

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET  
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 157319 B

(21) Patentansøgning nr.: 0946/86

(51) Int.Cl.<sup>4</sup>

C 07 D 487/04

(22) Indleveringsdag: 28 feb 1986

C 07 D 487/14

(41) Alm. tilgængelig: 03 okt 1986

(44) Fremlagt: 11 dec 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 08 mar 1985 DK 1080/85      08 mar 1985 DK 1081/85      17 maj 1985 DK 2203/85

17 maj 1985 DK 2204/85      17 okt 1985 DK 4769/85

(71) Ansøger: A/S \*FERROSAN; Sydmarken 5; 2860 Søborg, DK

(72) Opfinder: Frank \*Waetjen; DK, Mogens \*Engelstoft; DK, John Bondo \*Hansen; DK, Leif Helth \*Jensen; DK

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Lehmann & Ree

(54) Oxadiazolyimidazobenzodiazepinderivater

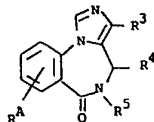
(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 5102/82 (pat.skrift nr. 151808)  
EP off.g.skrift nr. 0109921 A1, 0150040 A1

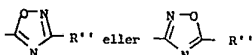
(57) Sammendrag:

0946-86

Hidtil ukendte oxadiazolimidazobenzodiazepinderivater med  
formlen



hvor R<sup>3</sup> har formelen



hvor R<sup>11</sup> betegner hydrogen, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkoxymethyl eller C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl;

R<sup>4</sup> betegner hydrogen;

R<sup>5</sup> betegner C<sub>1-6</sub>-alkyl eller R<sup>4</sup> og R<sup>5</sup> tilsammen danner en 2-4 leddet alkylenkæde; og

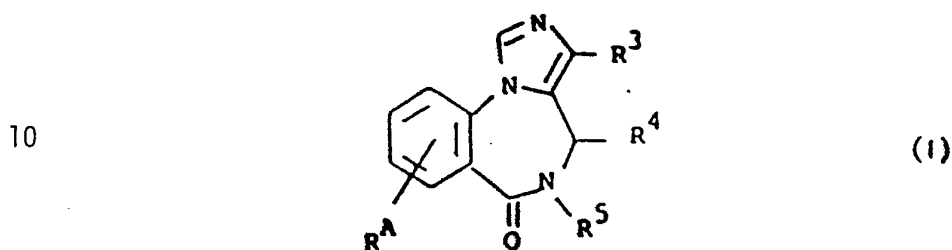
R<sup>A</sup> betegner C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkoxy eller C<sub>1-3</sub>-trifluoralkyl.

Disse forbindelser er egnede til brug i psykofarmaceutiske præparater som krampehæmmende midler, angstdæmpende midler, hypnotiske midler og nootropiske midler.

DK 157319 B

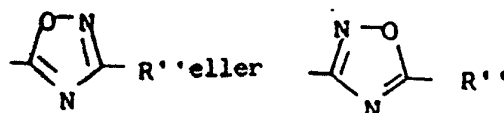
Opfindelsen angår hidtil ukendte oxadiazolyimidazobenzodia-  
zepinderivater, hvilke er nyttige i psykofarmaceutiske præparater som  
krampehæmmende midler, angsthæmmende midler, hypnotiske midler og  
nootropiske midler.

5 De hidtil ukendte forbindelser ifølge opfindelsen er oxadia-  
zolyimidazobenzodiazepinderivater med den almene formel I:



15 hvor  $R^3$  betyder

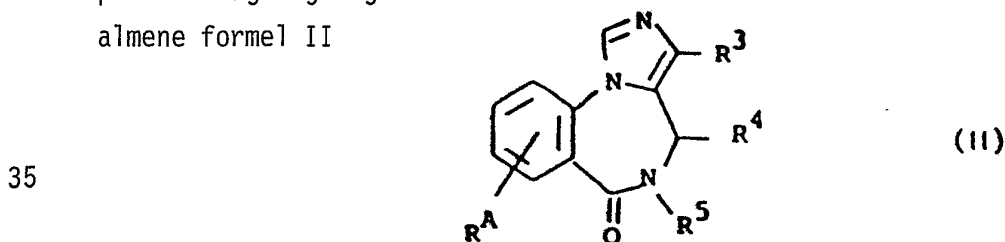
15



20 hvor  $R''$  betegner hydrogen,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -alkoxymethyl eller  
 $C_{3-6}$ -cycloalkyl, og hvor  
 $R^4$  betegner hydrogen og  
 $R^5$   $C_{1-6}$ -alkyl, eller hvor  $R^4$  og  $R^5$  tilsammen betegner en 2-4 leddet  
alkylenkæde; og  
25  $R^A$  betegner  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -alkoxy eller  $C_{1-3}$ -trifluoralkyl.

Europæisk patentansøgning nr. 109,921 omtaler forskellige  
oxadiazolylderivater af imidazobenzodiazepiner, som er i stand til at  
fortrænge flunitrazepam fra benzodiazepinreceptorer.

30 Europæisk patentansøgning nr. 150,040 omtaler også  
oxadiazolylderivater af imidazobenzodiazepiner. Skønt denne  
patentansøgnings generiske krav inkluderer forbindelser med den  
almene formel II



hvor  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  og  $R^A$  har de ovennævnte betydninger, indeholder

Europæisk patentansøgning nr. 150,040 ingen specifik omtale af forbindelser, hvor R<sup>A</sup> betegner alkoxy eller lavere alkyl.

Det har vist sig, at de hidtil ukendte forbindelser ifølge opfindelsen udviser en større in vivo affinitet over for benzodiazepinreceptorer end de nærmest beslægtede kendte forbindelser. Herudover udviser de en større antagonisme af pentazol-inducerede kramper, hvilket er prediktivt for en anxiolytisk aktivitet.

Det er velkendt (Squires, R.F. og Bræstrup, C., Nature (London) 266, (1977) 734), at specifikke steder i centralnervesystemet udviser en stor specifik affinitet for binding af 1,4- og 1,5-benzodiazepiner. Disse steder kaldes benzodiazepinreceptorer.

Den farmaceutiske virkning af forbindelserne ifølge opfindelsen kan illustreres ved at bestemme deres evne til at fortrænge radioaktivt mærket flunitrazepam og imidazobenzodiazepinen <sup>3</sup>H-R0 15-1788 fra sådanne benzodiazepinreceptorer.

Fortrængningsaktiviteten af forbindelserne ifølge opfindelsen er blevet fastslået ved at bestemme IC<sub>50</sub> og ED<sub>50</sub> værdierne. IC<sub>50</sub> værdien repræsenterer den koncentration (nM, 30°C), som forårsager en fortrængning af 50% af den specifikke binding af <sup>3</sup>H-R0 15-1788 fra benzodiazepinreceptorerne i prøver, der omfatter en samlet mængde på 1 ml.

Fortrængningsprøven foretages på følgende måde:

750 µl rottehjerne cortikalmembranhomogenat inkuberes med 100 µl 5 nM <sup>3</sup>H-ethyl-5,6-dihydro-8-fluor-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin-3-carboxylat i vand ved 30°C. 100 µl af en opløsning af prøveforbindelsen og 50 µl af Krebs puffer tilsættes. Efter inkubation stoppes bindingsreaktionen ved filtrering gennem Whatman GF/B glasfiber filtre efterfulgt af 2 x 5 ml vask med iskold puffer, og radioaktiviteten måles ved scintillationstælling. IC<sub>50</sub> bestemmes på basis af mindst 4 koncentrationer af prøveforbindelsen og ved log/probit analyse af resultaterne.

ED<sub>50</sub>-værdien repræsenterer den dosis (mg/kg) af en prøveforbindelse, hvormed den specifikke binding af flunitrazepam til benzodiazepinreceptorer i en levende hjerne reduceres til 50% af kontrolværdien.

Et sådant *in vivo* forsøg udføres på følgende måde:

Grupper af mus injiceres med prøveforbindelsen i forskellige doser og sædvanligvis subkutant. 15 minutter senere gives  $^3\text{H}$ -flunitrazepam intravenøst i musene og efter yderligere 20 minutter aflives musene, deres forhjernemembraner fjernes, og radioaktiviteten i disse forhjernemembraner måles ved scintillationstælling.  $\text{ED}_{50}$ -værdien bestemmes ud fra dosis-reponskurver. Resultaterne, der opnås ved at uderkaste nogle af forbindelserne ifølge opfindelsen ovennævnte prøver, vil fremgå af den efterfølgende tabel 1

10

TABEL 1

15

(I)

20

	$\text{R}^4$	$\text{R}^5$	$\text{R}^3$	<u>in vitro</u> $\text{IC}_{50}$ nM	<u>in vivo</u> $\text{ED}_{50}$ mg/kg
	H	$\text{CH}_3$		44.8	2.2
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$			30	0.4
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$			0.2	0.7
	H	$\text{CH}_3$		5.6	0.5

25

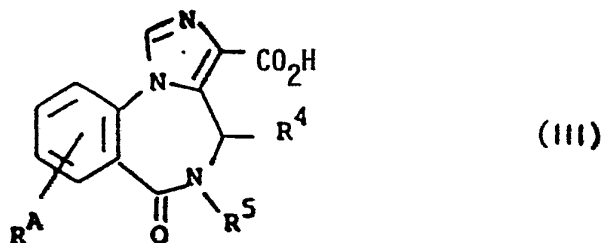
30

35

De omhandlede forbindelser kan fremstilles ved fremgangs-  
måder, der omfatter

a) en omsætning af et reaktivt derivat af en forbindelse med den  
almene formel III

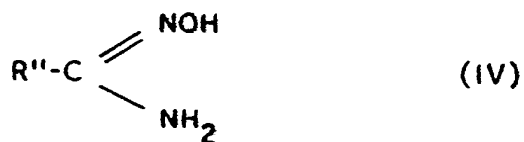
5



10

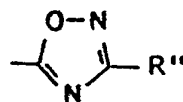
hvor  $R^4$ ,  $R^5$  og  $R^A$  har de ovennævnte betydninger, med en forbindelse  
med formel IV

15



hvor  $R''$  har den ovennævnte betydning, til dannelse af en for-  
bindelse med formel I, hvor  $R^3$  betegner

20

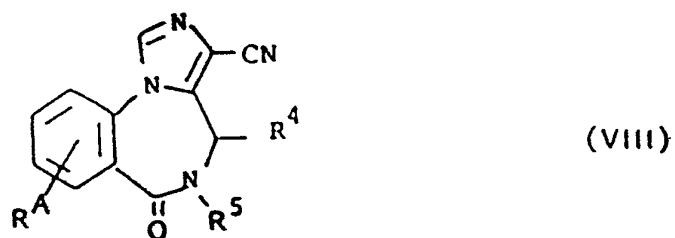


hvor  $R''$  har den ovennævnte betydning,

25

b) en omsætning af en forbindelse med den almene formel VIII

30

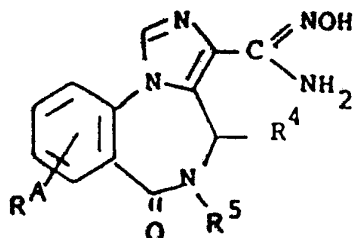


35

hvor  $R^A$ ,  $R^4$  og  $R^5$  har de ovennævnte betydninger, med  $\text{NH}_2\text{OH}$  til

dannelse af en forbindelse med den almene formel IX

5



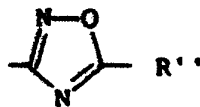
(IX)

10 hvor  $R^A$ ,  $R^4$  og  $R^5$  har de ovennævnte betydninger, og en omsætning af forbindelsen med den almene formel IX, med en forbindelse med den almene formel X



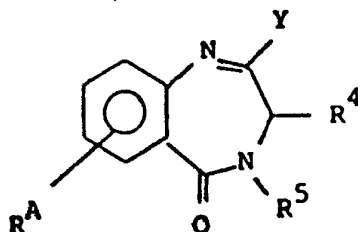
(X)

15 hvor  $R''$  har den ovennævnte betydning, til dannelse af en forbindelse med formel I, hvor  $R^3$  betegner



20 hvor  $R''$  har den ovennævnte betydning eller,  
c) en omsætning af en forbindelse med den almene formel XI

25



(XI)

30 hvor  $R^4$ ,  $R^5$  og  $R^A$  har de ovennævnte betydninger og Y betegner en udskiftelig gruppe (leaving group), med en forbindelse med formel XII



35 hvor  $R^3$  har den ovennævnte betydning, til dannelse af en forbindelse med formel I.

Udgangsmaterialerne til brug ved de nævnte fremgangsmåder kan

fremstilles ud fra kommercielt tilgængelige benzenderivater ved anvendelse af de i Europapatentansøgningerne nr. 109,921 og 27,214 og Synthesis, bind 10, s.681-2 beskrevne metoder.

5 Forbindelserne ifølge opfindelsen kan anvendes til formulering af farmaceutiske præparater f.eks. til oral og parenteral indgivelse hos pattedyr inklusive mennesker i overensstemmelse med sædvanlige galeniske farmaceutiske metoder.

10 Sædvanlige tilsætningsstoffer er sådanne farmaceutisk acceptable organiske eller uorganiske bærestoffer, der er egnede til parenteral eller enteral indgivelse, og som ikke på skadelig vis reagerer med de aktive forbindelser.

15 Eksempler på sådanne bærere er vand, saltopløsninger, alkoholer, polyethylenglycoller, polyhydroxy-ethoxyleret ricinusolie, gelatine, lactose, amylose, magnesiumstearat, talkum, kiselsyre, fedtsyremonoglycerider og fedtsyrediglycerider, pentaerythritol-fedtsyreeestere, hydroxymethylcellulose og polyvinylpyrrolidon.

20 De farmaceutiske præparater kan steriliseres, og om ønsket blandes med sådanne hjælpemidler som f.eks. smøremidler, konserveringsmidler, stabiliseringsmidler, befugtningsmidler, emulgeringsmidler, salte til påvirkning af osmotisk tryk, puffere og/eller farvestoffer og lignende, som ikke på skadelig måde reagerer med de aktive forbindelser.

25 Til parenteral anvendelse er injicerbare opløsninger eller suspensioner specielt egnede og fortrinsvis vandige opløsninger med den aktive forbindelse opløst i polyhydroxyleret ricinusolie .

Ampuller er hensigtsmæssige enhedsdoser.

30 Til oral anvendelse er tabletter, drageer eller kapsler, der indeholder talkum og/eller en kulhydratbærer eller binder eller lignende, specielt egnede, idet bæreren fortrinsvis er lactose og/eller majsstivelse og/eller kartoffelstivelse. En sirup, elixir eller lignende kan anvendes, hvor der kan bruges en sødet bærer.

I almindelighed anvendes forbindelserne ifølge opfindelsen i enhedsdosisform, idet en enhedsdosis omfatter 0,05-100 mg i en farmaceutisk acceptabel bærer.

35 Dosis af forbindelserne ifølge opfindelsen er 0,1-300 mg/dag, fortrinsvis 1-30 mg/dag, når de indgives til patienter, f.eks. mennesker, som lægemiddel.

En typisk tablet, som kan fremstilles ved sædvanlige tabletteringsmetoder, indeholder:

	Aktiv forbindelse	1,0 mg
	Lactosum	67,8 mg Ph.Eur.
5	Avicel <sup>®</sup>	31,4 mg
	Amberlite <sup>®</sup> IRP 88	1,0 mg
	Magnesiumstearas	0,25 mg Ph.Eur.

Fremstillingen af forbindelserne ifølge opfindelsen vil nu blive beskrevet nærmere med henvisning til de følgende eksempler:

10 EKSEMPEL 1

A. Isatoinsyreanhydrid

7,5 g 2-aminobenzoesyrehydrochlorid blandes med 10 ml diphosgen og blandingen omrøres i 150 ml dioxan i 40 minutter under tilbagesvaling. Den derved fremkomne blanding afkøles og filtreres.

15 Udbytte: 5,7 g af ovennævnte forbindelse.

De efterfølgende forbindelser syntetiseres på lignende måde ud fra de passende aminobenzosyrer:

6-methylisatoinsyreanhydrid,

6-methoxyisatoinsyreanhydrid og

20 6-trifluormethylisatoinsyreanhydrid,

5-methylisatoinsyreanhydrid,

5-methoxyisatoinsyreanhydrid og

5-trifluormethylisatoinsyreanhydrid.

25

B. 3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion

64,8 g isatoinsyresyreanhydrid blandes med 35,4 g sarcosin og den derved fremkomne blanding omrøres med 420 ml dimethylsulfoxid ved 100°C i 4 timer. Blandingens afkøles og hældes i 1,5 l vand.

30 Udfældningsproduktet vaskes med vand og tørres.

Udbytte: 57,1 g af ovennævnte forbindelse.

De efterfølgende forbindelser syntetiseres på lignende måde ud fra passende isatoinsyreanhydridderivater:

35 6-methoxy-3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion,

(S)-6-methyl-1,2,3,11a-tetrahydro-5H-pyrrol(2,1-c)(1,4)benzodiazepin-



5,11(10H)-dion ved omsætning med L-prolin,  
Smp. 207,6-209,9°C.

5 6-trifluormethyl-3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-  
dion,  
Smp. 223,7-225,9°C.

7-methyl-3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion,  
Smp. 260,0-260,6°C.

10 (S)-7-methyl-1,2,3,11a-tetrahydro-5H-pyrrol(2,1-c)(1,4)benzodiazepin-  
5,11(10H)-dion ved omsætning med L-prolin,  
Smp. 243,1-244,5°C.

15 6-methyl-3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion,  
Smp. 204,4-205,4°C.

(S)-6-methyl-1,10a-dihydro-azeto(2,1-c)(1,4)benzodiazepin-4,10(2H,  
9H)-dion ved omsætning med L-azetidin.

20 7-methoxy-3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion,  
Smp. 206°C

(S)-7-methoxy-1,2,3,11a-tetrahydro-5H-pyrrol(2,1-c)(1,4)benzodiazepin-  
25 5,11(10H)-dion ved omsætning med L-prolin,  
Smp. 216,8-217,6°C.

(S)-5-methyl-1,10a-dihydro-azeto(2,1-c)(1,4)benzodiazepin-4,10-(2H,9H)  
-dion ved omsætning med L-azetidin.

30 7-trifluormethyl-3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-  
dion.

9-methyl-3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion.

35

C. Ethyl 5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin-3-carboxylat

16,5 g 4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion og 11,7 g K-t-butoxid opløses i 100 ml tør dimethylformamid (DMF) og  
5 blandingen omrøres i 10 minutter. Derefter tilsættes 13,2 ml diethylchlorfosfat og den derved fremkomne blanding nedkøles til -20°C og omrøres i 10 minutter.

En blanding af 10,8 g K-t-butoxid og 10,5 ml ethylisocyanoacetat i 30 ml tør DMF tilsættes den ovennævnte blanding  
10 ved -10 til -20°C, og den derved fremkomne blanding omrøres i 1 time ved stuetemperatur, hvorefter den hældes i 300 ml vand med 8,7 ml eddikesyre. Blandingen ekstraheres to gange med 150 ml methylchlorid. Den organiske fase tørres og indampes. Den derved fremkomne indampningsrest krystalliseres, hvorved der dannes 10 g af ovennævnte  
15 forbindelse i form af krystaller.

På samme måde syntetiseres de efterfølgende forbindelser ud fra passende benzodiazepindioner:

20 Ethyl 5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-7-methoxy-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)-benzodiazepin-3-carboxylat.

Ethyl (S)-8-methyl-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo(1,5-a)-pyrrol(2,1-c)(1,4)benzodiazepin-1-carboxylat,

Smp. 150,4-150,5°C.

25

Ethyl 5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-7-methoxy-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)-benzodiazepin-3-carboxylat i form af en olie.

30 Ethyl 8-methyl-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)-benzodiazepin-3-carboxylat,

Smp. 195,5-195,8°C.

Ethyl (S)-7-methyl-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo(1,5-a)-pyrrol(2,1-c)(1,4)benzodiazepin-1-carboxylat,

35

Smp. 271,0-271,7°C.

Ethyl 7-methyl-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)-

benzodiazepin-3-carboxylat,

Smp. 147,7-148,1°C.

Ethyl (S)-7-methyl-10,11,12,12a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo(1,5-a)-

5 azeto(2,1-c)(1,4)benzodiazepin-1-carboxylat,

Smp. 257,6-259,1°C.

Ethyl 8-methoxy-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)-  
benzodiazepin-3-carboxylat,

10 Smp. 228,1°C.

Ethyl (S)-7-methoxy-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo(1,5-a)  
pyrrol(2,1-c)(1,4)benzodiazepin-1-carboxylat,

Smp. 196,6-197,1°C.

15

Ethyl (S)-8-methyl-10,11,12,12a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo(1,5-a)-  
azeto(2,1-c)(1,4)benzodiazepin-1-carboxylat,

Smp. 166,0°C

20 Ethyl 7-methoxy-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)-  
benzodiazepin-3-carboxylat i form af en olie.

Ethyl 10-methyl-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)-  
benzodiazepin-3-carboxylat,

25 Smp. 196,3-196,9°C.

#### D. Methoxyacetamidoxim

2,3 g natrium i 33 ml tør methanol blandes med 6,65 g  
hydroxylaminhydrochlorid i 66 ml tør methanol. 7,8 g  
30 methoxyacetoniitril tilsættes dråbevis til filtratet. Blandingen får  
lov at henstå i 48 timer. Blandingen afkøles derefter til 4°C.  
Filtrering og inddampning giver 8,7 g af ovennævnte forbindelse.

På lignende måde syntetiseres de følgende forbindelser ud fra  
passende nitriler:

35

Propionamidoxim,

Iso-propylcarboxamidoxim,

Acetamidoxim,  
Valeroamidoxim,  
Cyclopropylcarboxamidoxim

5 E. 3-(5-(3-methoxymethyl-1,2,4-oxadiazol)-yl)-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin

240 mg natrium opløses i 12 ml tør ethanol sammen med 4 g af en molekylsi (4Å). 2,2 g methoxyacetamidoxim og 1 g ethyl 5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)-benzodiazepin-3-carboxylat i 5 ml tør ethanol tilsættes. Blandingen tilbagesvales i 15 timer og inddampes derefter. Inddampningsresten omkrystaliseres fra vand, hvorved der opnås et udbytte på 0,6 g af ovennævnte forbindelse.

Smp. 193,8-194,1°C.

15 På lignende måde syntetiseres de følgende forbindelser ud fra passende carboxylater:

3-(5-(3-ethyl-1,2,4-oxadiazol)-yl)-8-trifluormethyl-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin.

20 Smp. 172-175°C.

3-(5-(3-ethyl-1,2,4-oxadiazol)-yl)-8-methyl-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin.

Smp. 195,4-195,7°C.

25

(S)-1-(5-(3-ethyl-1,2,4-oxadiazol)-yl)-7-methyl-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo(1,5-a)pyrrol(2,1-c)(1,4)benzodiazepin.

Smp. 270°C.

30 3-(5-(3-methoxymethyl-1,2,4-oxadiazol)-yl)-8-methyl-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin.

Smp- 215,3-216,1°C.

35 (S)-1-(5-(3-ethyl-1,2,4-oxadiazol)-yl)-8-methyl-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo(1,5-a)pyrrol(2,1-c)(1,4)benzodiazepin.

Smp. 170,3-170,5°C.

- 3-(5-(3-ethyl-1,2,4-oxadiazol)-yl)-7-methyl-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin.  
Smp. 164,1°C.
- 5 (S)-1-(5-(3-ethyl-1,2,4-oxadiazol)-yl)-7-methyl-10,11,12,12a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo(1,5-a)azeto(2,1-c)(1,4)benzodiazepin.  
Smp. 210,1-212,4°C.
- 10 (S)-1-(5-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol)-yl)-7-methyl-10,11,12,12a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo(1,5-a)azeto(2,1-c)(1,4)benzodiazepin.  
Smp. 193,4-195,4°C.
- 15 3-(5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol)-yl)-8-methoxy-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin.  
Smp. 222-222,3°C.
- 20 3-(5-(3-ethyl-1,2,4-oxadiazol)-yl)-8-methoxy-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin.  
Smp. 209,3-210,4°C.
- (S)-1-(5-(3-ethyl-1,2,4-oxadiazol)-yl)-7-methoxy-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo(1,5-a)pyrrol(2,1-c)(1,4)benzodiazepin.  
Smp. 237-238°C.
- 25 (S)-1-(5-(3-ethyl-1,2,4-oxadiazol)-yl)-8-methyl-10,11,12,12a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo(1,5-a)azeto(2,1-c)(1,4)benzodiazepin.  
Smp. 204,4-204,6°C.
- 30 3-(5-(3-ethyl-1,2,4-oxadiazol)-yl)-7-methoxy-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin.  
Smp. 211,3-213,0°C.
- 35 3-(5-(3-ethyl-1,2,4-oxadiazol)-yl)-10-methyl-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin.  
Smp. 162,6-163,3°C-

(S)-1-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-8-methyl-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo(1,5-a)pyrrol(2,1-c)(1,4)benzodiazepin.

Smp. 171,1-171,2°C.

5 3-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-7-methoxy-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin.

Smp. 161,3°C.

10 3-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-7-methyl-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin.

Smp. 152,5-153,1°C.

3-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-7-methyl-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin.

15 Smp. 173,2-175,9°C.

(S)-1-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-8-methyl-10,11,12,12a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo(1,5-a)azeto(2,1-c)(1,4)benzodiazepin.

Smp. 173,1-174,5°C.

20

#### EKSEMPEL 2

A. 3-carbamoyl-8-methyl-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin

25 En blanding af 3,5 g imidazol og 0,95 ml thionylchlorid omrøres i 15 minutter i 35 ml tetrahydrofuran. Blandingen filtreres og filtratet sættes til 1,7 g 8-methyl-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin-3-carboxylsyre i 4 ml DMF. Denne blanding omrøres i 2 timer ved stuetemperatur og blandingen tilføres NH<sub>3</sub> gas i 15 minutter. Den derved opnåede blanding reduceres til 15 ml og 100 ml vand tilsættes. Udfældningsproduktet vaskes med vand.

30

Udbytte: 1,6 g Smp. 290-294°C.

B. 3-cyano-8-methyl-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin

35 0,4 ml Br<sub>2</sub> i 10 ml methylenchlorid sættes til en opløsning af triphenylphosphin i 40 ml methylenchlorid ved 0°C. Produktet fremstillet som beskrevet under A sættes til den derved opnåede blanding sammen med 3,3 ml triethylamin. Blandingen omrøres ved

stuetemperatur i 30 minutter. Derefter tilsættes 100 ml vand. Den organiske fase reduceres til 20 ml ved reduceret tryk og 1,2 g af ovennævnte forbindelse udfældes ved tilsætning af 50 ml ether.

Smp. 252-252,3°C.

5

C. 8-methyl-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)-benzodiazepin-3-carboxamidoxim

1,2 g af produktet fremstillet som beskrevet under B, 600 mg hydroxylaminhydrochlorid og 600 mg kaliumkarbonat omrøres i 50 ml 96% ethanol og 2 ml vand ved 50°C i 4 timer. Derefter tilsættes yderligere 300 ml hydroxylaminhydrochlorid og blandingen omrøres i 1 time. Blandingens reduceres derefter ved reduceret tryk til 20 ml og 50 ml vand tilsættes, hvorefter 1,2 g af ovennævnte forbindelse udfældes.

15 Smp. 227-229°C.

D. 3-(5-ethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-8-methyl-5,6-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin

En blanding af 450 mg af produktet fremstillet som beskrevet under C og 15 ml propionanhydrid omrøres ved 100°C i 10 minutter. Derefter tilsættes 25 ml tør ethanol, 3 g af en molekylsi (3Å) og 50 mg natrium og den derved fremkomne blanding tilbagesvales i 4 timer. Blandingens filtreres derefter og filtratet reduceres til 10 ml. Derefter tilsættes 70 ml vand, som får den ovennævnte forbindelse til at udfældes. Udfældningsproduktet vaskes med vand og petroleumether.

Udbytte 150 mg. Smp. 174,6-176,4°C.

På samme måde syntetiseres følgende forbindelse ved omsætning med eddikesyreanhydrid:

30 3-(3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol)-yl)-8-methyl-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin.

Smp. 276°C.

EKSEMPEL 3

35 A. 3-cyclopropyl-5-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol

a. 3-cyclopropyl-5-formylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol.

En opløsning af ethylformylaminomethylcarboxylat (150 mmol)

og cyclopropylcarboxamidoxim (100 mmol) i 100% EtOH (100 ml) tilsættes Na (200 mg) og en knust molekylsi (4Å) (10 g). Den derved opnåede blanding omrøres og opvarmes til tilbagesvaling i 8 timer. Blandingen afkøles til stuetemperatur, filtreres gennem filter og  
 5 filtratet indampes i vakuum. Den olieagtige inddampningsrest deles i en  $\text{CHCl}_3$ -fase, som tørres med  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  og inddampes.

b. 3-cyclopropyl-5-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol

En omrørt blanding af 3-cyclopropyl-5-formylaminomethyl-  
 10 1,2,4-oxadiazol (60 mmol) og triethylamin (176 mmol) i  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) tilsættes dråbevis  $\text{POCl}_3$  (60 mmol) ved  $0^\circ\text{C}$ . Blandingen henstår derefter i 30 minutter med omrøring ved  $0^\circ\text{C}$ , hvorefter en opløsning af  $\text{NaCO}_3$  (60 mmol) i  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) tilsættes. Blandingen opvarmes til stuetemperatur, hvorefter den organiske fase fraskilles,  
 15 tørres og inddampes i vakuum. Inddampningsresten behandles med ether, dekanteres, og opløsningen inddampes til dannelse af ovennævnte forbindelse i form af en olie.

Olien bruges uden yderligere rensning.

IR:  $\text{cm}^{-1}$ : 2160.

20

3-ethyl-5-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol fremstilles ud fra 3-ethyl-5-formylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol på lignende måde.

IR:  $\text{cm}^{-1}$ : 2170.

25 B. 5-cyclopropyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol

a. Formylaminomethyl-carboxamidoxim

0,55 mol nyudskilt hydroxylamin opløst i 370 ml methanol sættes til 53,6 g (0,638 mol) N-formylaminoacetonitril. Et isbad bruges til at holde temperaturen under  $20^\circ\text{C}$  under tilsætningen.  
 30 Opløsningen får lov til at henstå natten over ved stuetemperatur, hvorefter den inddampes til dannelse af ovennævnte forbindelse i form af blege krystaller.

Dekomposition:  $104-110^\circ\text{C}$ .

35 b. 3-Formylaminomethyl-5-ethyl-1,2,4-oxadiazol

En blanding af 70 ml ethylpropionat, 20 g formylaminomethylcarboxamidoxim, 1 g natrium og 30 g af en knust



molekylsi (4Å) tilbagesvales i 300 ml abs. EtOH i 5 timer. Reaktionsblandingen filtreres og filtratet inddampes. Den olieagtige indampningsrest opslømmes i 300 ml  $\text{CHCl}_3$ , filtreres, og filtratet inddampes til dannelse af ovennævnte forbindelse i form af en olie.

5           HNMR (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,4 (3H, t,  $J=8$  Hz), 2,9 (2H, q,  $J =$  Hz), 4,55 (2H,s), 7,8 (1H, bred NH), 8,25 (1H,s).

På lignende måde syntetiseres de følgende forbindelser ud fra passende ethylestere:

3-formylaminomethyl-5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol.

10          H-NMR (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,2 (4H,m) 2,8 (1H,m), 4,5 (2H, d,  $J=6$ Hz), 7,8 (1H, bred NH), 8,2 (1H, s).

3-formylaminomethyl-5-methyl-1,2,4-oxadiazol.

H-NMR (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,6 (3H, s), 4,6 (2H, d,  $J=3$  Hz), 7,4 (1H, bred NH), 8,25 (1H, s).

15          3-formylaminoethyl-5-methoxymethyl-1,2,4-oxadiazol.

H-NMR (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3,5 (3H, s), 4,7 (4H, s+d,  $J=6$  Hz), 7,8 (1H, bred NH), 8,25 (1H, s).

c.          5-cyclopropyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol

20          En omrørt opløsning af 5-cyclopropyl-3-formylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol (60 mmol) og triethylamin (176 mmol) i  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) sættes dråbevis til  $\text{POCl}_3$  (60 mmol) ved 0°C. Blandingen får lov til at henstå i 30 minutter med omrøring ved 0°C, hvorefter en opløsning af  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (60 mmol) i  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) tilsættes. Blandingen opvarmes til stuetemperatur, hvorefter den organiske fase fraskilles, tørres og inddampes i vakuum. Indampningsresten behandles med ether, dekanteres og opløsningen inddampes til dannelse af ovennævnte forbindelse i form af en olie.

Olien bruges uden yderligere rensning.

30          IR:  $\text{cm}^{-1}$ : 2160.

5-ethyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol, 5-methyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol og 5-methoxymethyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-oxadiazol fremstilles på lignende måde. Alle forbindelserne er olier og kendetegnes ved deres IR strækbånd ved  $2160 \text{ cm}^{-1}$ .

35

C. 3-(5-ethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-7-trifluormethyl-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin

3,4-dihydro-4-methyl-6-trifluormethyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5  
(1H)dion (2 mmol) opløses i 15 ml tør dimethylformamid (DMF) og  
5 tilsættes 2,5 mmol K-t-butylat. Opløsningen afkøles under N<sub>2</sub> til  
20°C, hvorefter 2,6 mmol chlordiethylphosphat tilsættes.

Reaktionsblandingen holdes under N<sub>2</sub> ved omrøring ved -20°C og  
tilsættes en -30°C kold opløsning af 5-ethyl-3-isocyanomethyl-1,2,4-  
oxadiazol (2,7 mmol), som er fremstillet som ovenfor beskrevet, og  
10 K-t-butylat 2,6 mmol i 15 ml tør DMF.

Den derved fremkomne blanding får lov at opvarme til  
stuetemperatur, hvorefter den inddampes til tørhed i vakuum. Den  
olieagtige inddampningsrest behandles med H<sub>2</sub>O/ether. Den organiske  
fase inddampes til tørhed in vacuo og inddampningsresten  
15 udkrystalliseres fra diethylether til dannelse af 50 mg af ovennævnte  
forbindelse.

Smp. 230,4-231,3°C.

3-(3-ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-7-methyl-5,6-dihydro-5-  
methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin, smp. 164°C, frem-  
20 stilles på samme måde af 6-methyl-3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-ben-  
zodiazepin-2,5(1H)-dion ved omsætning med 3-ethyl-5-isocyanomethyl-  
1,2,4-oxadiazol fremstillet som ovenfor beskrevet.

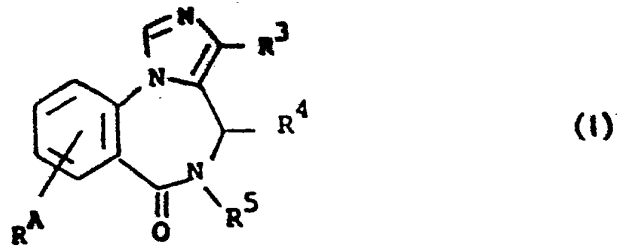
25

30

35

KRAV

1. Oxadiazolylimidazobenzodiazepinderivater, kendetegnet ved, at de har den almene formel I



10 hvor  $R^3$  betyder



hvor  $R''$  betegner hydrogen,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -alkoxymethyl eller  $C_{3-6}$ -cycloalkyl, og hvor

$R^4$  betegner hydrogen og

20  $R^5$   $C_{1-6}$ -alkyl, eller hvor  $R^4$  og  $R^5$  tilsammen betegner en 2-4 leddet alkylenkæde; og

$R^A$  betegner  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -alkoxy eller  $C_{1-3}$ -trifluoralkyl.

25 2. Oxadiazolylimidazobenzodiazepinderivat ifølge krav 1 kendetegnet ved at det er (S)-1-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-8-methyl-10,11,12,12a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo(1,5-a)azeto(2,1-c)(1,4)benzodiazepin.

30 3. Oxadiazolylimidazobenzodiazepinderivat ifølge krav 1 kendetegnet ved at det er 3-(5-ethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-7-trifluormethyl-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin.