



Patent dodatkowy
do patentu _____

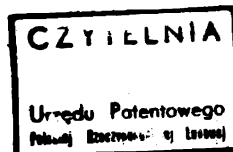
Zgłoszono: 12.12.78 (P. 211668)

Pierwszeństwo: 14.12.77 dla zastrz. 1-4
Austria
21.11.78 dla zastrz. 5-7
Austria

Zgłoszenie ogłoszono: 30.07.79

Opis patentowy opublikowano: 10.05.1983

Int. Cl.⁸ C07D 243/26



Twórca wynalazku: Ludwig Schlager

Uprawniony z patentu: Gerot Pharmazeutika Gesellschaft m.b.H.,
Wiedeń (Austria)

Sposób wytwarzania nowych 3-dwu-n-propyloacetoksybenzodiazepinonów-2

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 3-dwu-n-propyloacetoksybenzodiazepinonów-2, wykazujących cenne właściwości farmakologiczne.

Te nowe substancje czynne są objęte ogólnym wzorem 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, alkoksyalkilową, acyloksyalkilową, dwualkiloaminoalkilową lub N,N-dwualkilo-karbamoiloalkilową, a R_2 oraz R_3 mogą oznaczać atomy wodoru, chlorowca, grupy trójfluorometylowe lub nitrowe, pod warunkiem, że przynajmniej jeden z symboli R_1 i R_2 ma inne znaczenie niż atom wodoru, gdy R_3 stanowi atom chloru w położeniu-7.

Korzystnymi są takie nowe substancje, jak 7-chloro-3-dwupropyloacetoksy-5-/2'-fluorofenylo/-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodiazepinon-2, 7-chloro-3-dwupropyloacetoksy-5-/2'-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodiazepinon-2 i 1-metylo-7-chloro-3-dwupropyloacetoksy-5-fenylo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodiazepinon-2.

Spśród estrów kwasu walproinowego o wzorze odpowiadającym ogólnemu wzorowi 1 opisano dotychczas w literaturze tylko jedną pochodną: związek, w którym $R_1 = R_2 =$ atom wodoru, a $R_3 =$ atom chloru w położeniu-7, otrzymuje się według danych z Chim.Ther. 3, 430 (1968) działając chlorkiem kwasu dwupropylooctowego na ochłodzoną zawiesinę 7-chloro-3-hydroksy-5-fenylo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodiazepinonu-2 (Oxaze-

2

pam'u) w pirydynie. Ten Oxazepam-ester kwasu walproinowego został zbadany farmakologicznie przez F. de Marchi i M.V. Torrielli (we wskazanym czasopiśmie) pod względem działania przeciwdrgawkowego w porównaniu z Metrazol'em (Pentetrazol'em). Przy śródtrzewnym podawaniu oznaczyli ci włoscy autorzy dla kwasu walproinowego dawkę skuteczną w 50% przypadku $DE_{50} = 163$ mg/kg, a dla odpowiedniego Oxazepam-estru $DE_{50} = 360$ mg/kg.

Ester ten musiałby zatem w celu uzyskania takiego samego działania być dawkowany w podwójnie większej ilości niż kwas walproinowy, którego dawka pojedyncza w lekarstwach równa około 300 mg jest już i tak stosunkowo wysoka. To niekorzystne stwierdzenie doprowadziło jak się zdaje do tego, że żadna z grup badaczy nie zajmowała się już innymi estrami kwasu walproinowego z 3-hydroksybenzodiazepinonami-2.

Stwierdzono nieoczekiwanie, że niektóre estry kwasu walproinowego o ogólnym wzorze 1 podczas podawania w metrazolowym teście ponad 100-krotnie przewyższają kwas walproinowy a przeciwdrgawkowe działanie tych estrów utrzymuje się szczególnie długo (porównaj podaną niżej tablicę 1).

Ponadto w przypadku estrów wytworzonych sposobem według wynalazku można ze względu na składnik benzodiazepinowy rozpoznać korzystnie zmodyfikowany profil działania.

Tablica 1

Przeciw- drgawkowa substancja badana	Test metrazolowy: DE ₅₀ w mg/kg			
	wartości — (Gerot) (myszy, doustnie)	wartości — (N.I.H.) (myszy, podskórne)		
Ester o ogólnym wzorze 1 z przykładu:	Czas trwania próby w godzinach:			
	0,5	2	6	4
I	2,97	~1,0	<1,0	1,1
II	2,21	<1,0	~2,0	2,35
kwas wal- proinowy	350	487	—	—

Jak wynika z tablicy 1, ester otrzymany według przykładu I działa w teście metrazolowym po upływie 2 godzin 487 razy silniej niż kwas walproinowy. Przy tym wartości Gerot otrzymane podczas podawania doustnego dobrze zgadzają się z wartościami-N.I.H. oznaczonymi podczas wstrzykiwania podskórnego. Te ostatnie wartości określono w ramach „Anticonvulsant Screening Project” w instytucie National Institute of Health (Narodowy Instytut Zdrowia), Bethesda, St. Zjedn. Ameryki.

Nowe rozkurczowo czynne leki zawierają przeto jako substancję czynną wytworzone sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1. Szczególnie odpowiednie są leki rozkurczowe, które jako substancję czynną zawierają 7-chloro-3-dwupropyloacetoksy-5-/2'-fluorofenylo/-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodiazepinon-2, 7-chloro-3-dwupropyloacetoksy-5-/2'-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodiazepinon-2 lub 1-metylo-7-chloro-3-dwupropyloacetoksy-5-fenylo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodiazepinon-2.

Ostra toksyczność związków wytworzonych sposobem według wynalazku jest nadzwyczaj niska; i tak np. dla związków otrzymanych według przykładu I wartość LD₅₀ jest wyższa niż 5000 mg/kg (myszy, doustnie).

Sposób wytwarzania nowych związków o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają znaczenie podane przy omawianiu tego wzoru, polega według wynalazku na tym, że 3-hydroksy-1,4-benzodiazepinę o ogólnym wzorze 2, w którym R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, korzystnie w środowisku rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalnikowej poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym X oznacza rodnik dający się odszczepiać z utworzeniem HX, taki jak atom chlorowca, grupa OH lub grupa dwu-n-propyloacetoksylova i reakcję tę przeprowadza się korzystnie w obecności jednego lub kilku środków wiążących HX. Jako środek wiążący można stosować trzeciorzędową zasadę azotową lub suchy jonit.

Substraty o ogólnym wzorze 2 są dostępne w znany sposób [np. według austriackiego opisu patentowego nr 309436 lub według Arzheim.—Forsch. 25, 720 (1975)].

Nowe pochodne o ogólnym wzorze 2 są łatwe do uzyskania tymi znanymi sposobami i tak np. pochodną zawierającą grupę N,N-dwuetylokarbamolometylową jako R₁, atom wodoru jako R₂ i atom chloru w położeniu-7 jako R₃ otrzymuje się na drodze reakcji Oxazepam'u z wodorkiem sodowym a następnie z dwuetyloamidem kwasu chlorooctowego w 1,2-dwumetoksyetanie. Produkt reakcji tworzy z metanolu bezbarwne kryształy, które w temperaturze 215°C wykazują przemianę kryształów i rozkładają się w temperaturze 223—233°C.

Dalsze nowe związki o wzorze 2 zestawiono w podanej niżej tablicy 2.

Tablica 2

Nowe związki o wzorze 2:			
R ₁	R ₂	R ₃	temperatura topnienia °C
CH ₃ CH ₂ O-COCH ₃	H	7-Cl	161 — 163
CH ₃ CH ₂ O-COCH ₃	2'-Cl	7-Cl	189 — 191
CH ₃ CH ₂ O-COCH ₃	2'-F	7-Cl	173 — 178

Składniki reakcji o ogólnym wzorze 3 wytwarza się sposobami znanymi z literatury fachowej.

W celu syntezy 3-acyloksybenzodiazepinonów-2 znanych jest już kilka sposobów: zwłaszcza przegrupowanie Polonovsky'ego 4-tlenków benzodiazepinonów-2 za pomocą środków acylujących (austriacki opis patentowy nr 242706, ogłoszeniowy opis patentowy Republiki Federalnej Niemiec DE-OS nr 2237211), nadto podobna reakcja N-tlenków o otwartym łańcuchu z bezwodnikami kwasowymi (austriacki opis patentowy nr 256113) albo reakcja 3-chlorowcobenzodiazepinonów-2 ze składnikami acyloksylowymi (austriackie opisy patentowe nr nr 266146 i 267531).

Chociaż dostępne na drodze tych sposobów 3-acyloksybenzodiazepinony-2 wykazują działanie farmakologiczne, to jak wynika z austriackiego opisu patentowego nr 256113, służą te 3-acyloksypochodne korzystnie jako produkt przejściowy do uzyskiwania stosowanych terapeutycznie związków 3-hydroksylowych.

Jest przeto zrozumiałym, że odwrotna droga postępowania, mianowicie synteza 3-acyloksybenzodiazepinonów-2 ze związków 3-hydroksylowych raczej nie bywa praktykowana. O ile takie 3-acyloksypochodne pojawiają się w ogóle w rejestrach leków, to chodzi jednak tylko o bursztyniany i piwaliniany, które są czynne jako środki uspokajające i ataraktiki.

Wytwarzanie nowych estrów o ogólnym wzorze 1 może zatem następować albo analogicznie do znanego sposobu drogą reakcji związku o ogólnym wzorze 2 z chlorkiem kwasu dwupropylooctowego

w pirydynie albo korzystnie, np. z bezwodnikiem dwupropylooctowym w aprotowym rozpuszczalniku w obecności trzeciorzędowej aminy. Ponadto do wytwarzania estrów można stosować inne rozpowszechnione warianty postępowania, jeżeli one nie (w przypadku związków z $R_1 = H$) wymagają ogrzewania w środowisku kwaśnym, gdyż w tych warunkach zgodnie z doświadczeniem pierścien diazypinowy o wzorze 2 (z $R_1 = H$) zacieśnia się do postaci pierścienia chinazolinowego [J.Org. Chem. 29, 506-507 (1964)].

Dalszy wariant wytwarzania nowych związków o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają znaczenie podane przy omawianiu tego wzoru, polega według wynalazku na tym, że 4-tlenek benzodiazepinonu-2 o ogólnym wzorze 2a, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, korzystnie w środowisku rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalnikowej i ewentualnie w obecności trzeciorzędowej aminy poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 3, którym X oznacza atom chlorowca lub grupę dwu-n-propyloacetoksylową.

Substraty o ogólnym wzorze 2a są dostępne w znany sposób [np. według austriackich opisów patentowych nr nr 308753 i 223620; J.Org.Chem. 27, 562 (1962), Arzheim.—Forsch. 25, 720 (1975); i według ogłoszeniowego opisu patentowego Republiki Federalnej Niemiec nr 2237211]. Nowe pochodne o ogólnym wzorze 2a są według tych znanych sposobów łatwe do uzyskania.

Składniki reakcji o ogólnym wzorze 3 wytwarza się sposobami znanymi z literatury fachowej.

Wytwarzanie nowych estrów o ogólnym wzorze 1 może zatem analogicznie do znanego sposobu tak zwanego przegrupowania Polonovsky'ego następować na drodze reakcji związku o ogólnym wzorze 2a, np. chlorkiem kwasu dwupropylooctowego lub bezwodnikiem dwupropylooctowym w obojętnym rozpuszczalniku i ewentualnie w obecności trzeciorzędowej aminy.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu. W przykładach temperaturę podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Zawiesinę 13,4 g 7-chloro-3-hydroksy-5-/2'-fluorofenylo/-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodiazepinonu-2 (o temperaturze topnienia 195—198°) w 35 ml absolutnej pirydyny, wykluczając dostęp wilgoci i mieszając zadaje się w temperaturze 0° kroplami 7,3 g chlorku kwasu dwupropylooctowego. Całość miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny w temperaturze 0° i w ciągu 5 godzin w temperaturze pokojowej i mieszaninę pozostawia się w ciągu nocy. Przez wlanie całości do wody z lodem powstający olej oddziela się drogą zlewania i krystalizuje mieszając go z etanolem. Po przekrystalizowaniu z układu acetonitryl/woda otrzymuje się bezbarwny 7-chloro-3-dwupropyloacetoksy-5-/2'-fluorofenylo/-1,3-dwuwodoro/-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodiazepinon-2 o temperaturze topnienia 147—149°.

Przykład II. Do mieszaniny 16,7 g 7-chloro-3-hydroksy-5-/2'-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodiazepinonu-2 (Lorazepam) i 6,3 g trójetyloaminy w 50 ml absolutnego 1,2-dwumetoksy-

etanu mieszając wkrapla się 28 g bezwodnika dwupropylooctowego i wykluczając dostęp wilgoci ogrzewa do temperatury 50°. Po upływie 15 godzin roztwór zadaje się węglem aktywnym, sącza, przesącz odparowuje się pod próżnią, pozostałość rozpuszcza się w chloroformie i ekstrahuje dwukrotnie wodą. Roztwór chloroformowy osuszony nad siarczanem sodowym odparowuje się a pozostałość krystalizuje się z eteru izopropylowego. Po przekrystalizowaniu z acetonitrylu otrzymuje się bezbarwny 7-chloro-3-dwupropyloacetoksy-5-/2'-chlorofenylo/-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodiazepinon-2 o temperaturze topnienia 191—193°.

Przykład III. Roztwór 15 g 1-metylo-7-chloro-3-hydroksy-5-fenylo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodiazepinonu-2 (Temazepam'u) i 5 g absolutnej pirydyny w 40 ml świeżo przedestylowanego dwumetyloformamidu chłodzi się do temperatury —5° i wykluczając dostęp wilgoci zadaje kroplami 10,5 g chlorku kwasu dwupropylooctowego. Mieszaninę miesza się jeszcze w ciągu 4 godzin w temperaturze —5°, pozostawia w ciągu nocy w temperaturze 0° a następnie wylewa mieszaninę na lód. Wydzielony olej krystalizuje podczas rozcierania z etanolem.

Po przekrystalizowaniu z eteru naftowego lub izopropanolu wobec stosowania węgla aktywnego otrzymuje się 1-metylo-7-chloro-3-dwupropyloacetoksy-5-fenylo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodiazepinon-2 w postaci bezbarwnego proszku o temperaturze topnienia 134—136°.

Przykład IV. Zawiesinę 10 g 4-tlenku 7-chloro-5-/2'-fluorofenylo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodiazepinonu-2 w 20 ml absolutnego chloroformu zadaje się 14,3 g bezwodnika dwupropylooctowego i wykluczając dostęp wilgoci ogrzewa w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną tak długo, aż próbka produktu wykaże na chromatogramie cienkowarstwowym (żel krzemionkowy 60 F 254 firmy Merck, środek obiegowy : układ cykloheksan-aceton = 1:1) całkowitą reakcję.

Ochłodzoną mieszaninę wytrząsa się kilkakrotnie z wodą, warstwę organiczną suszy się nad Na_2SO_4 , a przesącz odparowuje się pod próżnią. Pozostałość krystalizuje podczas pozostawienia w ciągu nocy, przemywa się ją eterem naftowym i przekrystalizowuje z acetonitrylu. Otrzymuje się 7-chloro-3-dwupropyloacetoksy-5-/2'-fluorofenylo/-1,3-dwuwodoro-

Tablica 3

Pochodne o wzorze 1:			
R_1	R_2	R_3	temperatura topnienia °C
CH_3	H	7-Cl	134—136
$CH_2CH_2N/C_2H_5/2$	H	7-Cl	140—142
$CH_2CH_2N/C_2H_5/2$	2'-Cl	7-Cl	136—138
$CH_2CON/C_2H_5/2$	H	7-Cl	149—152
$CH_2CH_2O-COCH_3$	H	7-Cl	147—149
$CH_2CH_2O-COCH_3$	2'-Cl	7-Cl	98—101
$CH_2CH_2O-COCH_3$	2'-F	7-Cl	112—115
H	H	7-NO ₂	219—221

-2H-1,4-benzodiazepinon-2 w postaci bezbarwnego proszku o temperaturze topnienia 147—149°.

Przykład V. Analogicznie jak w przykładzie IV z 4-tlenku 7-chloro-5-/2'-chlorofenylo/-1,3-dwu-
wodoro-2H-1,4-benzodiazepinonu-2 otrzymuje się 7-
-chloro-3-dwupropylacetoksy-5-/2'-chlorofenylo/-
-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodiazepinon-2 o tempe-
raturze topnienia 191—193°.

Sposobem według wynalazku również otrzymuje się np. pochodne wyszczególnione w podanej tablicy 3.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 3-dwu-n-propyl-
acetoksybenzodiazepinonów-2 o ogólnym wzorze 1,
w którym R_1 oznacza atom wodoru, niższą grupę
alkilową, alkoksyalikilową, acyloksyalikilową, dwu-
alkiloaminoalkilową lub N,N-dwualkilokarbamoilo-
alkilową, a R_2 oraz R_3 mogą oznaczać atomy wo-
doru, chlorowca, grupy trójfluorometylowe lub ni-
trowe, pod warunkiem, że przynajmniej jeden z
symboli R_1 i R_2 ma inne znaczenie niż atom wo-
doru, gdy R_3 stanowi atom chloru w położeniu-7,
znamienny tym, że 3-hydroksy-1,4-benzodiazepinę
o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają
wyżej podane znaczenie, korzystnie w środowisku
rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalnikowej
poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzo-
rze 3, w którym X oznacza rodnik dający się od-
szczeplić z utworzeniem HX, taki jak atom chlo-
rowca, grupa OH lub grupa dwu-n-propylaceto-
ksylowa, i reakcję tę przeprowadza się korzystnie
w obecności jednego lub kilku środków wiązą-
cych HX.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
jako składnik reakcji o wzorze 3 stosuje się chlo-
rek lub bezwodnik kwasu dwu-n-propylooctowego.

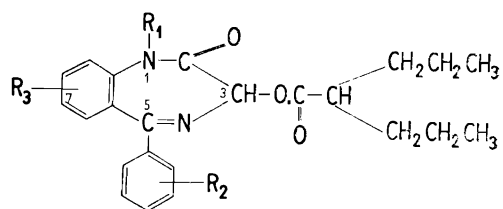
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
jako rozpuszczalnik stosuje się pirydynę, dwume-
tyloformamid lub 1,2-dwumetoksyetan.

4. Sposób według zastrz. 1 albo 2 albo 3, **zna-
mienny tym**, że jako środek wiążący HX stosuje się
trzeciorzędową zasadę azotową albo suchy jonit.

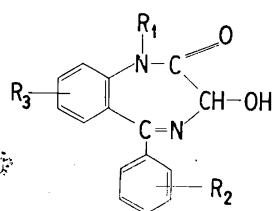
5. Sposób wytwarzania nowych 3-dwu-n-propyl-
loacetoksybenzodiazepinonów-2 o ogólnym wzorze 1,
w którym R_1 oznacza atom wodoru, niższą grupę
alkilową, alkoksyalikilową, acyloksyalikilową, dwu-
alkiloaminoalkilową lub N,N-dwualkilokarbamoilo-
alkilową, a R_2 oraz R_3 mogą oznaczać atomy wo-
doru, chlorowca, grupy trójfluorometylowe lub ni-
trowe, pod warunkiem, że przynajmniej jeden
z symboli R_1 i R_2 ma inne znaczenie niż atom wo-
doru, gdy R_3 stanowi atom chloru w położeniu-7,
znamienny tym, że 4-tlenek benzodiazepinonu-2 o
ogólnym wzorze 2a, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wy-
żej podane znaczenie, korzystnie w środowisku
rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalnikowej
i ewentualnie w obecności trzeciorzędowej aminy
poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzo-
rze 3, w którym X oznacza atom chlorowca lub
grupę dwu-n-propylacetoksyloową.

6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że
jako składnik reakcji o wzorze 3 stosuje się chlo-
rek lub bezwodnik kwasu dwu-n-propylooctowego.

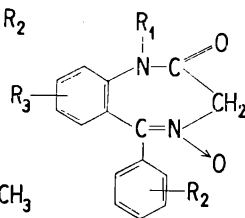
7. Sposób według zastrz. 5 albo 6, **znamienny tym**,
że jako rozpuszczalnik stosuje się chloroform,
1,2-dwumetoksyetan, czterowodorofuran lub diok-
san.



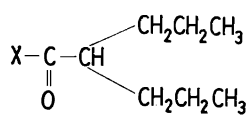
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 2a



Wzór 3