

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

195291

(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 28.05.75

(21) [PV 178-77]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 29.05.74
(RI-538) Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 28.04.79

(45) Vydáno 15.12.82

(51) Int. Cl.³

C 07 D 243/24

C 07 D 243/26 //

A 61 K 31/55

(72)

Autor vynálezu

RÖHRICHT JULIA, KISFALUDY LAJOS dr., ÜRÖGDI LÁSZLÓ,
PÁLOSI ÉVA dr., SZEBERÉNYI SZABOLCS dr. a
SZPORNÝ LÁSZLÓ dr., BUDAPEŠT (MLR)

(73)

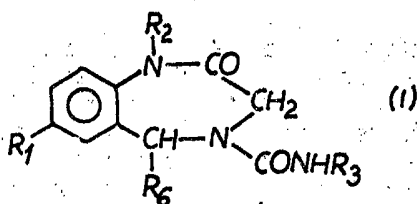
Majitel patentu

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR R. T., BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby racemických nebo opticky aktivních derivátů
4-substituovaných 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů benzodiazepinu, zvláště způsobu výroby derivátů racemických N⁴-acyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onů obecného vzorce I,



v němž R₁ značí atom vodíku nebo halogenu, trifluormethylovou skupinu, aminoskupinu nebo nitroskupinu, R₂ značí atom vodíku nebo C₁-salkyl, R₃ značí atom vodíku, C₆-14aryl, C₇-14aralkyl nebo C₁-salkyl, popřípadě substituovaný di-C₁-salkylaminoskupinou, karboxyskupinou, C₁-salkoxykupinou, C₁-salkoxykarbonylem, aminokarbonylem, C₁-salkylaminokarbonylem, fenylylhydrazinokarbonylem nebo 5 až 7členným nasyceným heterocyklickým kruhem obsahujícím 1 nebo 2 atomy dusíku a/nebo jeden další heteroatom, vybraný ze skupiny zahrnující atom kyslíku a atom síry, R₆ značí fenylyl nebo halogenovaný fenylyl, s výhradou,

2

že je-li sloučenina racemická a značí-li R₂ C₁-salkyl a R₂ atom vodíku nebo halogenu, nesmí být R₃ C₁-salkyl, fenylyl nebo benzyl.

Vynález se rovněž týká farmaceutických přípravků obsahujících jako účinnou látku derivát benzodiazepinu obecného vzorce I.

Všechny výše uvedené sloučeniny obecného vzorce I jsou nové.

Nové deriváty benzodiazepinu obecného vzorce I mají hlavně významnou trankvilizačně-sedativní účinnost.

Některé z popsaných derivátů 1,4-benzodiazepinu mají vzhledem k své význačné trankvilizačně-sedativní účinnosti velký praktický význam.

Z výsledků hodnocení účinnosti známých 1,4-benzodiazepinů bylo možno odvodit některé vztahy mezi jejich chemickou strukturou a farmakologickou účinností. Mezi jiným bylo zjištěno, že je nezbytně nutná přítomnost dvojné vazby v poloze 4,5, mají-li se získat sloučeniny s vysokou aktivitou, neboť tetrahydroderiváty získané nasycením této dvojné vazby vykazovaly obecně mnohem nižší účinnost ve všech farmakologických testech ve srovnání s příslušnými nenasyčenými sloučeninami. Tyto nízké účinnosti ještě dále klesají, zavede-li se substituent na dusík v poloze 4 (viz například monografii L. H. Sternbacha a spol.: „Drugs

Affecting the Central Nervous System", vydavatel A. Burger, 1968, svazek 2, str. 237]. Těmito fakty se dá vysvětlit, proč počet až dosud připravených derivátů tetrahydrobenzodiazepinu je mnohem nižší než počet příslušných dihydroderivátů.

Pro přípravu 4-substituovaných derivátů tetrahydro-1,4-benzodiazepinů bylo až dosud použito následujících metod.

1-Monosubstituované a 1,4-disubstituované deriváty tetrahydrodiazepinu se připravují přímou alkylací 1,4-tetrahydrodiazepinu [J. Med. Chem. 7, 386 (1964); francouzský patent číslo 1 339 762].

Podle amerického patentu číslo 3 501 474 a holandské patentové přihlášky čís. 69-17 320 se N⁴-substituované deriváty tetrahydro-1,4-benzodiazepin-2-onu připravují rozšířením kruhu příslušných isochinalinů.

V japonském patentovém spisu číslo 48—25 199 je popsána příprava derivátů tetrahydro-1,4-benzodiazepin-2-onu majících v poloze 4 substituovanou karbamoylovou skupinu.

Autoři vynálezu nyní neočekávaně našli, že oproti shora uvedeným známým údajům literatury jsou 4-substituované deriváty tetrahydro-1,4-benzodiazepinu obecného vzorce I, ve kterém R₁, R₂, R₃ a R₆ mají shora uvedený význam, význačně farmalogicky účinné.

V obecném vzorci I může atom halogenu R₁ znamenat atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, výhodně atom chloru.

Alkylová skupina R₃ může znamenat výhodně nižší alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, například methylovou, ethylovou, n-propylovou, isopropylovou, n-butylovou, isobutylovou, terc.butylovou, amylovou, isoamylovou nebo hexylovou skupinu a podobné. Výhodnou alkylovou skupinou je methylová skupina.

Fenylová skupina R₆ může být, jak bylo uvedeno výše, popřípadě substituována atomem halogenu. Tímto atomem halogenu může být například atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, a zmíněný atom halogenu může být připojen výhodně v orthopoloze fenylové skupiny.

Jako alkylových skupin uvedených výše v popisu vynálezu lze použít například methylové, ethylové, n-propylové, isopropylové, n-butylové, isobutylové, amylové, isoamylové nebo isomerních hexylových skupin. Z alkoxy skupin jsou nejvýhodnější alkoxy skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, například methoxy skupina, ethoxy skupina, n-propoxy skupina, isopropoxy skupina, n-butoxy skupina, isobutoxy skupina, terc.butoxy skupina, amyloxy skupina, isoamyloxy skupina nebo isomerní hexyloxy skupina.

Zvláště výhodné jsou benzodiazepiny obecného vzorce I, ve kterém značí

R₁ atom halogenu nebo nitroskupinu, R₂ atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a R₃ alkoxykarbonylovou

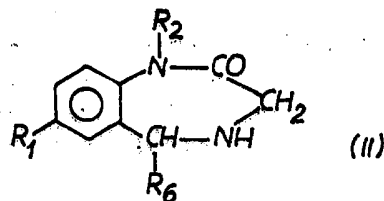
skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, karbamoylovou skupinu obsahující alkylový zbytek s 1 až 6 atomy uhlíku nebo methylfenylalkylový zbytek s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové skupině, alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

Ještě výhodnější jsou benzodiazepiny obecného vzorce I, ve kterém značí R₁ atom halogenu nebo nitroskupinu, R₂ atom vodíku nebo C₁₋₆-alkylovou skupinu a R₃ atom vodíku nebo substituent karbamoylové skupiny ve výše uvedeném významu.

Nejvýhodnějšími představiteli zmíněných benzodiazepinů jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém značí R₁ atom chloru nebo nitroskupinu, R₂ atom vodíku nebo methyl, a R₃ atom vodíku.

Jednou z nejúčinnějších sloučenin obecného vzorce I je 1-methyl-4-karbamoyl-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on.

Podle vynálezu se benzodiazepiny obecného vzorce I, ve kterém R₁, R₂, R₃ a R₆ mají shora uvedený význam, dají vyrábět tím způsobem, že se derivát 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu obecného vzorce II,



ve kterém R₁, R₂ a R₆ mají shora uvedený význam, nebo jeho sůl uvede do reakce se sloučeniną obecného vzorce IV,



v němž R₅ značí atom vodíku nebo alkalického kovu, C₆₋₁₄aryl, C₇₋₁₄alkyl nebo C₁₋₆alkyl, popřípadě substituovaný di-C₁₋₆alkylaminoskupinou, karboxyskupinou, C₁₋₆alkylaminoskupinou, karboxyskupinou, C₁₋₆alkoxykarbonylem, C₁₋₆alkoxy skupinou, amidokarbonylem, C₁₋₆alkylaminokarbonylem, fenyldiazinokarbonylem nebo 5 až 7členným nasyceným heterocyklickým kruhem obsahujícím 1 nebo 2 atomy dusíku a/nebo jeden další heteroatom je vybráný ze skupiny zahrnující atom kyslíku nebo atom síry, a Y značí skupinu NCO- nebo OCN, a získaná racemická nebo opticky aktivní sloučenina obecného vzorce I, v němž R₁, R₃ a R₆ mají shora uvedený význam a R₂ značí atom vodíku, se popřípadě nechá reagovat s alkylačním činidlem.

Všechny sloučeniny vyráběné způsobem podle vynálezu jsou nové. Výchozí sloučeniny obecného vzorce II lze vyrábět postupem podle maďarského patentového spisu č. 155 251.

Ve výchozích sloučeninách obecného vzorce IV může substituent R_5 značit atom kteréhokoli alkalického kovu, výhodně atom draslíku.

Reakční teplota se může pohybovat v širokém rozmezí, například mezi 0 až 180 °C, avšak výhodně se reakce provádí při teplotě místnosti. Reakční doba závisí na druhu výchozích látek, na použitém rozpouštědle a na reakční teplotě a pohybuje se obvykle od 1 do 12 hodin, výhodně od 3 do 6 hodin.

Reakční směs se dá zpracovat různými o sobě známými způsoby; volba vhodné metody závisí na povaze výchozích látek, konečného produktu a použitého rozpouštědla. Lze například postupovat tak, že se popřípadě vyloučené soli odfiltrují a filtrát se odpaří do sucha, a podobně.

Použije-li se při způsobu podle vynálezu jako výchozí látky sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém značí R_5 atom alkalického kovu a Y skupinu vzorce NCO-, je výhodné, použije-li se sloučenin obecného vzorce II, ve kterém R_1 , R_2 a R_3 mají shora uvedený význam, ve formě jejich adičních solí s kyselinami. Nejvhodnějšími adičními solemi s kyselinami jsou hydrohalogenidy, jako hydrochloridy nebo hydrobromidy, ale lze rovněž použít solí s jinými anorganickými nebo organickými kyselinami, jako například solí s kyselinou fosforečnou, octovou, propionovou, benzoovou a podobnými. Výhodně se při posléze uvedeném způsobu postupuje tak, že se sloučenina obecného vzorce II, ve kterém R_1 , R_2 a R_3 mají shora uvedený význam, rozpustí v inertním organickém rozpouštědle, do roztoku se uvádí bezvodý plynný chlorovodík, vyloučený hydrochlorid báze se odfiltruje, nasuspenduje bez sušení do rozpouštědla, které se používá v následujícím reakčním stupni, a pak se přidá sloučenina obecného vzorce IV, ve kterém značí R_5 atom alkalického kovu a Y skupinu vzorce NCO-. Jako rozpouštědla lze použít kteréhokoli rozpouštědla inertního vůči reakci, například methanolu, ethanolu, chloroformu, tetrachlormethanu, benzenu, vodného methanolu a podobných; zvláště výhodným rozpouštědlem je kyselina octová. Reakční teplota se může pohybovat v širokých mezích a nemá rozhodující význam, ale výhodně se reakce provádí při teplotě místnosti. Reakční doba závisí na druhu výchozích látek, na použitém rozpouštědle a na reakční teplotě a pohybuje se v rozmezí od 20 minut asi do 10 hodin.

Shora uvedený postup se výhodně provádí tak, že se sůl sloučeniny obecného vzorce II s minerální kyselinou, výhodně hydrochlorid, nasuspenduje do organické kapaliny a nechá se reagovat při teplotě místnosti s kyanatanem draselným.

Použije-li se při způsobu podle vynálezu jako výchozí látky sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém značí R_5 zbytek alifatického, cykloalifatického nebo aromatického uhlovodíku a Y skupinu vzorce -OCN,

je výhodné, nechá-li se reagovat zmíněná sloučenina se suspenzí příslušného benzodiazepinu obecného vzorce II, ve kterém R_1 , R_2 a R_3 mají shora uvedený význam, v inertním organickém rozpouštědle. Jako reakčního prostředí lze užít například etheru, tetrahydrofuranu, dioxanu nebo methanolu, ethanolu, chloroformu, tetrachlormethanu, benzenu, vodného methanolu a podobných. Je účelné použít suchých (bezvodých) rozpouštědel. Reakční teplota se může pohybovat v širokém rozmezí a nemá rozhodující vliv, ale výhodně se reakce provádí při teplotě místnosti. Reakční doba závisí na druhu výchozích látek, na použitém rozpouštědle a na reakční teplotě a pohybuje se v rozmezí asi od 1 do 20 hodin.

Při shora uvedeném způsobu se výhodně postupuje tak, že se sloučenina obecného vzorce II nasuspenduje do organického rozpouštědla, například do bezvodého etheru, u suspenze se nechá reagovat při teplotě místnosti s alkylosokyanátem.

Deriváty benzodiazepinu obecného vzorce I, ve kterém R_1 , R_3 a R_6 mají shora uvedený význam a R_2 značí atom vodíku, se dají, je-li třeba, alkylovat, a získají se deriváty, ve kterých R_2 značí alkyl. Ke zmíněné reakci se dají použít běžná alkylační činidla, jako alkylhalogenidy (výhodně alkyljodidy) nebo dialkylsulfáty.

Lze například postupovat tak, že se sloučenina obecného vzorce I převede nejprve na příslušný derivát alkalického kovu a získaná sloučenina se pak nechá reagovat s vhodným alkylačním činidlem. Sůl sloučeniny I s alkalickým kovem lze připravit například tak, že se derivát benzodiazepinu obecného vzorce I, ve kterém R_2 značí atom vodíku a R_1 , R_3 a R_6 mají shora uvedený význam, nechá reagovat s alkalickým kovem, s hydridem alkalického kovu nebo s amidem alkalického kovu, výhodně se sodíkem nebo s amidem sodným, při 0 až 150 stupňů Celsia, v inertním rozpouštědle, jako v dioxanu, benzenu nebo toluenu.

Po zpracování reakční směsi se produkt obvykle získá v krystalické formě. Získá-li se ve formě olejovité látky, lze ji obvykle velmi snadno převést na krystalickou formu překrystalizováním z obvyklých rozpouštědel, například z alifatických nebo cyklických etherů, jako z diethyletheru, dioxanu, tetrahydrofuranu a podobných.

Je-li třeba, lze benzodiazepiny obecného vzorce I, ve kterém R_1 , R_2 , R_3 a R_6 mají shora uvedený význam, podrobit dalším operacím, například krystalizací. Pro překrystalizování lze použít jako rozpouštědla například alifatických alkoholů, jako methanolu nebo ethanolu, aromatických uhlovodíků, jako benzenu, ketonů, jako acetonu, alifatických esterů, zvláště alkankarboxylátů, jako ethylacetátu, alifatických uhlovodíků, obzvláště nasycených alifatických uhlovodíků, s 5 až 10 atomy uhlíku, jako n-hexanu, etherů, zvláště dialkyletherů,

jako diethyletheru, nasycených cyklických etherů, jako tetrahydrofuranu, a dále acetonitrilu, a rovněž směsí uvedených rozpouštědel, například směsí tetrahydrofuranu s hexanem nebo směsí ethylacetátu s etherem.

Způsobem podle vynálezu se získají deriváty benzodiazepinu obecného vzorce I ve vysokých výtěžcích a v dobře definovaném stavu. Výsledky elementárních analýz získaných látek jsou v dobrém souhlasu s vypočítanými hodnotami.

Podle toho, použije-li se při postupu podle vynálezu jako výchozí látky racemické nebo opticky aktivní sloučeniny obecného vzorce II, získá se i konečný produkt obecného vzorce I v racemické nebo opticky aktivní formě.

4-Substituované deriváty 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu obecného vzorce I, připravené způsobem podle vynálezu, mají vynikající trankvilizačně-sedativní účinnost. Nejúčinnějším zástupcem těchto sloučenin je 1-methyl-4-karbamoyl-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on.

Farmakologické testování derivátů benzodiazepinu obecného vzorce I bylo provedeno níže uvedenými metodami:

Testy byly prováděny na CFLP myších obou pohlaví, vážících 18 až 22 g. Při screeningových testech byly zkoušené látky podávány intraperitoneálně (i.p.) jednu hodinu před vlastním testem. 1-Methyl-4-karbamoyl-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, nejúčinnější zástupce sloučenin připravených způsobem podle vynálezu, a referenční látky (Diazepam a Chlordiazepoxid) byly aplikovány orálně, rovněž jednu hodinu před provedením vlastního testu.

Stanovení protikřečové účinnosti:

1) První série testů byla provedena metodou podle Everetta a Richardse [Everett G. M. a Richards R. K.: J. Pharm. Exp. Ther. **81**, 402 (1944)]. Pokusným zvířatům bylo subkutánně aplikováno 125 mg/kg metrazolu a za 1 hodinu po jeho podání byl zjištěn počet zvířat, u nichž nedošlo k tonicko-extenzním křečím, a byl stanoven počet přežívajících zvířat. Střední účinná dávka ED₅₀ byla vypočtena ze získaných dat probitovou analýzou.

2) Další testování látek bylo provedeno metodou maximálních elektrošoků (100 Hz, 30 V, 0,2 s) podle Swinyarda a spolupracovníků [viz Swinyard E. A., Brown W. C., Goodman L. S.: J. Pharmacol. **106**, 319 (1952)]. Testovaná sloučenina byla pokládána za účinnou, když ochránila pokusná zvířata před tonicko-extenzivními křečemi zadních končetin.

Antagonismus vůči křečím způsobeným strychninem:

Zvířatům byl intraperitoneálně aplikován strychnin v dávce 2 mg/kg, která u kontrolních zvířat vyvolala tonicko-extenzní křeče [viz Kerley T. L., Richards A. G., Begley R. W., Abren B. E. a Weaver L. C.: J. Pharmacol. Exp. Ther. **132**, 360 (1961)]. Testovaná sloučenina byla pokládána za účinnou, když ochránila pokusná zvířata před těmito křečemi.

Stanovení svalové inkoordinační účinnosti:

a) Test rotující tyčkou

Testování bylo prováděno metodou podle Kinnarda a Carra [Brit. J. Pharmacol. Exp. Ther. **121**, 354 (1957)]. Kontrolní zvířata se udržela 120 sekund na tyčce rotující frekvencí 12 otáček/min. Hodnoty ED₅₀ byly vypočteny z procentního počtu pokusných zvířat, která po aplikaci testované sloučeniny spadla s tyčky dolů během 120 sekund.

b) Trakční test

Testování bylo prováděno metodou podle Theobalda a spolupracovníků [Arch. Int. Pharmacodyn. **148**, 560 (1964)]. Obě přední končetiny pokusných zvířat byly položeny na vodorovnou tyčku tak, aby zvířata tyčku uchopila. Kontrolní zvířata přitáhla zadní končetiny k předním na tyčku během 5 sekund. Hodnoty ED₅₀ byly vypočteny z procentního množství pokusných zvířat, jejichž odpověď po aplikaci testované látky byla negativní.

Stanovení účinku na potenciaci narkózy:

Jak je známo, játra nemohou metabolizovat sodnou sůl kyseliny diethylbarbiturové [viz Ebert A. G., Yim G. K. W., Miya T. S.: Biochem. Pharmacol. **13**, 1261 (1964)]. Testování bylo prováděno tak, že za jednu hodinu po podání zkoušené sloučeniny v různých dávkách bylo pokusným zvířatům aplikováno intraperitoneálně 100 mg/kg karbiturátu. Hodnoty ED₅₀ testovaných sloučenin byly vypočteny z procentního množství zvířat, která upadla do spánku (zvířata v kontrolní skupině, která dostala pouze samotnou sodnou sůl kyseliny karbiturové v uvedené dávce, neupadla do spánku).

Účinek na potenciaci hexobarbitalové narkózy byl stanovován metodou podle Rümkeho a spolupracovníků [Arch. Int. Pharmacodyn. **148**, 10 (1963)]. Za 1 hodinu po podání testované sloučeniny byl myším aplikován do ocasní žíly hexobarbital v dávce 60 mg/kg a prodloužení doby narkózy bylo vyjádřeno v procentech vztažených na dobu narkózy kontrolní skupiny.

Stanovení akutní toxicity:

Test byl prováděn při teplotě místnosti

(24 °C) a hynutí zvířat bylo sledováno po dobu jednoho týdne.

Výsledky hodnocení 1-methyl-4-karbamoyl-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu (sloučenina „A”)

shora uvedenými farmakologickými testy jsou uvedeny v tabulce 1. Pro srovnání jsou v tabulce rovněž uvedeny výsledky analogických testů referentních látek (Diazepamu a Chlordiazepoxidu).

Tabulka 1

Metoda	ED ₅₀ mg/kg p.o. (95% mez spolehlivosti)		
	Diazepam	Chlordiazepoxid	Sloučenina „A”
Antimetrazolová účinnost	0,75 (0,4 — 1,04)	2,47 (1,06 — 6,41)	0,66 (0,26 — 0,93)
Účinnost vůči elektrickému šoku	8,29 (5,97 — 10,98)	23,5 (15,9 — 34,3)	19,3 (13,2 — 25,50)
Antistrychninová účinnost	5,71 —	28,4 —	26,0 —
Test rotující tyčkou	3,1 (1,81 — 4,2)	12,2 —	6,7 (5,5 — 11,7)
Trakční test	4,4 (3,2 — 5,7)	31,2 (7,53 — 52,55)	26,9 (16,4 — 41,7)
Narkózu potencující účinnost	3,9 (1,7 — 6,1)	8,1 (4,41 — 11,53)	8,8 (4,0 — 13,2)
Ztráta vzpřimovacího reflexu	238 (193,9 — 275,3)	435,6 (327,2 — 511,7)	1400 —
Akutní toxicita (LD ₅₀)	815 —	850 (691 — 1040)	1678 (1516 — 2564)

Jak je zřejmé z dat uvedených v tabulce 1, inhibiční účinek 1-methyl-4-karbamoyl-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu, nové sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu, vůči metrazolovým křečím je prakticky stejný jako analogický účinek Diazepamu, přičemž zmíněná nová sloučenina má svalově relaxační a sedativní účinek teprve ve vyšších dávkách. Podle výsledků farmakologického hodnocení jsou účinky nové sloučeniny („A”) mno-

hem podobnější účinkům Chlordiazepoxidu než účinkům Diazepamu, avšak ze srovnání poměrů velikosti dávek způsobujících svalovou inkoordinaci, svalovou relaxaci a potenciaci narkózy s dávkami protikřečově účinnými vyplývá, že uvedený nový derivát benzodiazepinu je zřejmě mnohem výhodnější než použité referenční sloučeniny. Shora uvedené poměry dávek jsou shrnuty v tabulce 2.

Tabulka 2

Sloučenina	(1)	(2)	(3)
Diazepam	4,3	7,6	5,2
Chlordiazepoxid	4,9	11,5	3,3
Sloučenina „A”	10,2	39,4	13,3

Poznámky:

- (1) poměr ED₅₀ z testu na rotující tyčce: ED₅₀ antimetrazolového účinku,
- (2) poměr ED₅₀ antistrychninového účinku: ED₅₀ antimetrazolového účinku,
- (3) poměr ED₅₀ narkózu potencujícího účinku: ED₅₀ antimetrazolového účinku.

Sumárně lze říci, že protikřečový účinek 1-methyl-4-karbamoyl-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu je totožný s obdobným účinkem Diazepamu,

zatímco jeho sedativní a svalově relaxační účinky jsou mnohem nižší a jeho terapeutický index je příznivější. Jednorázové intravenózní podání shora uvedené nové sloučeniny v dávce 5 mg/kg chrání 50 % pokusných zvířat proti křečím vyvolaným metrazolem ještě po 7 hodinách po aplikaci. Výsledky farmakologického hodnocení některých dalších N⁴-substituovaných derivátů 1,4-benzodiazepin-2-onu obecného vzorce I, získané shora uvedenými testovacími metodami, jsou uvedeny v následující tabulce 3.

Tabulka 3

Sloučenina (pok. čís.)	Antimetrazolový účinek ED ₅₀	Účinek proti elektrickému šoku ED ₅₀ i. p.	Test rotující tyčkou ED ₅₀	Hexobarbital potencující účinek ED ₅₀	Toxicita LD ₅₀ (i. p.)
2	12,5	14,0	20	168	> 1600
13	4,9	14,0	13,5	89	366,6
14	19,5	20	20	75	936
15	20	20	20	93	> 500
16	4,1	14,0	20	104	800
18	14,0	20	20	77	320
24	13,5	20	20	96	271,1
28	7,0	20	20	125	312,4
31	14,0	20	20	85	> 1600
33	3,4	14,0	23	110	687,6
55	1,85	10,0	7,0	368	611,2
56	2,2	8,4	13,0	112	661,2

Poznámka: všechny dávky jsou vyjádřeny v mg/kg.

Některé ze sloučenin připravených způsobem podle vynálezu mají o něco nižší antimetrazolovou účinnost než Chlórdiazepoxid, avšak na rozdíl od Diazepamu nemají tyto sloučeniny žádnou nebo mají jen malou sedativní nebo svalově relaxační účinnost.

Účinná dávka sloučenin vyrobených způsobem podle vynálezu je obvykle asi 2 až 20 mg, výhodně 2,5 až 15 mg na jeden den. Toto množství účinné látky může být buď podáno najednou v jedné dávce, nebo rozděleno do několika stejných dávek. Aktuální dávku je vždy nutné určit podle potřeby nemocného a na základě rozhodnutí lékaře, podle typu a intenzity onemocnění. Způsob podle vynálezu není však v žádném případě omezen na shora uvedené rozmezí dávek.

Deriváty benzodiazepinu obecného vzorce I, ve kterém R_1 , R_2 , R_3 a R_6 mají shora uvedený význam, lze převést o sobě známými postupy, za užití běžných netoxických, inertních pevných nebo kapalných nosičů a/nebo pomocných látek na orálně, parenterálně nebo enterálně aplikovatelné farmaceutické přípravky. Farmaceutické přípravky mohou obsahovat jednu nebo více sloučenin obecného vzorce I nebo mohou obsahovat sloučeniny obecného vzorce I v kombinaci s jinými farmaceuticky aktivními látkami. Jako vhodných nosičů lze při výrobě zmíněných farmaceutických přípravků použít například vody, želatiny, laktózy, škrobu, pektinu, stearanu hořečnatého, kyseliny stearové, talku, rostlinných olejů (jako podzemnicového oleje, olivového oleje a podobných), arabské gumy, polyalkylenglykolů, vazelíny a podobných. Aktivní látky lze zpracovávat do formy pevných přípravků (například tablet, pastilek, dražé, tobolek, pilulek a podobných) nebo do formy tekutých přípravků (například olejových nebo vodných roztoků, suspenzí, emulzí, sirupů, měkkých želatinových tobolek, injekčních vodných nebo olejových roztoků nebo suspenzí a podobných). Množství pevné nosné látky se může pohybovat v širokém rozmezí; jednotlivá dávka obsahuje výhodně asi 0,025 až 1 g pevného nosiče. Farmaceutické přípravky mohou dále popřípadě obsahovat běžné farmaceutické pomocné látky, jako například konzervační látky, stabilizační látky, smáčedla, emulgační činidla, soli pro úpravu osmotického tlaku, pufry, chuťové látky, aromatické látky a podobné.

Farmaceutické přípravky lze vyrábět o sobě známými běžnými farmaceutickými postupy, například proséváním, míšením, granulováním, lisováním a/nebo rozpouštěním. Je-li třeba, lze farmaceutické přípravky podrobit dalším operacím, například sterilizaci.

Způsob vynálezu je blíže objasněn v následujících příkladech, které však jeho rozsah nijak neomezuji.

Stupeň čistoty vyrobených látek byl hodnocen chromatografií na tenké vrstvě. Hod-

noty R_f byly stanoveny na destičkách silikagelu G podle Stahla (firmy Merck), za užití jednoho z následujících rozpouštědlových systémů jako elučního činidla: (1) směs n-hexanu, ethylacetátu a chloroformu v poměru 1:1:8; (2) směs n-hexanu, kyseliny octové a chloroformu v poměru 1:1:8; (3) směs chloroformu s methanolem v poměru 9:1. Skvrny látek vyvolané chlorační technikou (Chlor — tolidin). Teploty tání byly stanoveny na aparatuře podle Dr. Totoliho (teploty tání uvedené v příkladech nejsou korigované). V některých případech byla struktura produktů identifikována IČ nebo NMR spektroskopii nebo hmotovými spektry.

Příklady provedení

Příklad 1

1-Methyl-4-karbamoyl-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Do roztoku 5,72 g (0,02 mol) 1-methyl-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu ve 20 ml chloroformu se uvádí několik minut bezvodý plynný chlorovodík, pak se vyloučený hydrochlorid odfiltruje a nasuspenduje do 200 ml kyseliny octové. K suspenzi se přidá 4,5 g pevného kyanatanu draselného a směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti; během uvedené doby vznikne čirý roztok. Roztok se ochladí, zneutralizuje koncentrovaným amoniakem, vyloučená látka se odfiltruje a promyje vodou. Získá se 6,0 g (94,9 %) 1-methyl-4-karbamoyl-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu. Po překrystalování z ethanolu má produkt teplotu tání 217 až 219 °C, $R_f^2 = 0,28$.

Pro $C_{17}H_{16}O_2N_3Cl$ ($M = 329,76$)

vypočteno:

61,95 % C, 4,9 % H, 12,7 % N;

nalezeno:

61,90 % C, 4,9 % H, 13,0 % N.

Podobným způsobem, za užití příslušných výchozích látek se připraví následující sloučeniny:

Příklad 2

4-Karbamoyl-5-fenyl-7-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Výtěžek 73,5 %. Teplota tání 239 až 241 stupňů Celsia (po překrystalizování z ethanolu). $R_f^2 = 0,22$.

Pro $C_{16}H_{17}N_4O_4$ ($M = 326,32$)

vypočteno:

58,85 % C, 4,3 % H, 17,2 % N;
nalezeno:
59,1 % C, 4,5 % H, 16,8 % N.

Příklad 3

4-Karbamoyl-5-fenyl-1,3,4,5-tetrahydro-
-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Výtěžek 74,2 %. Teplota tání 227 až 228
stupňů Celsia (po překrystalování z ethano-
lu). $R_f^2=0,45$.

Pro $C_{16}H_{15}O_2N_3$ ($M=281,30$)

vypočteno:
68,3 % C, 5,4 % H, 15,0 % N;
nalezeno:
68,0 % C, 5,2 % H, 15,0 % N.

Příklad 4

4-Karbamoyl-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetra-
hydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Výtěžek 98,5 %. Teplota tání 241 až 245
stupňů Celsia (po překrystalizování z ethano-
lu). $R_f^2=0,35$.

Pro $C_{16}H_{14}O_2N_3Cl$ ($M=315,75$)
vypočteno:
60,75 % C, 4,5 % H, 15,3 % N;
nalezeno:
60,4 % C, 4,2 % H, 15,0 % N.

Příklad 5

4-Methylkarbamoyl-5-fenyl-7-nitro-1,3,4,5-
-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

5,6 g [0,02 mol] 7-nitro-5-fenyl-1,3,4,5-te-
trahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu se na-
suspenduje do 25 ml bezvodého etheru a k
suspenzi se přidá 4,8 ml [0,08 mol] methyl-
isokyanátu. Reakční směs se míchá 16 ho-
din při teplotě místnosti, pak se vyloučená
krystalická látka odfiltruje a promyje ethe-
rem. Získá se 6,03 g (96,7 %) 4-methylkar-
bamoyl-5-fenyl-7-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-
-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu o teplotě tání
176 až 180 °C. Po překrystalizování z etha-
nolu má produkt teplotu tání 179 až 180 °C;
 $R_f^2=0,4$.

Pro $C_{17}H_{18}O_4N_4$ ($M=312,31$)
vypočteno:
60,0 % C, 4,7 % H, 16,45 % N;
nalezeno:
60,3 % C, 4,6 % H, 16,2 % N.

Podobným způsobem, za užití příslušných
výchozích látek, se připraví následující slou-
čeniny:

Příklad 6

4-Methylkarbamoyl-5-fenyl-1,3,4,5-tetra-
hydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Výtěžek 96,4 %. Teplota tání 140 až 144 °C
(po překrystalizování z acetonitrilu). $R_f^2=$
 $=0,4$.

Pro $C_{17}H_{17}O_2N_3$ ($M=295,33$)
vypočteno:
69,15 % C, 5,8 % H, 14,3 % N;
nalezeno:
68,97 % C, 5,7 % H, 14,5 % N.

Příklad 7

4-Methylkarbamoyl-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-
-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Výtěžek 88,6 %. Teplota tání 235 až 238
stupňů Celsia (po překrystalizování z ethano-
lu). $R_f^2=0,35$.

Pro $C_{17}H_{16}N_3O_2Cl$ ($M=329,78$)
vypočteno:
61,85 % C, 4,9 % H, 12,7 % N;
nalezeno:
61,58 % C, 4,5 % H, 12,7 % N.

Příklad 8

4-Ethylkarbamoyl-5-fenyl-7-nitro-1,3,4,5-
-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Výtěžek 72,5 %. Teplota tání 185 až 189
stupňů Celsia (po překrystalizování z etha-
nolu). $R_f^2=0,2$.

Pro $C_{18}H_{18}O_4N_4$ ($M=354,36$)
vypočteno:
61,0 % C, 5,1 % H, 15,8 % N;
nalezeno:
61,3 % C, 4,3 % H, 16,0 % N.

Příklad 9

4-n-Butylkarbamoyl-5-fenyl-7-nitro-1,3,4,5-
-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Výtěžek 82,3 %. Teplota tání 204 až 208
stupňů Celsia (po překrystalizování z ace-
tonitrilu). $R_f^2=0,3$.

Pro $C_{20}H_{22}O_4N_4$ ($M=382,4$)
vypočteno:
62,75 % C, 5,8 % H, 14,7 % N;
nalezeno:
62,95 % C, 6,2 % H, 14,8 % N.

Příklad 10

4-n-Butylkarbamoyl-5-fenyl-1,3,4,5-tetra-
hydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Výtěžek 87,9 %. Teplota tání 202 až 204
stupňů Celsia (po překrystalizování z ace-
tonitrilu). $R_f^2=0,65$.

Pro $C_{20}H_{23}O_2N_3$ ($M=337,41$)
vypočteno:
71,3 % C, 6,9 % H, 12,5 % N;
nalezeno:
71,1 % C, 6,3 % H, 12,5 % N.

Příklad 11

4-n-Butylkarbamoyl-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Výtěžek 91,5 %. Teplota tání 226 až 229 stupňů Celsia (po překrystalizování z ethanolu). $R_f^2=0,75$.

Pro $C_{20}H_{22}O_2N_3Cl$ ($M=371,86$)
vypočteno:
64,6 % C, 6,0 % H, 11,3 % N;
nalezeno:
64,8 % C, 6,1 % H, 11,4 % N.

Příklad 12

4-Fenylkarbamoyl-5-fenyl-7-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Výtěžek 63,3 %. Teplota tání 222 až 224 stupňů Celsia (po překrystalizování ze směsi tetrahydrofuranu s hexanem). $R_f^2=0,6$.

Pro $C_{22}H_{18}O_4N_4$ ($M=402,41$)
vypočteno:
65,8 % C, 4,5 % H, 14,0 % N;
nalezeno:
65,8 % C, 4,7 % H, 13,7 % N.

Příklad 13

4-Fenylkarbamoyl-5-fenyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Výtěžek 84,8 %. Teplota tání 227 až 228 stupňů Celsia (po překrystalizování z acetonitrilu). $R_f^2=0,72$.

Pro $C_{22}H_{18}O_2N_3$ ($M=357,39$)
vypočteno:
74,0 % C, 5,4 % H, 11,8 % N;
nalezeno:
73,6 % C, 6,4 % H, 11,6 % N.

Příklad 14

4-Fenylkarbamoyl-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Výtěžek 82,2 %. Teplota tání 232 až 237 stupňů Celsia (po překrystalizování z acetonitrilu). $R_f^2=0,7$.

Pro $C_{22}H_{18}O_2N_3Cl$ ($M=391,85$)
vypočteno:
67,45 % C, 4,6 % H, 10,7 % N;
nalezeno:
67,8 % C, 5,3 % H, 11,05 % N.

Příklad 15

1-Methyl-4-(1-methyl-benzylkarbamoyl)-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Výtěžek 75,7 %. Teplota tání 163 až 165

stupňů Celsia (po překrystalizování z ethylacetátu). $R_f^2=0,6$.

Pro $C_{25}H_{24}O_2N_3Cl$ ($M=433,92$)
vypočteno:
69,15 % C, 5,6 % H, 9,7 % N;
nalezeno:
68,9 % C, 5,6 % H, 9,7 % N.

Příklad 16

4-(1-Methyl-benzylkarbamoyl)-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzodiazepin-2-on

Výtěžek 78 %. Teplota tání 170 až 172 stupňů Celsia (po překrystalizování ze směsi ethylacetátu s etherem). $R_f^2=0,55$.

Pro $C_{24}H_{22}O_2N_3Cl$ ($M=419,90$)
vypočteno:
68,6 % C, 5,25 % H, 10,0 % N;
nalezeno:
68,2 % C, 4,9 % H, 10,4 % N.

Příklad 17

1-Methyl-4-(1-naftylkarbamoyl)-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Výtěžek 72 %. Teplota tání 271 až 273 stupňů Celsia (po překrystalizování z dimethylformamidu). $R_f^2=0,80$.

Pro $C_{27}H_{22}O_2N_3$ ($M=455,95$)
vypočteno:
71,13 % C, 4,96 % H, 9,22 % N;
nalezeno:
71,52 % C, 4,52 % H, 9,18 % N.

Příklad 18

4-(1-Naftylkarbamoyl)-5-fenyl-7-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Výtěžek 95 %. Teplota tání 194 až 196 stupňů Celsia (po překrystalizování z ethylacetátu). $R_f^2=0,70$.

Pro $C_{26}H_{20}O_4N_4$ ($M=452,47$)
vypočteno:
69,02 % C, 4,56 % H, 12,38 % N;
nalezeno:
69,36 % C, 4,38 % H, 12,22 % N.

Příklad 19

(+)-1-Methyl-4-karbamoyl-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Výchozí látka: (—)-1-methyl-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (připravený způsobem popsáným v maďarském patentu číslo 160 769. Výtě-

žek 77,4 %. Teplota tání 215 až 217 °C (po překrystalizování z ethanolu). $[\alpha]_D^{25} = +613,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1$, chloroform).

Příklad 20

(—)-1-Methyl-4-karbamoyl-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Výchozí látka: (+)-1-methyl-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on [připravený způsobem popsaným v maďarském patentu číslo 160 769]. Výtěžek 89,2 %. Teplota tání 215 až 217 °C. $[\alpha]_D^{25} = -612,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1$, chloroform).

Deriváty benzodiazepinu obecného vzorce I připravené způsobem podle vynálezu lze převést na orálně aplikovatelné farmaceutické přípravky, například následujícím způsobem.

Příklad 21

Příprava tablet

Tablety následujícího složení lze připravit obvyklým způsobem tabletování.

g

1-Methyl-4-karbamoyl-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on	0,010
laktóza	0,226
škrob	0,125
želatina	0,004
talek	0,012
stearin	0,004
ultraamyllopektin	0,012
koloidní kyselina křemičitá	0,002

Příklad 22

1-Methyl-4-karbamoyl-5-(2'-chlorfenyl)-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Postup podle příkladu 10 se opakuje s tím rozdílem, že místo 1-methyl-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu se jako výchozí látky použije ekvivalentního množství 1-methyl-5-(2'-chlorfenyl)-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu.

IČ spektrum (KBr):

$\nu_{as}(\text{NH}_2)$: 3360 cm^{-1}
 $\nu_s(\text{NH}_2)$: 3220 cm^{-1}
 amid 1: 1660 cm^{-1} .

Aromatický kruh:

1596, 1582, 1486, 830, 755 cm^{-1} .

NMR spektrum (v DMSO — d_6):

$\delta(\text{CH}_3)$: 2,52 ppm (3H), singlet
 $\delta(\text{CH}_2)$: 4,00 ppm (2H), kvartet

(NH_2) : 6,2 ppm (2H), singlet
 (CH) : 6,45 ppm (1H), singlet
 7ArH : 410 — 470 Hz (7H), m.

Příklad 23

4-Karbamoyl-5-(2'-chlorfenyl)-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

K 3,1 g (0,01 mol) 5-(2-chlorfenyl)-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu se přidá 21 ml 2N methanolového roztoku kyseliny chlorovodíkové a směs se míchá několik minut za chlazení. K reakční směsi se potom přidá ether; vysrážený hydrochlorid se odfiltruje a suspenduje ve 30 ml kyseliny octové. K suspenzi se přidá 2 g krystalického kyanatanu draselného a směs se pak míchá přes noc. Reakční směs se potom zneutralizuje přidávkou směsi koncentrovaného hydroxidu amonného a vody v poměru 1:1. Vysrážená tuhá látka se odfiltruje a promyje vodou. Získá se 3,45 gramu 4-karbamoyl-5-(2'-chlorfenyl)-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu (98,6 % teorie). Produkt překrystalizovaný ze směsi dimethylformamidu a vody taje při 271 až 273 °C. $R_f = 0,4$.

Elementární analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$
 ($M = 350,21$)

vypočteno:

54,88 % C, 3,74 % H, 12,00 % N;

nalezeno:

54,69 % C, 3,69 % H, 12,20 % N.

Příklad 24

Postupuje se podle příkladu 1 a z příslušné výchozí sloučeniny se připraví 1-methyl-4-(isopropylkarbamoyl)-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, výtěžek 97,8 %. Teplota tání 222 až 225 °C (po překrystalování z acetonitrilu), $R_f = 0,49$.

Příklad 25

Postupuje se podle příkladu 1 a z příslušné výchozí sloučeniny se připraví 1-methyl-4-[2-(dimethylaminoethyl)karbamoyl]-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, výtěžek 88,5 %, teplota tání 153 až 155 °C (po vysrážení ze směsi methanolu a vody), $R_f = 0,15$.

Příklad 26

Postupuje se podle příkladu 1 a z příslušné výchozí sloučeniny se připraví 1-methyl-4-[(3-acetylfenyl)karbamoyl]-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, výtěžek 0,47 %, teplota tání 198 až 199 °C (po překrystalizování z ethanolu), $R_f = 0,47$.

Příklad 27

Postupuje se podle příkladu 1 a z příslušné výchozí sloučeniny se připraví 1-methyl-4-[(karboxymethylkarbamoyl)-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, výtěžek 79,5 %, teplota tání 197 až 198 °C (po překrystalování z ethanolu), $R_f^2=0,05$.

Příklad 28

Postupuje se podle příkladu 1 a z příslušné výchozí sloučeniny se připraví 1-methyl-4-[(methoxykarbonylmethylkarbamoyl)-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, výtěžek 91,5 %, teplota tání 240 až 242 °C (po překrystalování z acetonitrilu), $R_f^2=0,44$.

Příklad 29

Postupuje se podle příkladu 1 a z příslušné sloučeniny se připraví 1-methyl-4-[(ethoxykarbonylmethylkarbamoyl)-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, výtěžek 91,3 %, teplota tání 164 až 166 °C (po překrystalování z ethanolu), $R_f^2=0,48$.

Příklad 30

Postupuje se podle příkladu 1 a z příslušné výchozí sloučeniny se připraví 1-methyl-4-[(3-ethoxypropyl)karbamoyl]-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzodiazepin-2-on, výtěžek 92,3 %, teplota tání 119 až 121 °C (po překrystalování ze směsi etheru a isopropyletheru), $R_f^2=0,56$.

Příklad 31

Postupuje se podle příkladu 1 a z příslušné výchozí sloučeniny se připraví 1-methyl-4-[(2-methoxyethyl)karbamoyl]-5-fenyl-7-

-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzodiazepin-2-on, výtěžek 97,4 %, teplota tání 162 až 163 °C (po překrystalování z ethanolu), $R_f^2=0,39$.

Příklad 32

Postupuje se podle příkladu 1 a z příslušné výchozí sloučeniny se připraví 1-methyl-4-[(karbamoylmethylkarbamoyl)-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzodiazepin-2-on, výtěžek 92,9 %, teplota tání 200 až 203 °C (po překrystalování z ethanolu), $R_f^2=0,2$.

Příklad 33

Postupuje se podle příkladu 1 a z příslušné výchozí sloučeniny se připraví 1-methyl-4-[(methylkarbamoyl-methyl)karbamoyl]-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzodiazepin-2-on, výtěžek 86,7 %, teplota tání 199 až 202 °C (po překrystalování z ethanolu), $R_f^2=0,15$.

Příklad 34

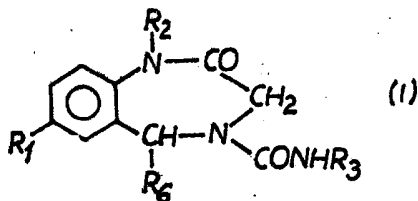
Postupuje se podle příkladu 1 a z příslušné výchozí sloučeniny se připraví 1-methyl-4-[(2-morfolinoethyl)karbamoyl]-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzodiazepin-2-on, výtěžek 90,9 %, teplota tání 180 až 183 °C (po překrystalování z benzenetneru), $R_f^2=0,55$.

Příklad 35

Postupuje se podle příkladu 1 a z příslušné výchozí sloučeniny se připraví 1-methyl-4-[(2-fenylhydrazinokarbonyl)methylkarbamoyl]-5-fenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzodiazepin-2-on, výtěžek 68,9 %, teplota tání 233 až 234 °C (po překrystalování ze směsi dimethylformamidu a vody), $R_f^2=0,2$.

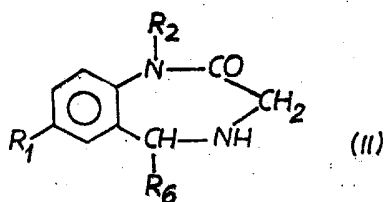
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby racemických nebo opticky aktivních derivátů 4-substituovaných 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onů obecného vzorce I,



v němž R_1 značí atom vodíku nebo halogenu, trifluormethylovou skupinu, amino skupinu nebo nitroskupinu, R_2 značí atom vodíku nebo C_1 -alkyl, R_3 značí atom vodíku,

C_6 -14aryl, C_7 -14aralkyl nebo C_1 -6alkyl, popřípadě substituovaný di- C_1 -6alkylaminoskupinou, karboxyskupinou, C_1 -6alkoxykupinou, C_1 -6alkoxykarbonylem, aminokarbonylem, C_1 -6alkylaminokarbonylem, fenylhydrazinokarbonylem nebo 5 až 7členným nasyceným heterocyklickým kruhem obsahujícím 1 nebo 2 atomy dusíku a/nebo jeden další heteroatom, vybraný ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku nebo atom síry, R_6 značí fenyl nebo halogenovaný fenyl, s výhradou, že je-li sloučenina racemická a značí-li R_2 C_1 -6alkyl a R_1 atom vodíku nebo halogenu, nesmí být R_3 C_1 -6alkyl, fenyl nebo benzyl, vyznačující se tím, že se racemický nebo opticky aktivní derivát 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu obecného vzorce II,



v něm R_1 , R_2 a R_6 mají shora uvedený význam, nebo jeho sůl, uvede do reakce se sloučeninou obecného vzorce IV,



v němž R_5 značí atom vodíku, atom alkalického kovu, C_6-14 aryl, C_7-14 aralkyl nebo C_1-6 alkyl, popřípadě substituovaný di- C_1 -alkylaminoskupinou, karboxyskupinou, C_1 -alkoxykarbonylem, C_1 -alkoxykupinou, aminokarbonylem, C_1 -alkylaminokarbonylem, fenylhydrazinokarbonylem nebo 5 až 7členným nasyceným heterocyklickým kruhem obsahujícím 1 nebo 2 atomy dusíku a/nebo jeden další heteroatom, jako je atom kyslíku nebo atom síry, a Y značí skupinu vzorce $NCO-$ nebo $OCN-$, a získaná racemická nebo opticky aktivní sloučenina obecného vzorce I, v němž R_1 , R_3 a R_6 mají shora uvedený význam a R_2 značí atom vodíku, se popřípadě nechá reagovat s alkylačním činidlem.

2. Způsob podle bodu 1 pro výrobu racemických nebo opticky aktivních derivátů 4-substituovaných 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onů shora uvedeného obecného vzorce I, v němž R_1 , R_2 a R_3 mají shora uvedený význam a R_6 značí fenyl, s výhradou, že je-li sloučenina racemická a značí-li R_2 C_1 -alkyl a R_1 atom vodíku nebo ha-

logenu, nesmí být R_3 C_1 -alkyl, fenyl nebo benzyl, vyznačující se tím, že se racemický nebo opticky aktivní derivát 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onů shora uvedeného obecného vzorce II, v němž R_1 a R_2 mají shora uvedený význam a R_6 značí fenyl, nebo jeho sůl, uvede do reakce se sloučeninou shora uvedeného obecného vzorce IV, v němž R_5 a Y mají shora uvedený význam, a získaná racemická nebo opticky aktivní sloučenina obecného vzorce I, v němž R_1 , R_2 a R_3 mají shora uvedený význam a R_6 značí fenyl, se popřípadě nechá reagovat s alkylačním činidlem.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II, v němž R_1 , R_2 a R_6 mají význam jako v bodě 2, nechá reagovat s kyselinou, výhodně s halogenovodíkem, a vzniklá sůl se uvede do reakce se sloučeninou obecného vzorce IV, ve kterém R_5 značí atom alkalického kovu a Y značí skupinu $NCO-$.

4. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II, v němž R_1 , R_2 a R_6 mají stejný význam jako v bodě 2, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce IV, v němž R_5 značí C_1 -alkyl, C_6-14 aryl nebo C_6-14 aralkyl, popřípadě ve výše uvedeném významu substituované tyto skupiny, a Y značí skupinu $OCN-$.

5. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se reakce provádí v rozpouštědle, ve směsi rozpouštědel nebo v suspenzačním činidle, které jsou inertní vůči reakci.

6. Způsob podle bodu 4, vyznačující se tím, že se reakce provádí v halogenovaném uhlovodíku, výhodně v chloroformu, v aromatickém uhlovodíku, výhodně v chlorbenzenu, v alifatickém nebo cyklickém etheru, výhodně v diethyletheru nebo tetrahydrofuranu, nebo ve směsi uvedených rozpouštědel.