

# PATENTSCHRIFT 139 851

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

|      |                        |      |                      | Int. Cl. <sup>3</sup>                 |
|------|------------------------|------|----------------------|---------------------------------------|
| (11) | 139 851                | (44) | 23.01.80             | 3 (51) C 07 D 243/24<br>C 07 D 243/26 |
| (21) | AP C 07 D / 209 726    | (22) | 13.12.78             |                                       |
| (31) | A 8938/77<br>A 8312/78 | (32) | 14.12.77<br>21.11.78 | (33) AT                               |

---

(71) siehe (73)

(72) Schlager, Ludwig, Dr., AT

(73) GEROT, Pharmazeutika GmbH, Wien, AT

(74) Internationales Patentbüro Berlin, 102 Berlin, Wallstraße 23/24

---

(54) Verfahren zur Herstellung von  
3-Di-n-propyl-acetoxy-benzodiazepin-2-onen

---

(57) 3-Di-n-propyl-acetoxy-benzodiazepin-2-one der allgemeinen Formel I, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff, einen niederen Alkylrest, Alkoxyalkylrest, Acyloxyalkylrest, Dialkylaminoalkylrest oder N,N-Dialkyl-carbamylalkylrest darstellt und R<sub>2</sub> sowie R<sub>3</sub> Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl oder Nitro bedeuten können, mit der Maßgabe, daß R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> nicht gleichzeitig Wasserstoff bedeuten, wenn R<sub>3</sub> ein Chloratom in Stellung 7 ist, weisen spasmolytische Wirksamkeit auf und sind daher bei der Behandlung von Krämpfen bei Menschen und Tieren verwendbar, ohne dabei sedativ zu wirken. - Formel I -

209 726 -1-

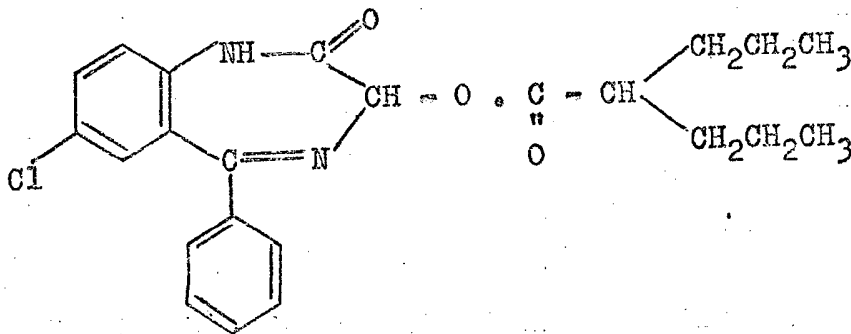
Verfahren zur Herstellung von 3-Di-n-propyl-acetoxy-benzodiazepin-2-onen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Herstellungsverfahren neuer 3-Di-n-propyl-acetoxy-benzodiazepin-2-one mit antikonvulsiver Wirksamkeit, die in der Medizin als Heilmittel eingesetzt werden können.

Bekannte technische Lösungen

Die Verbindung der Formel



ist bereits bekannt. Sie wird nach den Angaben in Chim. Ther. 3, 430 (1968) durch Behandeln einer gekühlten Suspension von 7-Chlor-3-hydroxy-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (Oxazepam) in Pyridin mit Dipropylelessigsäurechlorid erhalten. Dieser Oxazepam-Ester der Valproinsäure wurde von F. de Marchi und M.V. Torrielli (l.c.) hinsichtlich seiner anti-

konvulsiven Wirkung gegenüber Metrazol (Pentetrazol) pharmakologisch untersucht. Bei intraperitonealer Applikation fanden die italienischen Autoren für die Valproinsäure eine DE 50 von 163 mg/kg und für den entsprechenden Oxazepam-Ester eine solche von 360 mg/kg. Der Ester müßte demnach zur Erzielung einer gleichen Wirkung mehr als doppelt so hoch dosiert werden wie die Valproinsäure selbst, deren Einzeldosis in Medikamenten mit ca. 300 mg ohnehin schon relativ hoch liegt. Dieser ungünstige Befund hat anscheinend dazu geführt, daß sich weiterhin keine Arbeitsgruppe mehr mit anderen Valproinsäure-Estern von 3-Hydroxy-benzodiazepin-2-onen beschäftigte.

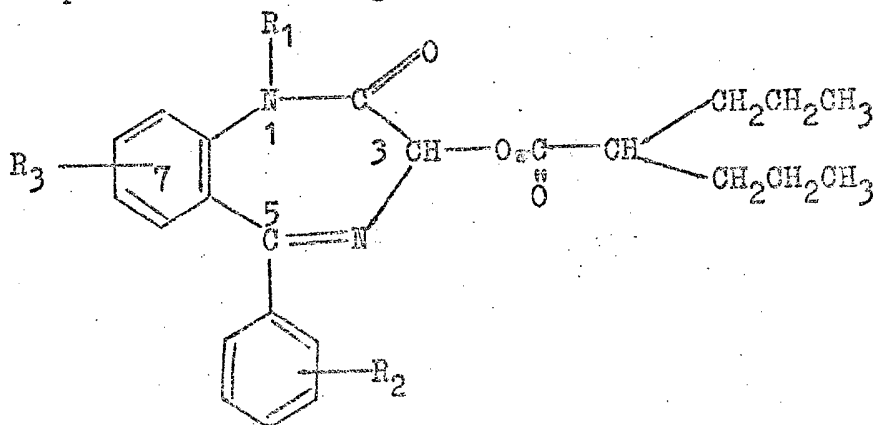
#### Ziel der Erfindung

Es ist Ziel der Erfindung, neue Valproinsäureester bereitzustellen, die die Wirksamkeit der Valproinsäure selbst weit übertreffen.

#### Wesen der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Verfahren zur Herstellung neuer 3-Di-n-propyl-acetoxy-benzodiazepin-2-one zu entwickeln.

Erfindungsgemäß hergestellt werden 3-Di-n-propyl-acetoxy-benzodiazepin-2-one der allgemeinen Formel



worin  $R_1$  Wasserstoff, einen niederen Alkylrest, Alkoxyalkylrest, Acyloxyalkylrest, Dialkylaminoalkylrest oder N,N-Dialkylcarbamylalkylrest darstellt und  $R_2$  sowie  $R_3$  Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl oder Nitro bedeuten können, mit der Maßgabe, daß  $R_1$  und  $R_2$  nicht gleichzeitig Wasserstoff bedeuten, wenn  $R_3$  ein Chloratom in Stellung 7 ist.

Insbesondere betrifft die Erfindung 7-Chlor-3-dipropylacetoxy-5-(2'-fluor-phenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, 7-Chlor-3-dipropylacetoxy-5-(2'-chlorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on und 1-Methyl-7-chlor-3-dipropylacetoxy-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß manche Valproinsäure-Ester der allgemeinen Formel I bei oraler Gabe im Metrazol-Test der Valproinsäure mehr als 100-fach überlegen sind und die antikonvulsive Wirkung solcher Ester besonders lange anhält (Tabelle 1). Außerdem läßt sich bei den erfindungsgemäßen Estern im Hinblick auf die Benzodiazepin-Komponente ein vorteilhaft modifiziertes Wirkungsprofil erkennen.

TABELLE 1

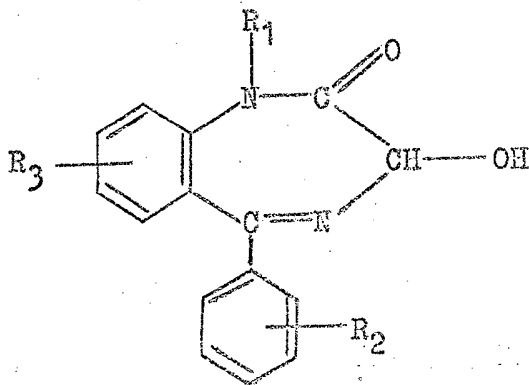
| Antikonvulsive<br>Tegtsubstanz:                         | METRAZOLTEST: DE 50 (mg/kg) |      |      |                              |
|---|-----------------------------|------|------|------------------------------|
|   | Gerot-Werte<br>(Maus, oral) |      |      | N.I.H.-Werte<br>(Maus, s.c.) |
| Ester der allge-<br>meinen Formel I<br>aus Beispiel Nr. | Versuchsdauer in Stunden:   |      |      |                              |
|   | 0,5                         | 2    | 6    | 4                            |
| 1   | 2,97                        | ~1,0 | <1,0 | 1,1                          |
| 2   | 2,21                        | <1,0 | ~2,0 | 2,35                         |
| Valproinsäure   | 350                         | 487  | -    | -                            |

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, wirkt der gemäß Beispiel 1 erhältliche Ester im Metrazoltest nach 2 Stunden 487 mal so stark wie Valproinsäure. Dabei stimmen die bei oraler Applikation erhaltenen "Gerot-Werte" mit den bei subkutaner Injektion gefundenen "N.I.H.-Werten" gut überein. Letztere wurden im Rahmen des "Anticonvulsant Screening Project" am National Institute of Health, Bethesda, ermittelt.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen stellen somit wertvolle antikonvulsiv wirksame Arzneimittel dar. Insbesondere geeignet sind Antikonvulsiva, die 7-Chlor-3-dipropylacetoxy-5-(2'-fluor-phenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, 7-Chlor-3-dipropylacetoxy-5-(2'-chlorphenyl)-1,3-dihydro-2-H-1,4-benzodiazepin-2-on oder 1-Methyl-7-chlor-3-dipropylacetoxy-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on als Wirkstoff enthalten.

Die akute Toxizität der erfindungsgemäßen Verbindungen ist außerordentlich gering; so liegt z.B. die LD 50 der gemäß Beispiel 1 erhältlichen Verbindung höher als 5000 mg/kg (Maus, oral).

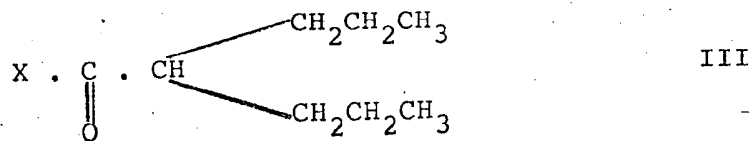
Die neuen Verbindungen können dadurch hergestellt werden, daß man ein 3-Hydroxy-1,4-benzodiazepin der allgemeinen Formel



II,

worin die Reste  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  obige Bedeutung haben, vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder in einem Lösungsmittelgemisch mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

209 726 -5-



umsetzt, worin X einen unter Bildung von HX abspaltbaren Rest, z.B. Halogen, OH oder den Di-n-propyl-acetoxy-Rest darstellt, und diese Umsetzung vorzugsweise in Anwesenheit eines oder mehrerer HX-bindender Agentien vornimmt.

Die Ausgangsprodukte der allgemeinen Formel II sind in bekannter Weise zugänglich (z.B. gemäß AT-PS No. 309.436, oder Arzneim.-Forsch. 25, 720 (1975)). Neue Derivate der allgemeinen Formel II sind nach diesen bekannten Verfahren leicht zu gewinnen; so z.B. das Derivat mit  $R_1 = \text{N,N-Diäthylcarbamylnmethyl}$ ,  $R_2 = \text{Wasserstoff}$  und  $R_3 = 7\text{-Chlor}$  durch Umsetzung von Oxazepam mit Natriumhydrid und anschließend mit Chloressigsäurediäthylamid in 1,2-Dimethoxyäthan. Das Reaktionsprodukt bildet aus Methanol farblose Kristalle, die bei  $215^\circ\text{C}$  eine Kristallumwandlung zeigen und sich bei  $223\text{-}233^\circ\text{C}$  zersetzen. Weitere neue Verbindungen der Formel II sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

T a b e l l e 2 :

| Neue Verbindungen der Formel II                      |       |       |                      |
|--|-------|-------|----------------------|
| $R_1$  | $R_2$ | $R_3$ | Fp. $^\circ\text{C}$ |
| $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O} \cdot \text{COCH}_3$ | H     | 7-Cl  | 161 - 163            |
| $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O} \cdot \text{COCH}_3$ | 2'-Cl | 7-Cl  | 189 - 191            |
| $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O} \cdot \text{COCH}_3$ | 2'-F  | 7-Cl  | 173 - 178            |

Die Reaktionspartner der allgemeinen Formel III sind nach Literatur-Verfahren herstellbar.

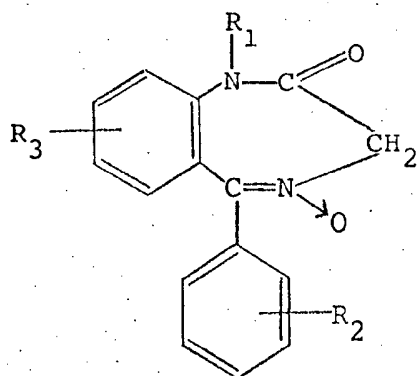
Zur Synthese von 3-Acyloxy-benzodiazepin-2-onen sind bereits mehrere Verfahren bekannt: insbesondere die Polonovsky-Umlagerung von Benzodiazepin-2-on-4-oxiden mit Acylierungsmitteln (AT-PS 242.706, DE-OS 2,237.211), weiters die ähnliche Reaktion offenkettiger N-Oxide mit Säureanhydriden

(AT-PS 256.113) oder die Umsetzung von 3-Halogen-benzodiazepin-2-onen mit Acyloxy-Komponenten (AT-PS 266.146, AT-PS 267.531).

Obwohl von den durch diese Verfahren zugänglichen 3-Acyloxy-benzodiazepin-2-onen pharmakologische Wirkungen angegeben sind, dienen die 3-Acyloxy-Derivate - wie auch aus AT-PS 256.113 hervorgeht - vorzugsweise als Zwischenprodukte zur Gewinnung der therapeutisch verwendeten 3-Hydroxy-Verbindungen. Es ist daher verständlich, daß der umgekehrte Weg, nämlich die Synthese von 3-Acyloxy-benzodiazepin-2-onen aus den 3-Hydroxy-Verbindungen, kaum praktiziert wird. Sofern solche 3-Acyloxy-Derivate überhaupt in Arzneimittel-Registern erscheinen, handelt es sich aber um Succinate und Pivalate, die als Psychosedativa und Tranquillizer wirksam sind (M.Negwer: "Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma, 5. Aufl., 1978, Nr. 3843, 6497, 6498).

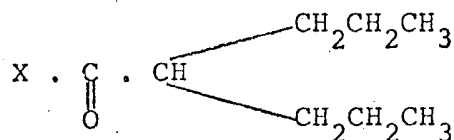
Die Herstellung der neuen Ester der allgemeinen Formel I kann somit entweder nach dem bekannten Verfahren durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II mit Dipropylsäurechlorid in Pyridin oder vorteilhaft z.B. mit Dipropylsäureanhydrid in einem aprotischen Lösungsmittel in Anwesenheit eines tertiären Amins erfolgen. Darüber hinaus können auch andere zur Herstellung von Estern übliche Verfahrens-Varianten zum Einsatz kommen, sofern sie nicht (bei Verbindungen mit  $R_1 = H$ ) ein Erhitzen im sauren Milieu erfordern, da sich unter diesen Bedingungen erfahrungsgemäß der Diazepin-Ring von II (mit  $R_1 = H$ ) zum Chinazolin-Ring verengt (J.Org.Chem. 29, 506 - 507 (1964)).

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch dadurch hergestellt werden, daß man ein Benzodiazepin-2-on-4-oxyl der allgemeinen Formel



(IIa)

worin die Reste  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  obige Bedeutung haben, vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch und gewünschtenfalls in Anwesenheit eines tertiärenamins mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



(III)

umsetzt, worin X Halogen oder den Di-n-propyl-acetoxy-Rest darstellt.

Die Ausgangsprodukte der allgemeinen Formel IIa sind in bekannter Weise zugänglich (z.B. gemäß AT-PS No. 308.753, 223.620, J.Org.Chem. 27, 562 (1962), Arzneim.-Forsch. 25, 720 (1975), DE-OS 2,237.211). Neue Derivate der allgemeinen Formel IIa sind nach diesen bekannten Verfahren leicht zu gewinnen.

Die Reaktionspartner der allgemeinen Formel III sind nach Literatur-Verfahren herstellbar.

209 726 - s -

Die Herstellung der neuen Ester der allgemeinen Formel I kann somit auch nach dem an sich bekannten Verfahren der sogenannten Polonovsky-Umlagerung durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel IIa z.B. mit Dipropylelessigsäurechlorid oder Dipropylelessigsäureanhydrid in einem inerten Lösungsmittel und gewünschtenfalls auch in Anwesenheit eines tertiären Amins erfolgen.

Durch die folgenden Beispiele soll die Erfindung näher erläutert, aber nicht auf diese beschränkt werden. Temperaturangaben beziehen sich jeweils auf Celsius-Grade.

Beispiel 1 :

Eine Suspension von 13,4 g 7-Chlor-3-hydroxy-5-(2'-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (Fp.: 195-198<sup>o</sup>) in 35 ml abs. Pyridin wird unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit bei 0<sup>o</sup> unter Rühren tropfenweise mit 7,3 g Dipropylelessigsäurechlorid versetzt. Man rührt noch eine Stunde bei 0<sup>o</sup> und 5 Stunden bei Raumtemperatur und läßt die Mischung über Nacht stehen. Das durch Eingießen in Eiswasser entstehende Öl wird durch Dekantieren abgetrennt und kristallisiert beim Verrühren mit Äthanol. Nach dem Umkristallisieren aus Acetonitril/Wasser schmilzt das erhaltene farblose 7-Chlor-3-dipropylacetoxy-5-(2'-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on bei 147-149<sup>o</sup>.

Beispiel 2 :

Zu einer Mischung von 16,7 g 7-Chlor-3-hydroxy-5-(2'-chlorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (Lorazepam) und 6,3 g Triäthylamin in 50 ml abs. 1,2-Dimethoxyäthan tropft man unter Rühren 28 g Dipropylelessigsäureanhydrid und erwärmt unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit auf 50<sup>o</sup>. Nach 15 Stunden dampft man die mit Aktivkohle behandelte und filtrierte Lösung im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in Chloroform auf und extrahiert zweimal mit Wasser. Die über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknete Chloroformlösung wird eingedampft, der Rückstand kristallisiert aus Isopropyläther. Durch Umkristallisieren aus Acetonitril er-

hält man das farblose 7-Chlor-3-dipropylacetoxy-5-(2'-chlor-phenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, welches bei 191-193° schmilzt.

Beispiel 3 :

Eine Lösung von 15 g 1-Methyl-7-chlor-3-hydroxy-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (Temazepam) und 5 g absol. Pyridin in 40 ml frisch destilliertem Dimethylformamid wird auf -5° gekühlt und unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit tropfenweise mit 10,5 g Dipropylelessigsäurechlorid versetzt. Man rührt die Mischung noch 4 Stunden bei -5°, läßt über Nacht bei 0° stehen und gießt dann das Gemisch auf Eis. Das abgeschiedene Öl kristallisiert beim Anreiben mit Äthanol. Durch Umkristallisieren aus Petroläther oder Isopropanol unter Verwendung von Aktivkohle erhält man das 1-Methyl-7-chlor-3-dipropylacetoxy-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on als farbloses Pulver mit Fp. 134-136°.

Beispiel 4 :

Eine Suspension von 10 g 7-Chlor-5-(2'-fluor-phenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-4-oxyd in 20 ml absol. Chloroform wird mit 14,3 g Dipropylelessigsäure-Anhydrid versetzt und so lange unter Rückfluß und Ausschluß von Feuchtigkeit erhitzt, bis eine Probe am Dünnschicht-Chromatogramm (Kieselgel 60 F 254 der Firma Merck, Laufmittel: Cyclohexan/Aceton = 1:1) vollständige Umsetzung zeigt. Dann schüttelt man die erkaltete Mischung mehrmals mit Wasser aus, trocknet die organische Phase mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand kristallisiert beim Stehen über Nacht, wird mit Petroläther gewaschen und aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält ein farbloses Pulver von 7-Chlor-3-dipropylacetoxy-5-(2'-fluor-phenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, das bei 147-149° schmilzt.

Beispiel 5:

Nach dem Verfahren von Beispiel 4 erhält man aus 7-Chlor-5-(2'-chlor-phenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-4-oxyd das neue 7-Chlor-3-dipropylacetoxy-5-(2'-chlor-phenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, das bei 191-193° schmilzt.

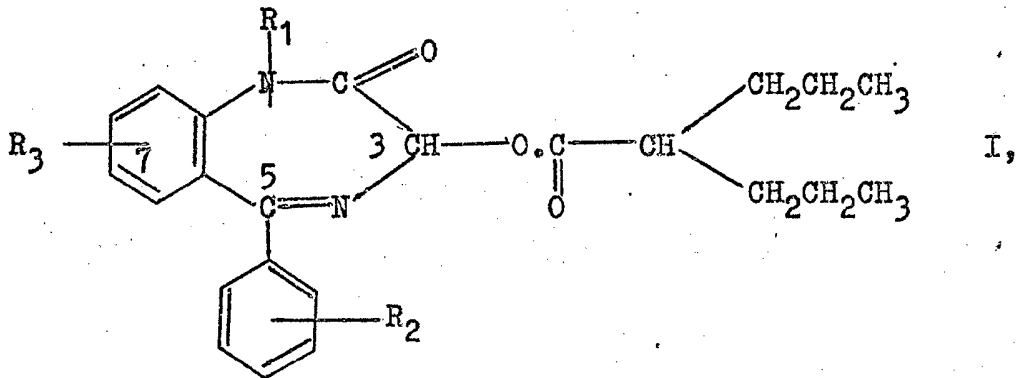
Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhält man z.B. auch die in folgender Tabelle 3 angeführten Derivate:

Tabelle 3 :

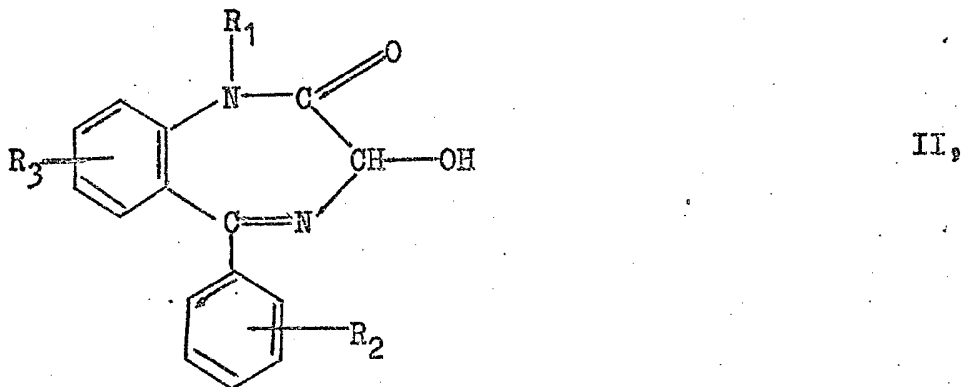
| Derivate der Formel I  |                |                   |         |
|--|----------------|-------------------|---------|
| R <sub>1</sub>   | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>    | Fp. °C  |
| CH <sub>3</sub>  | H              | 7-Cl              | 134-136 |
| CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> | H              | 7-Cl              | 140-142 |
| CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> | 2'-Cl          | 7-Cl              | 136-138 |
| CH <sub>2</sub> CON(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>               | H              | 7-Cl              | 149-152 |
| CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O.COCH <sub>3</sub>                            | H              | 7-Cl              | 147-149 |
| CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O.COCH <sub>3</sub>                            | 2'-Cl          | 7-Cl              | 98-101  |
| CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O.COCH <sub>3</sub>                            | 2'-F           | 7-Cl              | 112-115 |
| H  | H              | 7-NO <sub>2</sub> | 219-221 |

Erfindungsanspruch

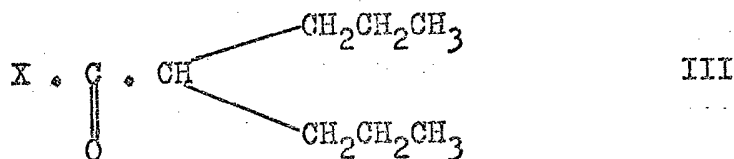
1. Verfahren zur Herstellung von 3-Di-n-propyl-acetoxy-benzodiazepin-2-onen der allgemeinen Formel



worin  $R_1$  Wasserstoff, einen niederen Alkylrest, Alkoxyalkylrest, Acyl-oxyalkylrest, Dialkylaminoalkylrest oder N,N-Dialkylcarbonylalkylrest darstellt und  $R_2$  sowie  $R_3$  Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl oder Nitro bedeuten können, mit der Maßgabe, daß  $R_1$  und  $R_2$  nicht gleichzeitig Wasserstoff bedeuten, wenn  $R_3$  ein Chloratom in Stellung 7 ist, gekennzeichnet dadurch, daß man 3-Hydroxy-1,4-benzodiazepin der allgemeinen Formel

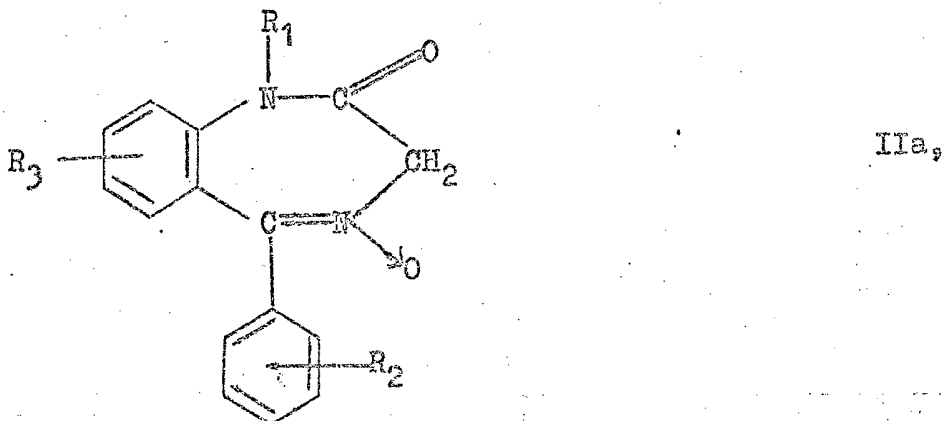


worin die Reste  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  obige Bedeutung haben, vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder in einem Lösungsmittelgemisch mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



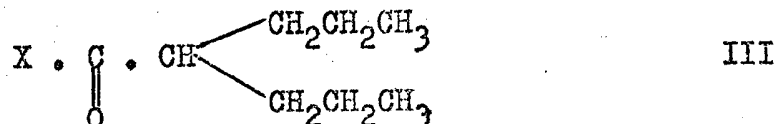
umsetzt, worin X einen unter Bildung von HX abspaltbaren Rest, z.B. Halogen, OH oder den Di-n-propyl-acetoxy-Rest darstellt, und diese Umsetzung vorzugsweise in Anwesenheit eines oder mehrerer HX-bindender Agentien vornimmt.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man als Reaktionskomponente III das Chlorid oder Anhydrid der Di-n-propyl-essigsäure einsetzt.
3. Verfahren nach den Punkten 1 und 2, gekennzeichnet dadurch, daß man als Lösungsmittel Pyridin, Dimethylformamid oder 1,2-Dimethoxyäthan verwendet.
4. Verfahren nach den Punkten 1 bis 3, gekennzeichnet dadurch, daß man als HX-bindendes Agens eine tertiäre Stickstoffbase oder einen trockenen Ionenaustauscher einsetzt.
5. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man ein Benzodiazepin-2-on-4-oxyd der allgemeinen Formel



worin die Reste  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  obige Bedeutung haben, vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittel-

gemisch und gewünschtenfalls in Anwesenheit eines tertiärenamins mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



umsetzt, worin X Halogen oder den Di-n-propyl-acetoxy-Rest darstellt.

6. Verfahren nach Punkt 5, gekennzeichnet dadurch, daß man als Reaktionskomponente III das Chlorid oder Anhydrid der Di-n-propyl-essigsäure einsetzt.
7. Verfahren nach Punkt 5 und 6, gekennzeichnet dadurch, daß man als Lösungsmittel Chloroform, 1,2-Dimethoxyäthan, Tetrahydrofuran oder Dioxan verwendet.