formel I i det foran beskrevne forsøk. For hver av forbindelsene som figurerer deri angis ED_{50} -verdien. ED_{50} -verdien betyr den mengde av foreliggende forsøksforbindelser i mg/kg (p.o.) som ved 50 % av dyrene opphever diazepam-effekten i overnevnte forsøk. Dessuten inneholder tabellen de ovenfor angitte IC_{50} -verdier for alle forsøksforbindelser som er angitt deri samt angivelse over den akutte toksisiteten til noen av disse forbindelser (DL_{50} i mg/kg ved en gangs oral administrering til mus.)

T A B E L L

Forbindelser med formel I, hvori		R ³	R ¹	X	IC ₅₀ i nM/l	ED ₅₀ i mg/kg p.o.	DL ₅₀ i mg/kg p.o.
A	R ²						
(a)	H	Cl	-CH ₃	O	3,0	0,2	312
(a)	H	CN	-CH ₃	O	10,0	1,22	
(a)	H	H	-CH ₃	O	3,3	4,7	625
(a)	F	H	-CH ₃	O	1,4	8,4	
(a)	H	H	-CH ₃	S	8,9	7,1	
(a)	H	J	-CH ₃	O	2,6	0,14	
(a)	H	Br	-CH ₃	O	2,3	0,13	

5

10

15

20

25

30

35

Som allerede nevnt antagoniserer forbindelser med formel I den sentralt dempende, muskelrelakserende, ataktiske, blodtrykkssenkende og åndedrettdempende egenskapene til beroligende 1,4-benzodiazepiner. Sistnevnte brukes meget i terapien og
5 anvendes ofte i høye doser, slik at de ovenfornevnte virkninger også kan fremtre sterkt som bivirkninger. Forbindelsene med formel I kan ved forgiftninger som skyldes overdrevet inntak av beroligende 1,4-benzodiazepiner anvendes som motvirkende midler. De egner seg også for avkortning av en
10 anestesi som er innledet med beroligende 1,4-benzodiazepiner i kirurgi og ved fødselshjelp. Hos nyfødte kan en eventuell åndedrettsdepresjon som skyldes at moren har mottatt beroligende 1,4-benzodiazepiner, oppheves. Forbindelsene med formel I kan også anvendes ved 1,4-benzodiazepiner som be-
15 nyttes på andre indikasjonsområder til å undertrykke de uønskede virkninger på det sentrale nervesystem som opptrer i et slikt tilfelle. Eksempler på slike 1,4-benzodiazepiner som kan anvendes på andre indikasjonsområder er de som er beskrevet i de britiske patenter nr. 1 444 529 og 1 474 305
20 som schistosomizid virksomme 1,4-benzodiazepiner så som (+)-5-(o-klorfenyl)-1,3-dihydro-3-metyl-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on.

De etterfølgende eksperimenter viser at en typiske representant på stoffklassen som er omfattet av den generelle formel I, hvilken undertrykker de sterke, imidlertid uønskede sentrale virkninger av det sterkt virksomme schistosomizid (+)-5-(o-klorfenyl)-1,3-dihydro-3-metyl-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on på det sentrale nervesystem,
25 uten å påvirke dens schistosomizide virkning på noen måte.
30

Mus og gullhamstere infiseres subkutant med 60 cercarier av schistosoma mansoni. Ca. 42 dager etter infeksjonen behandles de med en engangsdose av preparatene som skal
35 undersøkes oralt. Pr. preparat og dosering anvendes 5 dyr. 10 behandlede dyr tjener som kontroller. Dyrene drepes og skjæres opp 2 (hamstere) h.h.v. 3 (mus) uker etter behandlingen. Ormepar i mesenterialvener, hovedpulsårer og lever prepareres ut, telles og ormenes tilstand (levende-

157377

14

døde) registreres. En schistosomizid virkning av et preparat viser seg ved at det finnes døde ormer i leverens blodkar. I ubehandlede kontrolldyr finner man aldri døde ormer. Resultatet beregner man som den prosentuelle andel av døde ormpar i blodkarene i leveren hos infiserte, behandlede dyr.

For å prøve in vitro virkningen av preparatene inkuberes ormpar av schistosoma mansoni isolert fra mus og i et næringsmedium ved 37° C. Preparatet tilsettes som løsning eller som suspensjon. Ormenes beveglighet observeres og registreres gjennom forsøket på 120 timer under mikroskopet. En schistosomizid virkning av et preparat viser seg ved mer eller mindre raskt tap av ormenes motilitet. Kontrollormer i næringsmedium uten preparattilsetning beholder sin normale beveglighet gjennom hele forsøkets varighet på 120 timer.

Den følgende representative forbindelse med formel I ble prøvet i de ovenfor beskrevne forsøk med hensyn til mulig påvirkning av den schistosomizide virkning av (+)-5-(o-klorfenyl)-1,3-dihydro-3-metyl-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (forbindelse S):

t-butyl-7-klor-5,6-dihydro-5-metyl-6-okso-4H-imidazol[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboksylat (forbindelse A).

Som det fremgår av de følgende sammenstillinger og forsøksresultatene på forsøksdyr og i in vitro forsøk ble den schistosomizide virkningen av (+)-5-(o-klorfenyl)-1,3-dihydro-3-metyl-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (forbindelse S) ikke ufordelaktig påvirket av forbindelsen A.

35

157377

15

Forsøksresultater på mus og hamster:

5	Vertsart	Dosering i mg/kg p.o.		doseringsforhold	schistosomizide virkning i %
		forbindelse S	forbindelse A		
10	Mus	75	-	-	100
		-	300	-	0
		75	25	3:1	100
		75	75	1:1	100
		75	225	1:3	93
		-	-	-	0
15	Hamster	75	-	-	100
		-	225	-	0
		75	25	3:1	100
		75	75	1:1	100
		75	225	1:3	85
		-	-	-	0
20		75	-	-	100
		-	225	-	0
		75	25	3:1	100
		75	75	1:1	100
		75	225	1:3	85
		-	-	-	0

Resultat av in vitro eksperimenter:

25	Preparatkonsentrasjon i ug/ml		Konsentrasjonsforhold	Virkning a
	Forbindelse S	Forbindelse A		
30	25	-	-	a
	-	100	-	b
	-	25	-	b
	25	100	1:4	a
	25	25	1:1	a
	-	-	-	b
35				

Virkning: a = Ormpar bevegelsesløse i løpet av 15 minutter;

b = Ormpar normalt bevegelig i løpet av forsøkets varighet på 120 timer.

Som inneldningsvis nevnt kan man anvende forbindelser med den generelle formel I og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav fremstilt ifølge oppfinnelsen ved bekjempelse av h.h.v. forebygning av sykdommer, spesielt ved antagonisering av de sentralt dempende, muskelrelakserende, ataktiske, blodtrykkssenkende og åndedrettsdepressive egenskapene til beroligende 1,4-benzodiazepiner. Spesielt kan man anvende forbindelser med den generelle formel I i kombinasjon med de lenger ovenfor nevnte schistosomizid virksomme forbindelser, f.eks. i kombinasjon med (+)-5-(o-klorfenyl)-1,3-dihydro-3-metyl-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, ved bekjempelse av schistosomiase. Derunder kan forbindelsene med formel I eller deres farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter gis før, samtidig med eller etter administreringen h.h.v. inntaket av beroligende 1,4-benzodiazepier. Gis forbindelsene med formel I eller et farmasøytiske akseptabelt syreaddisjonssalt derav samtidig med det beroligende 1,4-benzodiazepin, kan dette skje gjennom administrering som ad-hoc-kombinasjon eller i form av en farmasøytisk kombinasjon som inneholder en forbindelse med den generelle formel I eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav og et beroligende 1,4-benzodiazepin-derivat, og slike farmasøytiske kombinasjoner er likeledes gjenstand for foreliggende oppfinnelse. Doseringen av forbindelser med formel I og deres farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter kan variere innenfor vide grenser og må selvfølgelig i hvert enkelt tilfelle tilpasses de individuelle omstendigheter. I alminnelighet vil en dagsdose på ca. 0,2 til ca. 500 mg være passende.

I de etterfølgende eksempler, som anskueliggjør foreliggende oppfinnelse nærmere uten på noen måte å skulle begrense dens omfang, er samtlige temperaturer angitt i Celsiusgrader.

EKSEMPEL 1

5 a) Man rører 29,1 g (0,14 mol) 6-klor-isatosisyreanhydrid med 13,12 g (0,14 mol) sarkosin i 150 ml dimetylsulfoksyd i 1 time ved 110°C. Den erholdte løsning konsentreres og resten omkrystalliseres fra etanol. Man får 6-klor-3,4-

10 b) En suspensjon av 0,55 g (14,2 mmol) natriumhydrid (55 %'ig oljedispersjon) i 20 ml tørt dimetylformamid blandes med 3,18 g (14,1 mmol) 6-klor-3,4-dihydro-4-metyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion. Man rører i 1 time ved romtemperatur, kjøler til -30°C og blander dråpevis med 2,05 ml

15 (14,2 mmol) dietylklorfosfat. Reaksjonsblandingen røres i 20 minutter ved -20°C.

I mellomtiden kjøler man en oppløsning av 1,59 g (14,2 mmol) kalium-t-butylat i 5 ml tørt dimetylformamid i et acetontørribad og blander med 2,0 g (14,2 mmol) isocyaneddiksyre-t-butylester. Den erholdte oppløsning tildryppes ved

20 -15°C til forannevnte reaksjonsblanding. Man fjerner kjølebadet og nøytraliserer blandingen ved romtemperatur med 1,5 ml iseddik. Deretter heller man på ca. 150 ml vann og ekstraherer tre ganger med kloroform. De organiske uttrekk

25 vaskes fire ganger med vann, tørkes over magnesiumsulfat og inndampes. Råproduktet kromatograferes under eluering med eddikester på kiselgel og deretter omkrystalliseres fra eddikester/eter. Man får t-butyl-7-klor-5,6-dihydro-

30 5-metyl-6-okso-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karbo-

EKSEMPEL 2

35 a) En suspensjon av 8,7 g (0,03 mol) 6-jodisatosisyreanhydrid, 2,95 g (0,033 mol) sarkosin og 4,2 g kaliumkarbonat i 50 ml dimetylformamid oppvarmes i 30 minutter til 50°C. Etter avkjøling fortynnes med 400 ml vann, innstilles på pH 1-2 med 2N saltsyre og ekstraheres flere ganger med kloroform/isopropanol (4:1). Etter avdampning av oppløsningsmidlet og omkrystallisering av resten fra metylenklor-

157377

18

rid/heksan får man N-(6-jodantraniloyl)-N-metylglycin med smeltepunkt 147-149°C.

5 b) 4,6 g av forannevnte materiale oppvarmes i ca. 10 minutter til 160°C. Etter fjerning av det under reaksjonen dannete vann i vakuum omkrystalliseres råproduktet fra metylenklorid/heksan. Man får 3,4-dihydro-6-jod-4-metyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion med smeltepunkt 217-220°C.

10 c) En suspensjon av 0,28 g (6,6 mmol) natriumhydrid (55 %'ig oljedispersjon) i 10 ml tørt dimetylformamid blandes med 1,94 g (6,1 mmol) 3,4-dihydro-6-jod-4-metyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion. Etter 30 minutter avkjøles til -35°C og tilsettes dråpevis 1,1 ml (6,6 mmol) dietylklor-

15 fosfat. Deretter rører man ytterligere i ca. 15 minutter ved -35°C til -15°C.

I mellomtiden avkjøler man en oppløsning av 0,72 g (6,6 mmol) kalium-t-butylat i 4 ml tørt dimetylformamid i et

20 acetontørribad og tilsetter 0,95 g (6,6 mmol) isocyaneddiksyre-t-butylester. Den erholdte løsning tildryppes ved -15°C til -5°C til den forannevnte reaksjonsblanding. Man fjerner kjølebadet, nøytraliserer etter ca. 15 minutter med iseddik, heller på 100 ml vann og ekstraherer tre

25 ganger med kloroform. Kloroformuttrekkene vaskes tre ganger med vann, tørkes over magensiumsulfat og inndampes. Rensningen av råproduktet skjer ved kromatografi på en kiselgelsøyle og etterfølgende omkrystallisering fra eddik-

30 ester. Man får t-butyl-5,6-dihydro-7-jod-5-metyl-6-okso-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboksylat med smeltepunkt 203-204°C.

EKSEMPEL 3

35 a) En blanding av 8,7 g (0,03 mol) 6-jodisatosenanhydrid, 3,2 g (0,036 mol) sarkosin og 25 ml dimetylacetamid oppvarmes i 1 time under tilbakeløpsbehandling til kokning. Etter avkjøling og fortykning med vann rystes reaksjonsblandingen ut med kloroform. Kloroformuttrekkene tørkes og inndampes. Etter omkrystallisering av råproduktet fra me-

tylenklorid/eter får man 3,4-dihydro-6-jod-4-metyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)dion med smeltepunkt 214-217°C.

- 5 b) På analog måte til angivelsene i eksempel 2c) får man fra forannevnte materiale t-butyl-5,6-dihydro-7-jod-5-metyl-6-okso-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboksy-lat med smeltepunkt 203-204°C.

EKSEMPEL 4

- 10 a) En blanding av 5,7 g (0,018 mol) 3,4-dihydro-6-jod-4-metyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion, 2,4 g (0,026 mol) kobber(I)cyanid og 60 ml dimetylformamid oppvarmes i 45 minutter til 50°C. Etter avkjølingen fortynnes reaksjonsblandingen med vann og ekstraheres flere ganger med
- 15 kloroform/isopropanol (4:1). De forenede organiske uttrekk tørkes over magnesiumsulfat og inndampes. Det gulbrune råprodukt omkrystalliseres fra metanol. Man får 2,3,4,5-tetrahydro-4-metyl-2,5-diookso-1H-1,4-benzodiazepin-6-karbonitril med smeltepunkt 253-256°C.

- 20 b) En suspensjon av 0,31 g (7,2 mmol) natriumhydrid (55 %'ig oljedispersjon) i 8 ml tørt dimetylformamid blandes med 1,3 g (6,0 mmol) 2,3,4,5-tetrahydro-4-metyl-2,5-diookso-1H-1,4-benzodiazepin-6-karbonitril. Etter ca. 30 minutter
- 25 avkjøles reaksjonsblandingen til -35°C, blandes dråpevis med 1,2 ml (7,2 mmol) dietylklorfosfat og røres i 15 minutter ved -35°C til -15°C.

- I mellomtiden avkjøles en oppløsning av 0,79 g (7,2 mmol) kalium-t-butylat i 3 ml tørt dimetylformamid i et. aceton/tørribad og tilblandes 1,01 g (7,2 mmol) isocyaneddiksyre-t-butylester. Den erholdte oppløsning tildryppes den forannevnte reaksjonsblanding ved -15°C til -10°C. Man fjerner kjølebadet, nøytraliserer etter ca. 10 minutter med iseddik, heller på 100 ml vann og ekstraherer tre ganger med
- 35 kloroform. Kloroformuttrekkene vaskes med vann, tørkes over magnesiumsulfat og inndampes. Råproduktet kromatograferes på kiselgel under eluering med kloroform, som inneholder

157377

20

1,5 % metanol og omkrystalliseres deretter fra eddikester. Man får t-butyl-7-cyano-5,6-dihydro-5-metyl-6-okso-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboksylat med smeltepunkt 213-215°C.

5

EKSEMPEL 5

En suspensjon av 0,55 g (14,2 mmol) natriumhydrid (55 %'ig oljedispersjon) i 15 ml tørt dimetylformamid blandes med 2,69 g (14,16 mmol) 3,4-dihydro-4-metyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5-(1H)-dion og røres i 1 time ved romtemperatur. Deretter kjøler man reaksjonsblandingen av til -30°C, tilblender dråpevis 2,05 ml (14,2 mmol) dietylchlorfosfat og rører i 20 minutter ved -20°C.

15

I mellomtiden avkjøler man en oppløsning av 1,59 g (14,2 mmol) kalium-t-butylat i 5 ml tørt dimetylformamid i et aceton/tørrisbad og tilblender 2,0 g (14,2 mmol) isocyaneddiksyre-t-butylester. Den erholdte oppløsning tildryppes den forannevnte reaksjonsblanding ved -15°C. Man fjerner kjølebadet, nøytraliserer blandingen ved romtemperatur med 1,5 ml iseddik, heller på ca. 100 ml vann og ekstraherer tre ganger med kloroform. Kloroformuttrekkene vaskes fire ganger med vann, tørkes over magnesiumsulfat og inndampes.

20

25

Råproduktet renses ved kromatografi på en kiselgelsøyle under eluering med eddikester og etterfølgende omkrystallisasjon fra eddikester/eter. Man får t-butyl-5,6-dihydro-5-metyl-6-okso-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboksylat med smeltepunkt 217-218°C.

30

EKSEMPEL 6

35

Man blander 1 g t-butyl-5,6-dihydro-5-metyl-6-okso-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboksylat i 50 ml toluen med 0,82 g 2,4-bis(p-metoksyfenyl)-1,3,2,4-ditiadifosfetan-2,4-disulfid og oppvarmer den erholdte blanding i 6 timer under tilbakeløpsbehandling til kokning. Man heller reaksjonsblanding på vann og fraseparerer toluenfasen. Etter tørking av den organiske fase over magnesiumsulfat og inndampning kromatograferes råproduktet på kiselgel.

Man får t-butyl-5,6-dihydro-5-metyl-6-tiokso-4H-imidazo-
[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboksylat med smeltepunkt
207-208°C.

5 EKSEMPEL 7

a) Man oppløser 24 g (132,5 mmol) 5-fluorisatosenanhydrid i 140 ml dimetylsulfoksyd og blander med 11,8 g (132,5 mmol) sarkosin. Oppløsningen røres inntil gassutviklingen opphører ved 100°C (varighet ca. 1,5 timer) og helles derpå på ca. 1,2 l vann. Etter 10 minutters røring krystalliserer et faststoff ut. Krystallene nedsjes fra, vaskes med 1 liter vann og tørkes. Man får 7-fluor-3,4-dihydro-4-metyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion med smeltepunkt 262-263°C.

15

b) Under en argonatmosfære blander man en oppløsning av 10,40 g (50 mmol) 7-fluor-3,4-dihydro-4-metyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion i 50 ml tørt dimetylformamid med 1,92 g (50 mmol) natriumhydrid (50%ig oljedispersjon) og rører i 20 minutter ved romtemperatur. Deretter tildrypper man ved -20°C 8,62 g (50 mmol) dietylklorfosfat og rører ytterligere i 20 minutter ved -20°C.

20

I mellomtiden avkjøler man en løsning av 5,60 g (50 mmol) kalium-t-butylat i 15 ml dimetylformamid i et acetontørrebad og blander med 7,0 g (50 mmol) isocyaneddiksyre-t-butylester. Den oransje oppløsning tildryppes ved -10°C til -20°C til den forannevnte reaksjonsblanding. Man fjerner kjølebadet. Reaksjonsblandingen røres i 20 minutter, nøytraliseres med 5 ml iseddik, helles på vann og rystes ut tre ganger med kloroform. Man vasker de forenede organiske uttrekk fem ganger med vann, tørker over magnesiumsulfat og inndamper. Etter omkrystallisasjon fra eddik-ester får man t-butyl-8-fluor-5,6-dihydro-5-metyl-6-okso-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboksylat med smeltepunkt 228-229°C.

25

30

35

157377

22

EKSEMPEL 8

5 a) Under en argonatmosfære blandes 19,0 g (0,10 mol) 3,4-dihydro-4-metyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion i 100 ml tørt dimetylformamid. Man tilsetter 15,5 g (0,12 mol) kaliumt-butylat, hvorunder temperaturen stiger fra 25°C til 39°C. Man kjøler til romtemperatur og tildrypper mellom 18° til 22°C 18,2 g (0,105 mol) dietylchlorfosfat.

10 Separat oppløses 11,2 g (0,10 mol) kalium-t-butylat i 30 ml dimetylformamid. Denne oppløsning avkjøles til ca. -50°C og blandes under argon med 11,3 g (0,10 mol) isocyaneddiksyreetyleter. Deretter dryppes denne oppløsning ved 18° til 23°C under avkjøling til forannevnte reaksjonsblanding. Man rører 1 time ved romtemperatur, tilsetter 5 ml eddiksyre, heller derpå på 500 ml vann og ekstraherer to ganger med hver gang 200 ml kloroform. De forenete kloroformuttrekk vaskes tre ganger hver gang med 300 ml vann, tørkes over magnesiumsulfat og indampes. Til den oljeaktige rest tilsetter man 150 ml eddikester og lar krystallisere ved 20 0°C. Man nutsjer de utskilte krystaller fra, vasker dem med kald eddikester og får etyl-5,6-dihydro-5-metyl-6-okso-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboksylat med smeltepunkt 163-165°C. Etter omkrystallisasjon fra eddikester viser produktet et smeltepunkt på 164-165°C.

25 b) En løsning av 14,26 g (0,05 mol) etyl-5,6-dihydro-5-metyl-6-okso-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboksylat og 2,2 g (0,055 mol) natriumhydroksyd i 100 ml etanol og 20 ml vann oppvarmes i 45 minutter under tilbakeløp til 30 kokning, og deretter med 55 ml 1N saltsyre og 50 ml vann. Etter avdestillasjon av etanolen nutsjes den oppståtte krystallgrøt av, vaskes med vann og tørkes. Man får 5,6-dihydro-5-metyl-6-okso-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboksylysyre med smeltepunkt 287°C.

35 c) En suspensjon av 2,6 g (10 mmol) 5,6-dihydro-5-metyl-6-okso-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboksylysyre tilsettes dråpevis først med 25 ml t-butanol og deretter ved -5°C dråpevis med 1,1 ml fosforoksyklorid. Man rører

i 15 minutter ved -5°C og i 48 timer ved romtemperatur, heller den erholdte reaksjonsblanding på 250 ml vann og ekstraherer fire ganger med kloroform. Kloroformuttrekkene vaskes tre ganger med fortynnet natronlut og tre ganger med vann, tørkes over magnesiumsulfat og inndampes. Etter omkrystallisering av resten fra eddikester får man t-butyl-5,6-dihydro-5-metyl-6-okso-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboksylat med smeltepunkt $216-217^{\circ}\text{C}$.

10 EKSEMPEL 9

a) 4,84 g (0,02 mol) 6-bromisatosyreanhydrid og 1,78 g (0,02 mol) sarkosin rives fint sammen og oppvarmes derpå under beskyttelsesgass i 6 minutter til 260°C . Etter avkjølingen kromatograferes råproduktet under eluering med kloroform/metanol (20:1) på kiselgel. Etter omkrystallisering fra kloroform/heksan får man 6-brom-3,4-dihydro-4-metyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5-(1H)-dion med smeltepunkt $232-233^{\circ}\text{C}$.

b) En suspensjon av 0,98 g (22,4 mmol) natriumhydrid (55 %'ig oljedispersjon) i 35 ml tørt dimetylformamid tilblendes 5,26 g (19,5 mmol) 6-brom-3,4-dihydro-4-metyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion og røres i 45 minutter ved romtemperatur. Deretter tildrypper man til reaksjonsblandingen 3,3 ml (22,4 mmol) dietylchlorfosfat og rører ytterligere 25 minutter ved denne temperatur.

I mellomtiden avkjøles en oppløsning av 2,62 g (23,4 mmol) kalium-t-butylat i 6 ml tørt dimetylformamid i et acetontørrebad, blandes med 3,38 g (23,4 mmol) isocyaneddiksyret-butylester og tildryppes ved -15°C den forannevnte reaksjonsblanding. Man fjerner kjølebadet, rører, inntil inne-temperaturen er 5°C , nøytraliserer med iseddik, heller på 200 ml vann og ekstraherer fire ganger med metylenklorid. Metylenkloriduttrekkene vaskes tre ganger med vann, tørkes over magnesiumsulfat og inndampes. Råproduktet kromatograferes under eluering med eddikester/metylenklorid (1:1) på kiselgel og omkrystalliseres derpå to ganger fra eddikester.

157377

24

Man får t-butyl-7-brom-5,6-dihydro-5-metyl-6-okso-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboksylat med smeltepunkt 207-208°C.

5

EKSEMPEL 10

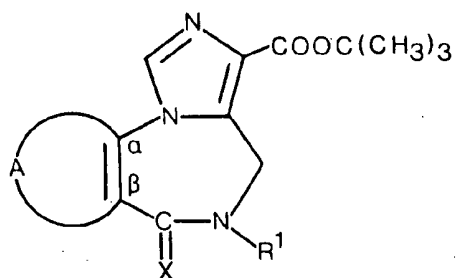
En blanding av 5,02 g (22,7 mmol) 6-klor-3,4-dihydro-4-metyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion. 31,5 g (260 mmol) dimetylanilin, 5,20 g (34 mmol) fosforoksyklorid og 50 ml kloroform (filtrert over aluminiumoksyd) røres i 2 timer ved koketemperatur. Man heller den erholdte oppløsning på en på forhånd kjølt blanding av 18 g natriumbikarbonat og 100 ml vann og rører i 20 minutter. Den uorganiske fase skilles fra og rystes tre ganger ut med kloroform. De forenede kloroformuttrekk tørkes over magnesiumsulfat og inndampes i høyvakuum. Den krystallinske rest (iminklorid) oppløses i 30 ml dimetylformamid.

I mellomtiden avkjøles en oppløsning av 2,63 g (23,5 mmol) kalium-t-butylat i 100 ml dimetylformamid til 40°C, blandes først med 3,22 g (22,9 mmol) isocyaneddiksyre-t-butylester og deretter ved -10°C til -20°C dråpevis med forannevnte oppløsning av iminkloridet. Man fjerner kjølingen, rører blandingen i 0,5 timer, tilsetter 2,5 ml iseddik, heller på ca. 200 ml vann og ekstraherer fire ganger hver gang med ca. 40 ml kloroform. De forenede kloroformuttrekk vaskes tre ganger med vann, tørkes over magnesiumsulfat og inndampes. Råproduktet omkrystalliseres fra eddikester/eter og gir t-butyl-7-klor-5,6-dihydro-5-metyl-6-okso-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboksylat med smeltepunkt 194-196°C.

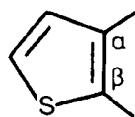
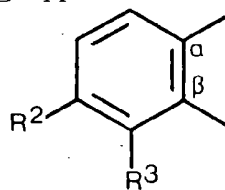
35

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive imidazodiazepiner med den generelle formel I



hvor A sammen med de to karbonatomer som er angitt med α og β betyr gruppen

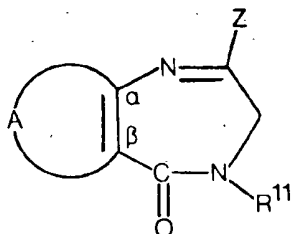


(a)

(b)

X et oksygen- eller svovelatom og R^1 lavere alkyl, og enten betyr R^2 hydrogen eller halogen, og R^3 hydrogen, eller R^2 hydrogen og R^3 halo eller cyano og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav, karakterisert ved at man

a) omsetter en forbindelse med den generelle formel



II

hvor R^{11} betyr lavere alkyl og Z en avgangsgruppe, fortrinnsvis en lett avspaltbar fosfanylgruppe, og A har ovennevnte betydning,

157377

26

i nærvær av en base med isocyaneddikesteren med formelen

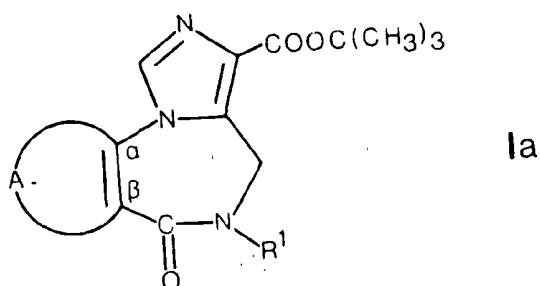


5

eller,

b) i en forbindelse med den generelle formel Ia

10



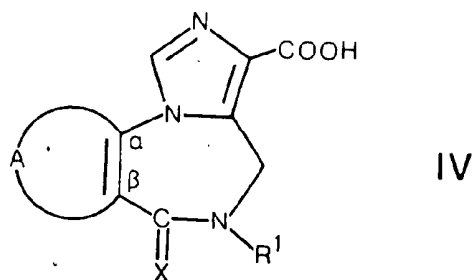
15

hvor i A og R¹ har forannevnte betydning, overfører karbonylgruppen i tiokarbonylgruppen, eller

20

c) overfører karboksylsyre med den generelle formel IV

25



30

hvor i A, R¹ og X har forannevnte betydning, i den tilsvarende t-butylester, eller

35

om ønsket, overfører en erholdt forbindelse med den generelle formel I i et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 ved fremstilling av t-

5 butyl-7-klor-5,6-dihydro-5-metyl-6-okso-4H-imidazo[1,5-a]-
[1,4]benzodiazepin-3-karboksylat, k a r a k t e r i s e r t
v e d at man anvender tilsvarende substituerte utgangsmate-
rialer.

10 3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 ved fremstilling av t-
butyl-5,6-dihydro-7-jod-5-metyl-6-okso-4H-imidazo[1,5-a]-
[1,4]benzodiazepin-3-karboksylat, k a r a k t e r i s e r t
v e d at man anvender tilsvarende substituerte utgangsmate-
rialer.

15 4. Fremgangsmåte ifølge krav 1 ved fremstilling av t-
butyl-7-brom-5,6-dihydro-5-metyl-6-okso-4H-imidazo[1,5-a]-
[1,4]benzodiazepin-3-karboksylat. k a r a k t e r i s e r t
v e d at man anvender tilsvarende substituerte utgangsmate-
rialer.

20

25

30

35