CH 638 792 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 243/30
C 07 D 401/00
C 07 D 403/06

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

(12) **PATENTSCHRIFT** A5

(11) **638 792**

(21) Gesuchsnummer: 10753/78

(22) Anmeldungsdatum: 17.10.1978

(30) Priorität(en): 17.10.1977 YU 2490/77
20.09.1978 YU 2232/78

(24) Patent erteilt: 14.10.1983

(45) Patentschrift veröffentlicht: 14.10.1983

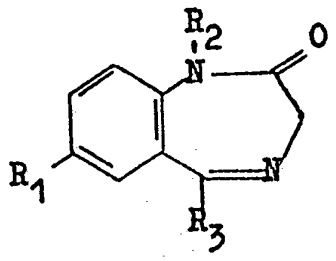
(73) Inhaber:
KRKA, farmacevtika, kemija, kozmetika, zdravilisca in gostinstvo, Novo mesto, n.sol.o., Novo Mesto (YU)

(72) Erfinder:
Dr.-Ing. Milan Oklobdzija, Novo Mesto (YU)
Dr.-Ing. Miha Japelj, Novo Mesto (YU)
Dipl.-Ing. Drago Babic, Ljubljana (YU)
Rozina Ritlop-Bozic, Ljubljana (YU)
Magda Lenassi, Ljubljana (YU)
Dipl.-Ing. Pavle Zupet, Novo Mesto (YU)

(74) Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

# (54) Verfahren zur Herstellung von 1,4-Benzodiazepin-2-on-Derivaten.

(57) Es werden 1,4-Benzodiazepin-2-on-derivate der folgenden Formel



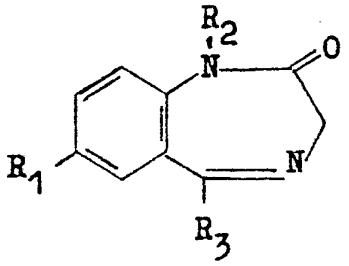

hergestellt, worin die Substituenten in Anspruch 1 definiert sind.

Diese Verbindungen werden erhalten, indem man ein entsprechend substituiertes Benzophenon mit 3,7-Dinitroso-1,3,5,7-tetraazabicyclo [3.3.1] nonan cyclisiert.

Die genannten Verbindungen können als Beruhigungsmittel verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 1,4-Benzodiazepin-2--on-derivaten der allgemeinen Formel I



(I)

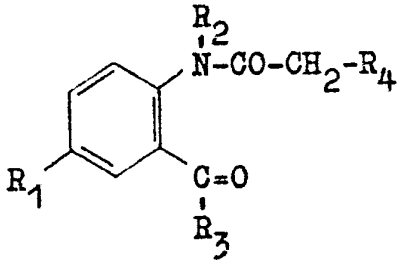
worin

$R_1$ ein Chlor- oder Bromatom oder eine Nitrogruppe,

$R_2$ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Propargyl-, Diäthylaminoäthyl-, 2-(2-Methyl-5-nitroimidazol-1-yl)äthyl- oder eine 2-(2-Methyl-4-nitroimidazol-1-yl)äthyl-gruppe, und

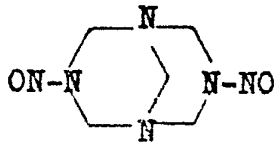
$R_3$ eine Phenyl-, 2-Fluorphenyl- oder 2-Pyridylgruppe bedeuten,

und deren Salzen mit anorganischen Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindungen der allgemeinen Formel II



(II)

worin $R_1$, $R_2$ und $R_3$ die oben angegebene Bedeutung haben und $R_4$ ein Chlor- oder Bromatom bedeutet,
mit 3,7-Dinitroso-1,3,5,7-tetraazabicyclo[3.3.1]nonan der Formel III



(III)

cyclisiert und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in Salze mit anorganischen Säuren überführt.

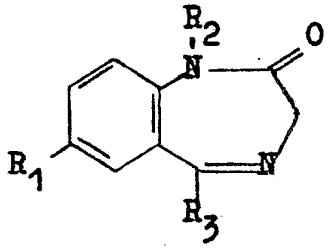
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise bei Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches, cyclisiert.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in Anwesenheit von Ammoniumsalzen, vorzugsweise Ammoniumacetat oder -nitrat, cyclisiert.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in Anwesenheit von einem polaren organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Äthanol, cyclisiert.

---

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 1,4-Benzodiazepin-2-on-derivaten der allgemeinen Formel I



(I)

worin

$R_1$ ein Chlor- oder Bromatom oder eine Nitrogruppe,

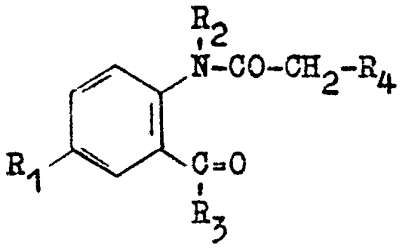
$R_2$ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Propargyl-, Diäthylaminoäthyl-, 2-(2-Methyl-5-nitroimidazol-1-yl)äthyl- oder eine 2-(2-Methyl-4-nitroimidazol-1-yl)äthyl-gruppe, und

$R_3$ eine Phenyl-, 2-Fluorphenyl- oder 2-Pyridylgruppe bedeuten,

und deren Salzen mit anorganischen Säuren.

Die obigen Verbindungen sind bekannt und in der Literatur beschrieben [J. Med. Chem. *8*, 815 (1965), JP-PS 72 01931 (1969), J. Phar. Sc. *53*, 264 (1964), Arzneim. Forsch, *25*, 934 (1975)].

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden erfindungsgemäss hergestellt, indem man die Verbindungen der allgemeinen Formel II



(II)

worin $R_1$, $R_2$ und $R_3$ die oben angegebene Bedeutung haben und $R_4$ ein Chlor- oder Bromatom bedeutet,
mit 3,7-Dinitroso-1,3,5,7-tetraazabicyclo[3.3.1]nonan der Formel III



(III)

cyclisiert und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in Salze mit anorganischen Säuren überführt.

Die Cyclisierung wird gewöhnlich bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise bei Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches, bevorzugt in Anwesenheit von einem Ammoniumsalz, wie Ammoniumacetat, -nitrat, -sulfat, -carbonat, -phosphat, -chlorid, und in einem polaren organischen Lösungsmittel, vorzugsweise absolutem Äthanol, durchgeführt.

Man arbeitet gewöhnlich mit einem Überschuss an Verbindung der Formel III, und zwar vorzugsweise auf 1 Mol der Verbindung der Formel II werden von 2 bis 4 Mol der Verbindung III verwendet.

Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel in der Regel entfernt, der Rückstand in Wasser suspendiert und der ausgefallene Niederschlag abgenutscht oder gegebenenfalls mit einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Benzol oder Methylenchlorid, extrahiert. Das Lösungsmittel wird im allgemeinen nach dem Trocknen über einem geeigneten Trokkenmittel eingeengt. Das rohe Produkt kann aus organischen Lösungsmitteln, z.B. aus Äthanol, Aceton, aus Petroläther-Äther-, Benzol-Äther- oder Äthanol-N,N-Dimethylformamid-

Gemisch, unkristallisiert werden. Das rohe Produkt kann auch mittels Säulenchromatographie (Träger Silikagel, Eluiermittel Chloroform/Methanol oder Chloroform/Äthanol) gereinigt werden.

Die Verbindungen der Formel I können gegebenenfalls in Salze mit anorganischen Säuren, wie Halogenwasserstoffsäuren, in üblicher Weise überführt werden.

Die Herstellung der Ausgangsstoffe der Formel II ist in Chem. Rev. 68, 747 (1968) beschrieben, 3,7-Dinitroso-1,3,5,7-tetraazabicyclo[3.3.1]nonan ist handelsüblich.

Das vorliegende Verfahren unterscheidet sich von bereits bekannten Verfahren, indem man mit 3,7-Dinitroso-1,3,5,7-tetraazabicyclo[3.3.1]nonan, vorzugsweise in Anwesenheit von Ammoniumsalzen, cyclisiert.

Bei dieser Cyclisierung entstehen einerseits intermediär keine sog. Aminoverbindungen, was sonst für bekannte Verfahren charakteristisch, ist, andererseits wird durch den Zusatz von Ammoniumsalzen ein konstanter neutraler pH-Wert gesichert und dadurch werden verschiedene Nebenreaktionen inhibiert. Aus beiden Gründen werden reinere Endprodukte mit grösseren Ausbeuten erhalten.

Die präliminaren pharmakologischen Teste zeigten, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel I, ähnlich wie andere 1,4-Benzodiazepine, zur Gruppe von Beruhigungsmitteln gehören und eine anxiolitische, sedative, antikonvulsive und miorelaxative Wirkung aufweisen.

Die Erfindung wird durch folgende Ausführungsbeispiele erläutert.

*Beispiel 1*

5,0 g (0,014 Mol) 2-(N-Methyl-bromacetylamino)-5-nitrobenzophenon werden in 100 ml Äthanol gelöst und mit 8,0 g (0,043 Mol) 3,7-Dinitroso-1,3,5,7-tetraazabicyclo[3.3.1]-nonan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren 10 Stunden bei Rückflusstemperatur (von 70 bis 90°C) erhitzt und dann wird Äthanol bis zur Trockene im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in 200 ml Wasser suspendiert und zweimal mit je 150 ml Benzol extrahiert. Die Benzolextrakte werden vereinigt, über Nacht mit 10 g $Na_2SO_4$ getrocknet, Benzol wird abdestilliert und der Rückstand aus 10 ml Petroläther-Äther-Gemisch (2:1) umkristallisiert. 2,1 g (52% d.Th.) des reinen 1-Methyl-7-nitro-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-(1H)-ons mit einem Smp. von 158-161°C werden erhalten.

Analyse für $C_{16}H_{13}N_3O_3$

| | | | |
|---|---|---|---|
| ber.: | C 65,08% | H 4,44% | N 14,23% |
| gef.: | C 65,00% | H 4,20% | N 14,45% |

Die Struktur der Verbindung wurde mittels IR- und NMR-Spektra bestätigt.

*Beispiel 2*

5,0 g (0,01 Mol) 2-(N-Methyl-bromacetylamino)-5-nitro-2'-fluorobenzophenon werden in 100 ml Äthanol gelöst und mit 8,0 g (0,043 Mol) 3,7-Dinitroso-1,3,5,7-tetraazabicyclo-[3.3.1]nonan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren 10 Stdn. bei Rückflusstemperatur erhitzt, und dann wird Äthanol im Vakuum bis zur Trockne abdestilliert. Der Rückstand wird in 200 ml Wasser suspendiert und zweimal mit je 150 ml Benzol extrahiert. Die Benzolextrakte werden vereinigt, über Nacht mit 10 g $Na_2SO_4$ getrocknet, filtriert, und Benzol wird abdestilliert. Der Rückstand wird aus 10 ml Petroläther-Äther-Gemisch (2:1) umkristallisiert und 1,4 g (35% d.Th.) des reinen 1-Methyl-7-nitro-7-(2'-fluorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-(1H)-ons mit einem Smp. von 165 bis 167°C werden erhalten.

Analyse für $C_{16}H_{12}N_3O_3F$

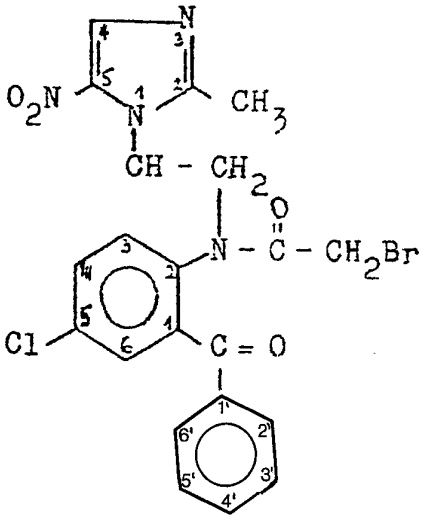
| | | | |
|---|---|---|---|
| ber.: | C 61,34% | H 3,86% | N 13,41% |
| gef.: | C 61,10% | H 4,00% | N 13,60% |

Die Struktur der Verbindung wurde mittels IR- und NMR-Spektra bestätigt.

Auf analoge Weise wird noch 1-(Diäthylaminoäthyl)-5-phenyl-7-chlor-3H-1,4-benzodiazepin-2-(1H)-on mit einem Smp. von 80-82°C erhalten.

*Beispiel 3*

5 g (0,01 Mol) 2-{N-[2-(2-Methyl-5-nitroimidazol-1-yl)-äthyl]-bromacetylamino}-5-chlorbenzophenon der Formel



werden in 100 ml Äthanol gelöst und mit 8 g (0,043 Mol) 3,7-Dinitroso-1,3,5,7-tetraazabicyclo[3.3.1]nonan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren 10 Stunden bei Rückflusstemperatur erhitzt und dann wird Äthanol im Vakuum bis zur Trockne abdestilliert. Der Rückstand wird in 200 ml Wasser suspendiert und zweimal mit je 150 ml Benzol extrahiert. Die Benzolextrakte werden vereinigt, über Nacht mit 10 g $Na_2SO_4$ getrocknet, filtriert, und Benzol wird abdestilliert. Der Rückstand wird aus 15 ml Benzol-Äther-Gemisch (1:1) umkristallisiert und 2,0 g (47% d.Th.) des reinen 7-Chlor-1-[2-(2-methyl-5-nitroimidazol-1-yl)äthyl]-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-(1H)-on (Smp. 168-170°C) werden erhalten.

Analyse für $C_{21}H_{18}ClN_5O_3$

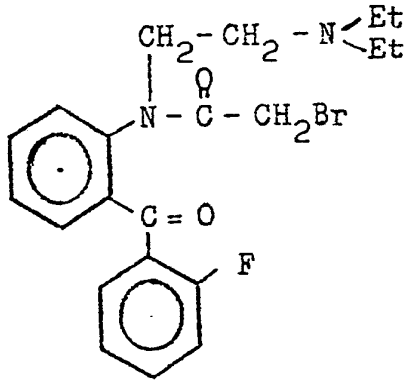
| | | | |
|---|---|---|---|
| ber.: | C 59,51% | H 4,28% | N 16,52% |
| gef.: | C 59,70% | H 4,27% | N 16,30% |

Die Struktur der Verbindung wurde mittels IR- und NMR-Spektra bestätigt.

Auf analoge Weise wird noch 7-Chlor-1-[2-(2-methyl-5-nitroimidazol-1-yl)äthyl]-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-(1H)-on (Smp. 230-232°C) hergestellt.

*Beispiel 4*

5 g (0,01 Mol) 2-(N-Diäthylaminoäthyl-bromacetylamino)-5-chlor-2'-fluorbenzophenon der Formel



werden in 100 ml Äthanol gelöst und mit 8,0 g (0,043 Mol) 3,7-Dinitroso-1,3,5,7-tetraazabicyclo[3.3.1]nonan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren 10 Stunden bei Rückflusstemperatur erhitzt und dann wird Äthanol im Vakuum bis zur Trockne abdestilliert. Der Rückstand wird in 200 ml Wasser suspendiert und zweimal mit je 150 ml Benzol extrahiert. Die Benzolextrakte werden vereinigt, mit 10 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und bis zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird aus 15 ml Äthanol umkristallisiert und 0,93 g (25% d.Th.) des reinen 1-(Diäthylaminoäthyl)-7-chlor-5-(2'-fluorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin--2-(1H)-on-dihydrochlorids mit einem Smp. 195-220°C (Zers.) werden erhalten.

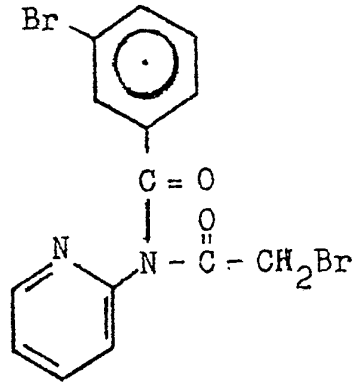
Analyse für $C_{21}H_{25}FCl_3N_3O$

| | | | |
|---|---|---|---|
| ber.: | C 54,73% | H 5,47% | N 9,12% |
| gef.: | C 54,32% | H 5,30% | N 8,87% |

Die Struktur der Verbindung wurde mittels IR- und NMR-Spektra bestätigt.

*Beispiel 5*

3,8 g (0,01 Mol) 2-[N-(5-Brombenzoyl)-bromacetylamino]pyridin der Formel



und 1 g (0,0115 Mol) Ammoniumacetat werden in 95 ml abs. Äthanol gelöst und mit 1,9 g (0,01 Mol) 3,7-Dinitroso--1,3,5,7-tetraazabicyclo[3.3.1]nonan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei Rückflusstemperatur (70-90°C) erhitzt und in 1,5stündigen Abständen dreimal mit je 1,3 g (0,007 Mol) 3,7-Dinitroso-1,3,5,7-tetraazabicyclo[3.3.1]nonan und mit 0,3 g (0,0035 Mol) Ammoniumacetat versetzt. Nach 6stündigem Erhitzen unter Rückfluss wird Äthanol unter vermindertem Druck (13 bis 30 mbar) und bei einer Temperatur von 50°C eingeengt.

Der Rückstand wird in 70 ml Wasser suspendiert, mit 3 bis 5 ml konzentriertem $NH_4OH$ versetzt und zweimal mit je 40 ml Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridextrakte werden vereinigt, über Nacht mit 1 g Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und Methylenchlorid wird unter vermindertem Druck (13 bis 30 mbar) bei einer Temperatur von 40°C abgedampft. Der Rückstand wird mit 10 ml Äthanol versetzt und auf −5°C abgekühlt. Das ausgefallene Produkt wird nach 3 Stunden abfiltriert und man erhält 1,25 g (39,6% d.Th.) 7-Brom-1,3-dihydro-5-(2-pyridyl)-2H-1,4--benzodiazepin-2-on in Form von blassgelben Kristallen mit einem Smp. von 205-208°C. Nach Umkristallisierung aus 25 ml Äthanol und 0,5 ml N,N-Dimethylformamid wird 1,0 g (32% d.Th.) des reinen 7-Brom-1,3-dihydro-5-(2-pyridyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ons in Form von weissen Kristallen mit einem Smp. von 248-251°C (Zers.) erhalten.

Analyse für $C_{14}H_{10}BrN_3O$

| | | | |
|---|---|---|---|
| ber.: | C 53,18% | H 3,19% | N 13,29% |
| gef.: | C 53,00% | H 3,28% | N 13,02% |

Die Struktur der Verbindung wurde mittels IR- und NMR-Spektra bestätigt.

*Beispiel 6*

Man arbeitet in analoger Weise wie im Beispiel 5 mit der Ausnahme, dass der nach Einengen von Äthanol unter vermindertem Druck (13 bis 30 mbar) und bei einer Temperatur von 50°C verbleibende Rückstand mittels Säulenchromatographie auf Silikagel (Kemika, Zagreb) gereinigt wird. Nach Eluieren mit 0,5 l Chloroform-Äthanol-Gemisch 25:1 werden 1,2 g (30,2% d.Th.) des reinen 7-Brom-1,3-dihydro-5-(2-pyridyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ons in Form von weissen Kristallen mit einem Smp. von 248-251°C (Zers.) erhalten.

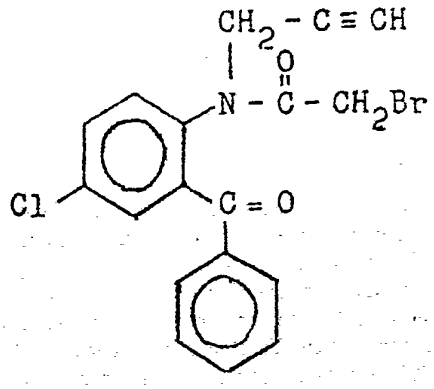
Analyse für $C_{14}H_{10}BrN_3O$

| | | | |
|---|---|---|---|
| ber.: | C 53,18% | H 3,19% | N 13,29% |
| gef.: | C 53,28% | H 3,00% | N 13,10% |

Die Struktur der Verbindung wurde mittels IR- und NMR-Spektra bestätigt.

*Beispiel 7*

3,0 g (0,0077) Mol 2-(N-Propargyl-2-bromacetylamino)-5--chlorbenzophenon der Formel



werden in 60 ml abs. Äthanol gelöst und mit 3,5 g (0,019 Mol) 3,7-Dinitroso-1,3,5,7-tetraazabicyclo[3.3.1]nonan und 0,05 g ($6{,}3.10^{-4}$ Mol) Ammoniumnitrat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren 2 Stunden bei Rückflusstemperatur (70-90°C) erhitzt, dann wird Äthanol bei vermindertem Druck (13 bis 30 mBar) und bei einer Temperatur von 50°C abdestilliert und der Rückstand wird unter

Rühren in 100 ml Wasser gegossen. Der ausgefallene Niederschlag wird abgenutscht und in Luft getrocknet. Der Rückstand wird zweimal mit je 15 ml Äthanol umkristallisiert. 1,45 g (61% d.Th.) des reinen 7-Chlor-1,3-dihydro-1--propargyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-ons mit einem Smp. von 144-146°C werden erhalten.

Analyse für $C_{18}H_{13}N_2OCl$

| | | | |
|---|---|---|---|
| ber.: | C 63,07% | H 3,83% | N 8,17% |
| gef.: | C 63,22% | H 3,97% | N 7,89% |

Die Struktur der Verbindung wurde mittels IR-, NMR- und Massenspektra bestätigt.