

SYNTHESES DANS LA SERIE DES 4H-IMIDAZO [1,2-a] - BENZODIAZEPINES-1,4

J.P. Maffrand, G. Ferrand et F. Eloy\*

Castaigne S.A., Centre d'Etudes pour l'Industrie Pharmaceutique  
195, route d'Espagne - 31023 Toulouse - France

(Received in France 18 July 1973; received in UK for publication 23 July 1973)

Nous avons montré que la condensation de la propargylamine sur des dérivés imidés produisait des méthyl-5 imidazoles, par cyclisation des N-propargyl amidines intermédiaires <sup>(1)</sup>. L'application de cette réaction à des composés dans lesquels la fonction imide fait partie d'un cycle a conduit à des imidazoles condensés. Parmi ceux-ci, les imidazo [1,2-a] [benzodiazépines-1,4] ont été synthétisés au départ d'imides intermédiaires appartenant à la classe des benzodiazépines-1,4 <sup>(2,3,4)</sup>. C'est un brevet récent de Hester et Hanze <sup>(5)</sup> qui nous incite à publier les résultats préliminaires de nos travaux réalisés dans le même domaine.

La chloro-8 méthyl-1 phényl-6 4H-imidazo [1,2-a] [benzodiazépine-1,4] 6 (F 190-192°, Rdt 35 %) a été obtenue en condensant la propargylamine avec l'une ou l'autre des benzodiazépines 1, 2 <sup>(3)</sup> ou 3 <sup>(4)</sup> dans le butanol bouillant et en présence d'acide p-toluène sulfonique. La propargylamidine intermédiaire 4 (F 220°, Rdt 78 %) peut être isolée en effectuant la réaction dans le toluène à partir de l'imido-thioester 2 ou de l'imido-ester 3. En traitant l' amino-2 benzodiazépine-1,4 N-oxyde-4 8 <sup>(2)</sup> par la propargylamine dans le diméthylsulfoxyde en présence d'acide p-toluène sulfonique,

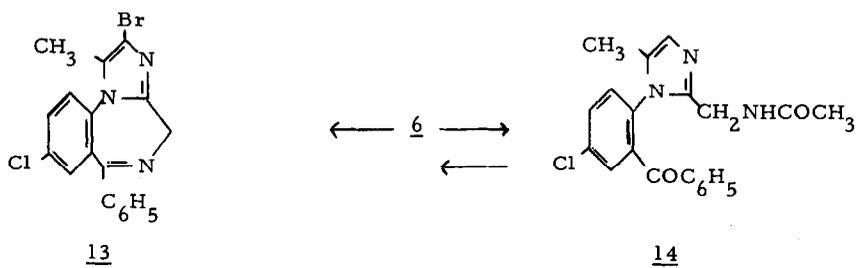
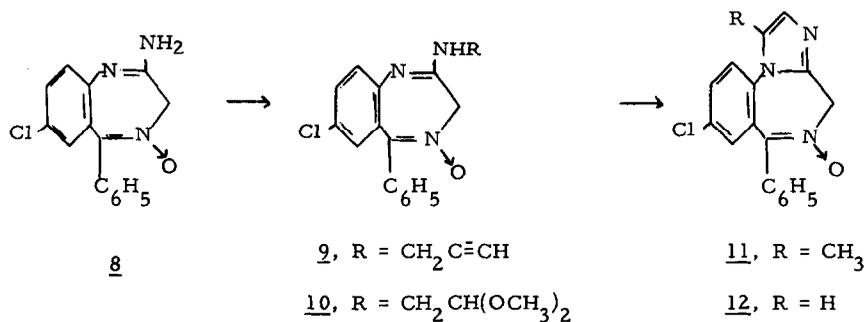
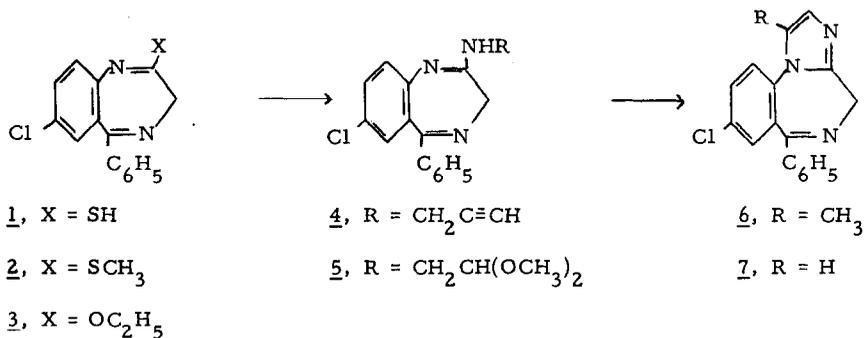
on obtient la propargylamidine N-oxyde 9 (F 222°, Rdt 70 %) qui se cyclise en imidazobenzodiazépine N-oxyde 11 (F 225°, Rdt 20 %) par chauffage dans l'acide sulfurique concentré.

Quelques propriétés chimiques des imidazobenzodiazépines ont été étudiées. Le dérivé bromé 13 (F 194°, Rdt 54 %) a été obtenu en traitant 6 par le brome dans le chloroforme. Par action de l'acide sulfurique à 95 % et de l'anhydride acétique, le composé 6 est hydrolysé au niveau de la fonction imine du cycle de la diazépine en formant l'aminométhyl imidazole N-acétylé 14 (F 155°, Rdt 65 %). L'hydrolyse subséquente de la fonction amide de 19 par l'acide chlorhydrique ou la soude diluée provoque le retour immédiat à la diazépine 6, par déshydratation cyclisante.

En vue d'obtenir des imidazobenzodiazépines dépourvues du groupement méthyle en position 1, la propargylamine a été remplacée par le diméthylacétal de l'amino acétaldéhyde. Par condensation sur la thione 1 et sur l'amidine 8, on obtient les aminobenzodiazépines 5 (F 162°, Rdt 56 %) et 10 (F 194°, Rdt 76 %) qui, par l'action des acides acétique, sulfurique ou polyphosphorique se cyclisent respectivement en imidazobenzodiazépines 7 (F 138°, Rdt 30 %) et 12 (F 264°, Rdt 41 %).

Le mode d'obtention des imidazobenzodiazépines 7 et 12 décrit ici comprend moins d'étapes et donne de meilleurs rendements que la méthode de Hester et Hanze<sup>(5)</sup> qui utilise la réduction par le chlorure de tris (triphénylphosphine) rhodium des formyl-1 imidazobenzodiazépines.

Un mémoire détaillé sur la synthèse et les activités de ces produits sera publié ultérieurement dans la revue Chimie Thérapeutique.



Références

- (1) J.P. Maffrand, A. Deryckere et F. Eloy - Chimie Thérapeutique (sous presse)
- (2) L.H. Sternbach et E. Reeder - J. Org. Chem., 26, 1111, (1961)
- (3) G.A. Archer et L.H. Sternbach - J. Org. Chem., 28, 231, (1964)
- (4) Takeda Chem. Ind. Ltd, Osaka Japan - Brevet Allemand 2114441 (14 oct. 1971)  
Chem. Abstr. 76, 34321 q
- (5) J.B. Hester et A.R. Hanze - Brevet Allemand 2237592 (février 1973)  
Chem. Abstr. 78, 136353 k