



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.: C 07 D 243/26

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



(12) **PATENTSCHRIFT** A5

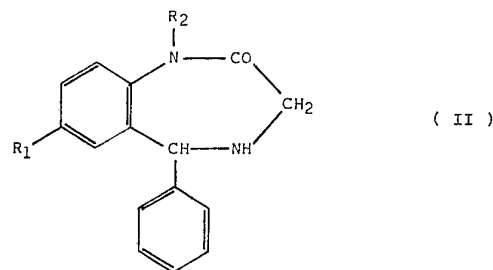
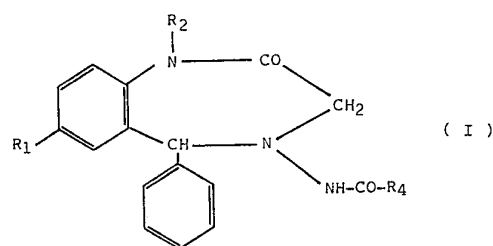
(11)

634 835

(21) Gesuchsnummer:	3424/79	(73) Inhaber:	Richter Gedeon Vegyészeti Gyar R.T., Budapest X (HU)
(62) Teilgesuch von:	8110/75		
(22) Anmeldungsdatum:	23.06.1975	(72) Erfinder:	Lajos Kisfaludy, Budapest II (HU) Julianna Röhricht, Budapest VII (HU) Laszlo Urögdi, Budapest VII (HU) Szabolcs Szeberényi, Budapest II (HU) Eva Pálosi, Budapest II (HU) László Szporny, Budapest XI (HU)
(30) Priorität(en):	25.06.1974 HU RI 540		
(24) Patent erteilt:	28.02.1983		
(45) Patentschrift veröffentlicht:	28.02.1983	(74) Vertreter:	Rottmann Patentanwälte AG, Zürich

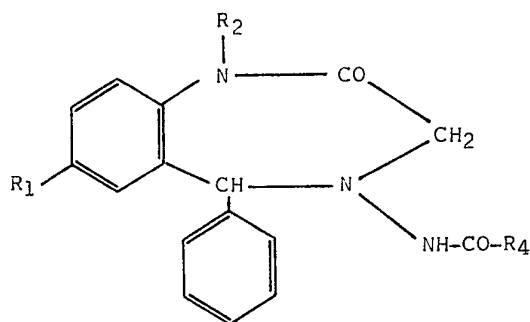
(54) **Verfahren zur Herstellung von neuen Benzodiazepinderivaten.**

(57) Die neuen Benzodiazepinderivate der allgemeinen Formel (I) werden hergestellt, indem man ein 5-Phenyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on der allgemeinen Formel (II) nitrosiert. Dabei erhält man eine entsprechende N⁴-Nitrosoverbindung, welche reduziert wird, so dass ein entsprechendes N⁴-Aminoderivat resultiert. Dieses wird weiter umgesetzt mit einer Verbindung der allgemeinen Formel R₄ - CO - Y. Die Symbole R₁, R₂, R₄ und Y haben die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung. Schliesslich kann die erhaltene, an der Stelle von R₂ Wasserstoff enthaltende Verbindung der allgemeinen Formel (I) N¹-alkyliert werden. Die Verbindungen der Formel (I) haben eine enzyminduzierende Wirkung.



PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von N⁴-substituierten 5-Phenyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-Derivaten der allgemeinen Formel (I)

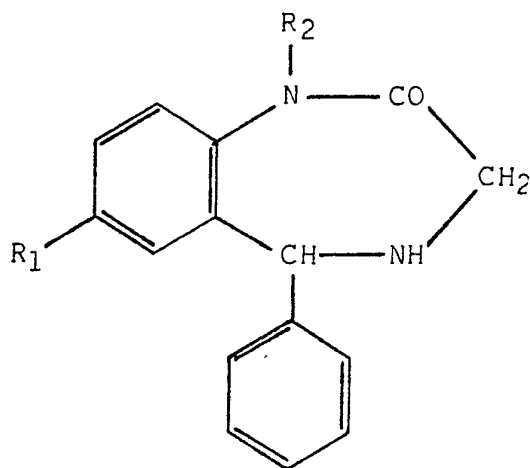


worin

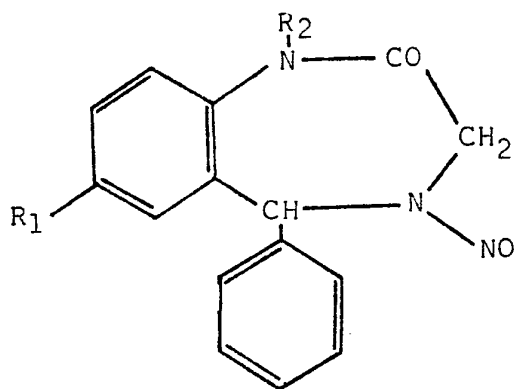
R₁ ein Wasserstoff- oder ein Halogenatom, eine Trifluormethyl-, Amino- oder Nitrogruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe, und

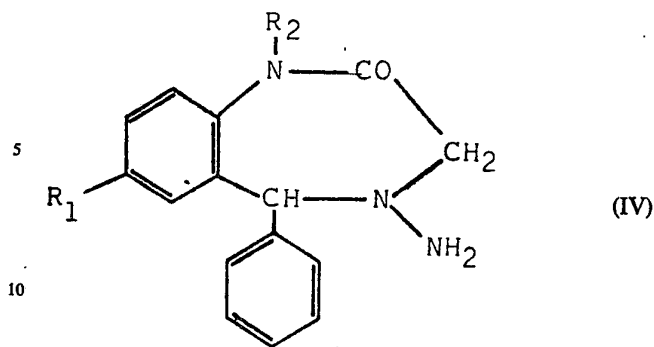
R₄ eine gegebenenfalls substituierte Alkyl- oder Arylgruppe bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man ein 5-Phenyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on der allgemeinen Formel (II)



worin R₁ und R₂ die obigen Bedeutungen haben, nitrosiert, das erhaltene N⁴-Nitrosoderivat der allgemeinen Formel (III)



worin R₁ und R₂ die obigen Bedeutungen haben, reduziert, das erhaltene N⁴-Aminoderivat der allgemeinen Formel (IV)



(I)

worin R₁ und R₂ die obigen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (V)



worin Y für ein Halogenatom oder für eine Hydroxylgruppe steht, umgesetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von N⁴-substituierten 5-Phenyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-Derivaten der allgemeinen Formel (I), worin R₁ und R₄ die obigen Bedeutungen haben und R₂ Alkyl ist, dadurch gekennzeichnet, dass man ein erhaltenes N⁴-substituiertes 5-Phenyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-Derivat der allgemeinen Formel (I), worin R₁ die obige Bedeutung hat und R₂ ein Wasserstoffatom ist, N¹-alkyliert.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das N⁴-Aminoderivat der allgemeinen Formel (IV) mit einer an der Stelle von Y eine Hydroxylgruppe enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel (V) umgesetzt.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid durchführt.

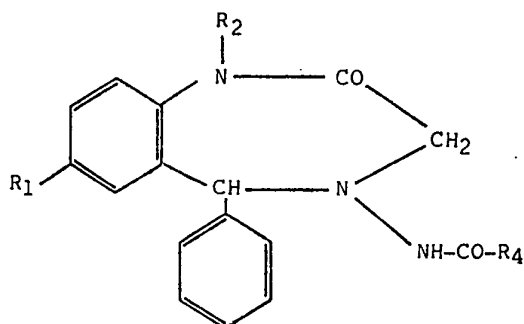
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das N⁴-Aminoderivat der allgemeinen Formel (IV) mit einer an der Stelle von Y ein Halogenatom enthaltenden Verbindung der allgemeinen Formel (V) umgesetzt.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Gegenwart von einem Säurebindemittel durchführt.

7. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die N¹-Alkylierung mit einem Alkylhalogenid oder Dialkylsulfat durchführt.

Die Erfindung betrifft die Herstellung von neuen, N⁴-substituierten 5-Phenyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-derivaten.

Es wurde gefunden, dass die neuen, in der N⁴-Stellung durch eine stickstoffhaltige und durch ihr Stickstoffatom an das N⁴-Stickstoffatom des Benzodiazepin-Ringsystems gebundene Gruppe substituierten 5-Phenyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one der allgemeinen Formel I



worin

R_1 ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Trifluormethyl-, Amino- oder Nitrogruppe,

R_2 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe, R_4 eine gegebenenfalls substituierte Alkyl- oder Arylgruppe bedeuten, überraschend vorteilhafte pharmakologische Eigenschaften, besonders enzyminduzierende Wirkungen zeigen.

Es ist bekannt, dass die 1,4-Benzodiazepinderivate in den letzten 10 Jahren grosse praktische Bedeutung erlangt haben, und zwar hauptsächlich infolge ihrer ausgezeichneten tranqullo-sedativen Wirkungen.

Einige in der N^4 -Stellung substituierte Tetrahydro-1,4-benzodiazepinderivate und ihre Herstellung wurden in der Literatur schon beschrieben; diese bekannten Derivate tragen aber an dem 4-Stickstoffatom andere, von der obigen Definition von R_4 völlig abweichende Substituenten.

Nach der französischen Patentschrift Nr. 1 339 762, sowie nach R. J. Fryer u. Mitarb., J. Med. Chem. 7, 386 (1964) werden 1- und 4-substituierte Tetrahydrobenzodiazepine durch die direkte Alkylierung von 1,4-disubstituierten Tetrahydro-benzodiazepinen erhalten;

nach der US Patentschrift Nr. 3 501 474 und der niederländischen Auslegeschrift 69 17 320 können N^4 -substituierte Tetrahydro-1,4-benzodiazepin-2-one durch Ringerweiterung aus den entsprechenden substituierten Isochinolinderivaten erhalten werden;

in der japanischen Patentschrift Nr. 48-25199 ist die Herstellung von in der N^4 -Stellung einen substituierten Carbamoylrest enthaltenden Tetrahydro-1,4-benzodiazepin-2-onen beschrieben.

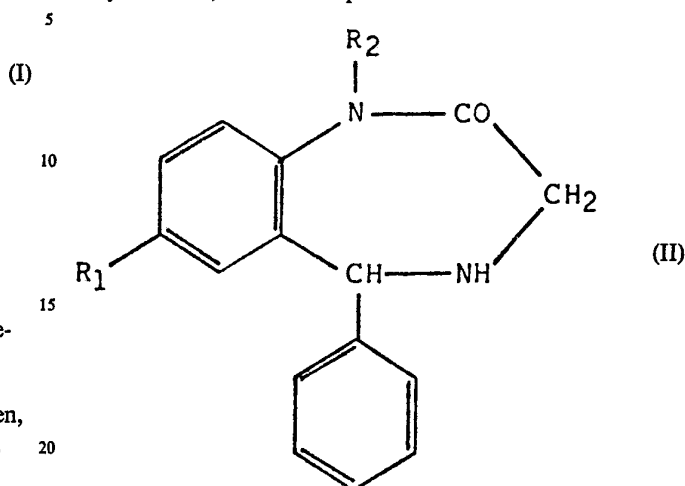
In den erfindungsgemäss herstellbaren neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I kann das in der Definition von R_1 erwähnte Halogenatom ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome sein, vorteilhaft ist es aber ein Chloratom.

R_2 kann als Alkylgruppe eine gerade oder verzweigte, 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthaltende Alkylgruppe, z.B. eine Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl-, Amyl-, Isoamyl-, Hexyl- usw. Gruppe vertreten; besonders vorteilhaft ist R_2 eine Methylgruppe.

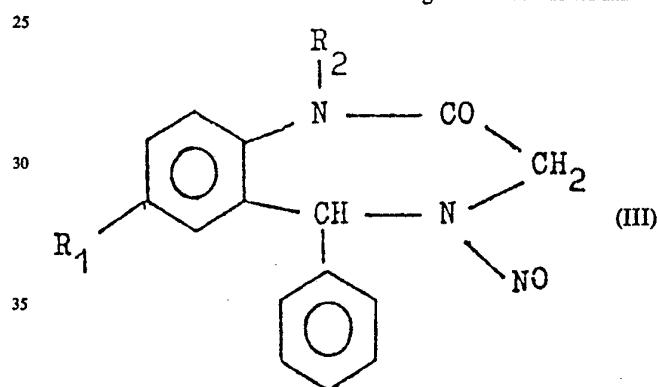
Die unter R_4 erwähnten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können einen oder mehrere, gleiche oder verschiedene Substituenten, wie Halogen-, z.B. Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, Hydroxyl-, Trifluormethyl-, Nitro-, Aminogruppen, durch Alkyl-, Aryl- oder Acylgruppen, mono- oder disubstituierte Aminogruppen, Oxo-, Thio-, Cyano-, Sulfo-, Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-, Aryl-, Alkoxy-, Alkenyloxy-, Aryloxy-, Alkylthio- usw. Gruppen tragen.

Sämtliche erfindungsgemäss herstellbaren neuen 5-Phenyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-derivate der Formel I zeigen aber die gemeinsame Eigenschaft, dass in ihnen der an dem N^4 -Stickstoffatom anwesende Substituent mindestens ein Stickstoffatom enthält und durch dieses Stickstoffatom unmittelbar zum N^4 -Stickstoffatom des Benzodiazepin-Ringsystems gebunden ist.

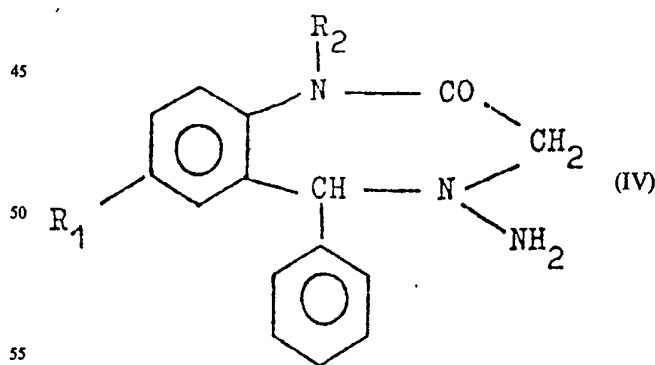
Die neuen N^4 -substituierten 1,3,4,5-Tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one der oben definierten Formel I werden erfindungsgemäss derart hergestellt, dass man ein 1,3,4,5-Tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on der Formel II



worin R_1 und R_2 die obige Bedeutung haben, nitrosiert, das erhaltene N^4 -Nitrosoderivat der allgemeinen Formel III



worin R_1 und R_2 die obige Bedeutung haben, reduziert, und das erhaltene N^4 -Aminoderivat der allgemeinen Formel IV



worin R_1 und R_2 die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (V)



worin Y für ein Halogenatom oder für eine Hydroxylgruppe stehen, umgesetzt.

Sämtliche Verbindungen der allgemeinen Formel I (bzw. der engeren Formeln III und IV) sind neue, in der Literatur bisher nicht beschriebene Produkte.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II sind schon bekannt und können z.B. nach der österreichischen Patentschrift Nr. 283 370 hergestellt werden.

Die Nitrosierung der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II kann durch Behandlung mit salpetriger Säure, bzw. mit einem Alkalinitrit, insbesondere mit Natriumnitrit in Gegenwart von einer Säure, zweckmässig einer Mineralsäure, z.B. von Schwefelsäure oder einer Halogenwasserstoffsäure, insbesondere von Salzsäure durchgeführt werden. Diese Reaktion wird vorteilhaft bei niedriger Temperatur, z.B. bei etwa 0°C, also unter Kühlung durchgeführt. Das zur Nitrierung eingesetzte Alkalinitrit wird — auf die Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel II berechnet — in mindestens äquivalenter Menge verwendet, im Interesse eines vollständigen Reaktionsablaufs und zum Erzielen von höheren Ausbeuten ist es aber zweckmässig das Nitrit in Überschuss, vorteilhaft 2 Mol Nitrit je Mol Verbindung der allgemeinen Formel II einzusetzen.

Bei einer vorteilhaften Ausführungsweise des erfindungsgemässen Verfahrens wird das als Ausgangsstoff eingesetzte Tetrahydro-1,4-benzodiazepin-2-on der allgemeinen Formel II in konzentrierter Salzsäure aufgeschlämmt und bei etwa 0°C tropfenweise mit der wässrigen Lösung von Natriumnitrit versetzt; nach der Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch alkalisch gemacht und erhaltene N⁴-Nitrosoderivat der allgemeinen Formel III abgetrennt. Als alkalisches Mittel kann zu diesem Zweck jede beliebige starke Base, z.B. die wässrige Lösung von einem Alkalihydroxyd, insbesondere aber konzentrierte Ammoniumhydroxydlösung verwendet werden; die Zugabe des alkalischen Mittels wird zweckmässig unter starker Kühlung durchgeführt.

Wenn die in obiger Weise erhaltene N⁴-Nitrosoverbindung der allgemeinen Formel III in das entsprechende N⁴-Aminoderivat der allgemeinen Formel IV überführt werden, so kann die Reduktion z.B. nach einer bekannten, zum Überführen von Nitrosoverbindungen in Aminoverbindungen geeigneten Methode durchgeführt werden; vorteilhaft werden zu diesem Zweck milde Reduktionsmittel, z.B. Zinkstaub in Essigsäure eingesetzt. Nach einer vorteilhaften Ausführungsweise dieser Reduktion wird das N⁴-Nitrosoderivat der allgemeinen Formel III in Essigsäure aufgeschlämmt und die Suspension unter Kühlen und Rühren portionenweise mit Zinkstaub versetzt. Nach Beendigung der Reduktion kann das erhaltene N⁴-Aminoderivat der allgemeinen Formel IV aus dem alkalisch gemachten Reaktionsgemisch isoliert werden.

Zur weiteren Umsetzung wird ein N⁴-Aminoderivat der allgemeinen Formel IV mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI



worin R₅ für eine gegebenenfalls substituierte Alkyl- oder aromatische Kohlenwasserstoffgruppe und Y für ein Halogenatom oder eine Hydroxylgruppe stehen, umgesetzt.

Werden als Ausgangsstoffe Verbindungen der allgemeinen Formel VI eingesetzt, in welchen Y für eine Hydroxylgruppe steht, dann können zur Beschleunigung, bzw. Vervollständigung der Reaktion irgendwelche, bei solchen Acylierungsreaktionen übliche Kondensationsmittel, z.B. Dicyclohexylcarbodiimid dem Reaktionsgemisch zugesetzt werden.

Bei diesem Verfahren werden die Ausgangsstoffe vorteilhaft in nahezu äquimolekularen Mengen eingesetzt. Wird ein Kondensationsmittel verwendet, so kann auch dieses in äquimolekularer Menge, zweckmässiger aber in 5-15%-igem Überschuss eingesetzt werden.

Falls Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel VI eingesetzt werden, welche an der Stelle von Y ein Halogenatom enthalten, so können zur Beschleunigung bzw. Vervollständigung der Reaktion die bei Säurehalogeniden durch-

geführten Acylierungsreaktionen üblichen Säurebindemittel, z.B. organische tertiäre Basen oder anorganische Basen, z.B. ein Erdalkalimetallhydroxyd, wie Magnesiumoxyd, dem Reaktionsgemisch zugesetzt werden. Wenn aber die Reaktionsfähigkeit der eingesetzten Ausgangsstoffe genügend gross ist, dann können beide Verfahrensvarianten auch ohne der Zugabe von Kondensationsmitteln bzw. Säurebindemitteln mit befriedigend grosser Reaktionsgeschwindigkeit durchgeführt werden.

Die Umsetzung wird zweckmässig in einem inerten Lösungsmittel, z.B. in einem Alkylcarbonat, wie in Äthylacetat, in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie in Chloroform usw. durchgeführt. Der Reaktionstemperatur und der Reaktionszeit kommt keine besondere Bedeutung zu, zweckmässig kann aber bei Raumtemperatur, mit Reaktionszeiten zwischen 5 und 24 Stunden gearbeitet werden.

Enthalten die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel VI freie Aminogruppen, so müssen diese vor der Umsetzung durch das Aufbringen einer nach der Reaktion entfernbaren Schutzgruppe geschützt werden. Als Schutzgruppen zu diesem Zweck kommen z.B. die tert.-Butyloxycarbonylgruppe, gegebenenfalls substituierte Benzyloxycarbonylgruppen und ähnliche Gruppen vom sogenannten Urethan-Typ in Frage. In solchen Fällen enthält die als Reaktionsprodukt erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I an der Stelle von R₄ einen an der Aminogruppe geschützten Aminoacylrest, wobei man durch Abspalten der Schutzgruppe die entsprechende, einen freien Aminoacylrest enthaltende Verbindung der allgemeinen Formel I erhält.

Das Abspalten der erwähnten Schutzgruppen kann durch Solvolyse oder durch katalytische Hydrierung leicht durchgeführt werden. Die durch Solvolyse abspaltbaren Schutzgruppen werden z.B. durch Behandlung mit verdünnten Säuren, vorteilhaft mit in Eisessig gelöster Bromwasserstoffsäure entfernt werden. Das Entfernen von Schutzgruppen durch katalytische Hydrierung wird in Gegenwart von einem üblichen Hydrierungskatalysator, z.B. Palladium-Aktivkohle in einem Lösungsmittel bzw. Suspensionsmittel, vorteilhaft bei atmosphärischem Druck durchgeführt. Als Lösungsmittel bzw. Suspensionsmittel können z.B. Wasser, niedere aliphatische Alkohole, cyclische Äther, wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, aliphatische Äther, Dimethylformamid oder Gemische der erwähnten Lösungsmittel eingesetzt werden.

Die in der obigen Weise erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche an der Stelle von R₂ ein Wasserstoffatom enthalten, können gewünschtenfalls durch Alkylierung in die entsprechenden, an der Stelle von R₂ eine Alkylgruppe enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel I übergeführt werden. Die Alkylierung kann mit den üblichen Alkylierungsmitteln, z.B. mit einem Alkylhalogenid, vorteilhaft mit einem Alkyljodid oder Dialkylsulfat durchgeführt werden. Die zu alkylierende Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R₂ = H, wird zweckmässig zuerst durch Behandlung mit einem Alkalimetall, Alkalihydrid oder Alkaliamid, vorteilhaft mit Natriummetall, Natriumhydrid oder Natriumamid in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, z.B. in Dioxan, Dimethylformamid, Benzol oder Toluol bei Temperaturen zwischen 0°C und 150°C, in das entsprechende Alkalimetallverbindung übergeführt und diese wird dann mit dem entsprechenden Alkylierungsmittel umgesetzt.

Die Aufarbeitung der durch die beschriebenen Umsetzungen erhaltenen Reaktionsgemische erfolgt zweckmässig ebenfalls nach bekannten Methoden, welche in Abhängigkeit von der Natur der Ausgangsstoffe, des Endprodukts, des verwendeten Lösungsmittels usw. gewählt werden können. Ist z.B. das Endprodukt im Reaktionsmedium unlös-

lich, so kann das sich abscheidende Produkt durch Filtrieren abgetrennt werden; die in dem Reaktionsgemisch gelösten Endprodukte können z.B. durch Zugabe eines anderen Lösungsmittels gefällt, oder — gegebenenfalls nach Abfiltrieren der sich eventuell abscheidenden Nebenprodukte — durch Eindampfen des Reaktionsgemisches als Rückstand isoliert werden.

Die durch die Aufarbeitung der aus irgendeiner Reaktionsstufe des erfindungsgemässen Verfahrens erhaltenen Reaktionsgemische anfallenden Produkte werden meistens in kristalliner Form erhalten. Aber auch in Fällen, wenn das Produkt als amorphes Pulver oder in ölgiger Form erhalten wird, kann es durch Umkristallisieren aus den in der organischen Chemie üblichen Lösungsmitteln, z.B. aus aliphatischen oder cyclischen Äthern, wie aus Diäthyläther, Dioxan, Tetrahydrofuran, u.ä. leicht in kristalline Form gebracht werden.

Sowohl die in der beschriebenen Weise erhaltenen Endprodukte, als auch die noch zur Weiterverarbeitung einzusetzenden Zwischenprodukte können gewünschtenfalls weiteren Reinigungsoperationen unterworfen werden. So können sie aus geeigneten Lösungsmitteln, z.B. aus aliphatischen Alkoholen, wie Methanol, Äthanol, Isopropanol, aromatischen Kohlenwasserstoffen, wie Benzol, Ketonen, wie Aceton, aliphatischen Estern, besonders Alkylcarbonat-estern, wie Äthylacetat, aliphatischen, besonders 5 bis 10 Kohlenstoffatome enthaltenden gesättigten Kohlenwasserstoffen, wie n-Hexan; Äthern, besonders Dialkyläthern, wie Diäthyläther, ungesättigten, cyclischen Äthern, wie Tetrahydrofuran, ferner aus Gemischen der erwähnten Lösungsmittel umkristallisiert oder durch sonstige bekannte Methoden gereinigt werden.

Die erfindungsgemäss herstellbaren neuen Tetrahydro-1,4-benzodiazepin-Derivate der allgemeinen Formel I zeigen erhebliche enzyminduzierende Eigenschaften, wobei die bei ähnlichen Benzodiazepinderivaten üblichen, auf das zentrale Nervensystem gerichteten Wirkungen in den Hintergrund treten.

In den letzten 10-12 Jahren wurde es von zahlreichen Verbindungen, darunter von einer Reihe von bekannten Arzneimitteln, nachgewiesen, dass sie eine induzierende Wirkung auf das zum endoplasmatischen Reticulum der Leber gebundene, gemischte Funktionen ausübende Oxydase-System haben. Ein Zusammenhang zwischen der enzyminduzierenden Wirkung und der chemischen Struktur der solche Wirkungen zeigenden Verbindungen konnte bisher nicht ermittelt werden. Die Funktionen dieses Enzymsystems bestehen hauptsächlich in der Inaktivierung und Eliminierung der körperfremden (xenobiotischen) Stoffe, dabei aber auch in der Regulierung des Stoffwechsels von endogenen Verbindungen (z.B. von Steroidhormonen). Durch die Induzierung des Enzymsystems wird die Metabolisierung der erwähnten Stoffe beschleunigt. Solche enzyminduzierende Verbindungen werden in der Therapie auf immer breiteren Gebieten verwendet; als Anwendungsgebiete können in erster Linie die verschiedenen, mit der Überproduktion von Steroidhormonen verbundenen pathologischen Zustände und die mit Konjugationsstörungen verbundenen Fälle von Hyperbilirubinämien erwähnt werden.

Die enzyminduzierende Wirkung der neuen Verbindungen wurde in vivo durch die Bestimmung der Hexobarbital-Oxydase-Aktivität nachgewiesen; die Verbindungen wurden männlichen Wistar-Ratten von 50-60 g Körpergewicht in Dosen von 40 mg/kg p.o. verabreicht. Die Wirkung entfaltet sich nach 24 Stunden; danach wird die Geschwindigkeit der Hexobarbital-Inaktivierung durch das i.v. Verabreichen von 40 mg/kg Hexobarbital-natrium und Messen der Zeitspanne zwischen der Verabreichung und der Rückkehr des

Righting-Reflexes bestimmt. Die Schlaf-Zeitdauer der mit den Verbindungen behandelten Tiere wurde mit der Schlafzeit der nur mit der Trägerflüssigkeit behandelten Kontroll-Tiergruppe verglichen.

24 Stunden nach der Behandlung mit der enzyminduzierenden Verbindung wird die in vivo Inaktivierung von Hexobarbital beschleunigt, was sich in der Verkürzung der Schlafzeit offenbart. Die Ergebnisse wurden in der Form der prozentuellen Abweichung von den Kontrolltieren angegeben. Aufgrund von Vorversuchen können die 25% überschreitenden Abweichungen als biologisch signifikant betrachtet werden.

Die biologische Halbwertszeit des Hexobarbitals wurde aus Plasma durch UV-spektrophotometrische Methode bestimmt und es wurde nachgewiesen, dass durch eine Vorbehandlung der Tiere z.B. mit der nach Beispiel 5 hergestellten Verbindung die Halbwertszeit von Hexobarbital in Ratten herabgesetzt wird.

Die erhaltenen Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle 1 zusammengefasst.

TABELLE 1

Verbindung	Dose mg/kg	Schlafzeit Minuten (S.A.)	Abweichung von den Kontroll-Tieren %
Kontroll	—	28,50 ± 3,12	—
Beispiel 2	40	13,97 ± 2,10	-51
Beispiel 1	40	16,53 ± 1,93	-42
Beispiel 3	40	18,57 ± 2,06	-35
Beispiel 6	40	20,24 ± 2,17	-29
Beispiel 5	40	19,10 ± 2,28	-33

(S.A.: Standard-Abweichung des Durchschnittswertes)

Die erfindungsgemäss hergestellten neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I können in der Therapie in der Form von üblichen, zur parenteralen oder enteralen Verabreichung geeigneten Arzneimittelpräparaten verwendet werden. Solche Präparate werden in an sich bekannter Weise, unter Verwendung von nicht toxischen und mit den Wirkstoffen kompatiblen festen oder flüssigen Trägerstoffen und gegebenenfalls anderen üblichen Hilfsstoffen, in der Form von Tabletten, Dragées, Kapseln, wässrigen oder ölgigen Lösungen, Emulsionen, Sirupen, Suspensionen usw. hergestellt; als Trägerstoffe können z.B. Lactose, Stärke, Gelatine, Pektine, Talk, Magnesiumstearat, Stearinsäure, Vaseline, Wasser, pflanzliche Öle, wie Erdnussöl, Olivenöl u. dgl., Polyalkylenglykole, Tragant usw. verwendet werden.

Die Menge des festen Trägerstoffes kann zwischen weiten Grenzen variieren und kann in einer Dosierungseinheit etwa 25 mg bis 1 g betragen. Die Präparate können gegebenenfalls auch übliche pharmazeutische Hilfsstoffe, z.B. Konservierungsmittel, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffer, Geschmacks- und Aromamittel u. dgl. enthalten. Man kann die erfindungsgemässen Wirkstoffe auch mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen kombinieren. Die Herstellung von solchen Arzneimittelpräparaten erfolgt nach den bekannten und üblichen Methoden; gewünschtenfalls können die Präparate auch sterilisiert werden.

Die Herstellung der neuen Verbindungen wird durch die nachstehenden Beispiele näher veranschaulicht. Die Reinheit der in den Beispielen beschriebenen Produkte wurde

de durch Dünnschichtchromatographie kontrolliert. Die angegebenen R_f -Werte wurden an Merck «Silicagel G nach Stahl» mit den folgenden Lösungsmittel-Systemen bestimmt: (1) n-Hexan - Essigsäure - Chloroform 1:1:8; (2) Benzol - Methanol 95:5; (3) Chloroform - Methanol - Essigsäure 75:20:5; (4) n-Hexan - Essigsäure - Chloroform 1:4:8; (5) n-Butanol - Essigsäure - Wasser 4:1:1. Das Entwickeln erfolgte nach der Chlor-Toluidin-Methode. Die Schmelzpunkte wurden in Dr. Tottolischem Apparat bestimmt; die angegebenen Werte sind unkorrigiert. Die chemische Struktur der hergestellten Verbindungen wurde durch IR und NMR Spektrometrie und in einigen Fällen durch Massenspektrometrie nachgeprüft.

Beispiel 1

1-Methyl-4-nitroso-5-phenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

16,0 g (55,6 mMol) 1-Methyl-5-phenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on werden in 56 ml konz. Salzsäure aufgeschlämmt, die Suspension auf 0°C abgekühlt und mit der Lösung von 3,9 g (55,6 mMol) Natriumnitrit in 20 ml Wasser tropfenweise versetzt. Das Gemisch wird 2 Stunden bei 0°C gerührt, dann wird eine weitere gleiche Menge von Natriumnitrit tropfenweise zugesetzt. Nach der Beendigung der Reaktion wird die Suspension unter starkem Kühlen mit konz. Ammoniak vorsichtig neutralisiert, das rohe Produkt wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nach Umkristallisieren aus Äthanol werden 15,6 g 1-Methyl-4-nitroso-5-phenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (88,6% d. Th.) erhalten, F.: 180-182°C; R_f (1): 0,8.

Analyse für $C_{16}H_{14}O_2N_3Cl$ (315,76):

berechnet:	C 60,8	H 4,5	N 13,3%
gefunden:	C 60,8	H 4,7	N 13,3%

Beispiel 2

4-Nitroso-5-phenyl-7-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Diese Verbindung wird aus 5-Phenyl-7-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise hergestellt. Das aus Äthanol umkristallisierte Produkt schmilzt bei 211-212°C; R_f (1): 0,75. Ausbeute: 80,5% d. Th.

Analyse für $C_{15}H_{12}N_4O_4$ (312,29):

berechnet:	C 57,7	H 3,9	N 17,95%
gefunden:	C 57,6	H 4,4	N 17,95%

Beispiel 3

1-Methyl-4-amino-5-phenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

9,0 g (28,4 mMol) 1-Methyl-4-nitroso-5-phenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on werden in 50 ml Essigsäure aufgeschlämmt und die Suspension wird unter Kühlen mit Wasser und Rühren stufenweise mit 30 g Zinkstaub versetzt, wobei der suspendierte Stoff sich allmählich auflöst. Nach 15 Minuten Rühren wird der Zinkstaub abfiltriert und das Filtrat mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung neutralisiert. Das sich ausscheidende, schwer filtrierbare rohe Produkt wird mit Chloroform mehrmals ausgeschüttelt, die vereinigte Chloroformlösung wird getrocknet, auf etwa 16 ml eingeengt und dann mit 30 ml 2 N Salzsäure versetzt, worauf sich die verunreinigenden Begleitstoffe in einigen Minuten ausscheiden. Diese werden durch Filtrieren entfernt; das aus zwei Phasen bestehende Filtrat wird mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung neutralisiert. Die Chloroformphase wird abgetrennt und die

wässrige Phase mit je 200 ml Chloroform zweimal ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne verdampft. Der erhaltene ölige Rückstand wird aus Isopropylalcohol kristallisiert. Es werden auf diese Weise 5,1 g 1-Methyl-4-amino-5-phenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (59,3% d. Th.) erhalten; F.: 147-148°C; R_f (2): 0,15.

Analyse für $C_{16}H_{16}ON_3Cl$ (301,79):

10	berechnet:	C 63,6	H 5,3	N 13,9%
	gefunden:	C 63,7	H 5,6	N 14,3%

Beispiel 4

1-Methyl-4-glycylamino-5-phenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Die Lösung von 6,0 g (0,02 Mol) 1-Methyl-4-amino-5-phenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on in 200 ml Acetessigsäure werden mit 4,2 g (0,02 Mol) Benzyloxycarbonyl-glycin und 4,0 g (0,02 Mol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann wird der ausgeschiedene Dicyclohexyl-Harnstoff abfiltriert und aus dem Filtrat das Lösungsmittel unter vermindertem Druck verdampft. Der Rückstand wird mit Acetonitril gekocht, aus der erhaltenen heißen Lösung wird der durch die Reaktion gebildete weitere Dicyclohexyl-Harnstoff abfiltriert, das Filtrat abgekühlt, das sich ausscheidende rohe Produkt durch Filtrieren abgetrennt und aus Äthanol umkristallisiert. Auf diese Weise werden 7,1 g 1-Methyl-4-(N-benzyloxycarbonyl-glycylamino)-5-phenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (72% d. Th.) erhalten, F.: 184-190°C, R_f (1): 0,3.

Analyse für $C_{26}H_{25}O_4N_4Cl$ (492,95):

35	berechnet:	C 63,3	H 5,1	N 11,4%
	gefunden:	C 63,6	H 4,8	N 11,4%

4,6 g (9,35 mMol) des auf obige Weise erhaltenen Zwischenprodukts werden in 25 ml 3N Bromwasserstoff-Eisessiglösung unter Luftausschluss eine halbe Stunde gerührt, dann wird durch die Zugabe von 100 ml trockenem Äther das Hydrobromid von 1-Methyl-4-glycylamino-5-phenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on gefällt, abfiltriert und mit trockenem Äther gewaschen. Das erhaltene, 4,78 g wiegende Hydrobromid wird in 20 ml Wasser aufgeschlämmt und der pH-Wert der Suspension mit konz. Ammoniak auf 9-10 gestellt. Dann wird die wässrige Suspension mit Natriumchlorid gesättigt und mit je 100 ml Chloroform dreimal ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformextrakte werden getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigester umkristallisiert; es werden auf diese Weise 2,5 g 1-Methyl-4-glycylamino-5-phenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (76,4% d. Th.) erhalten; F.: 173-175°C; R_f (5): 0,35.

Analyse für $C_{18}H_{19}O_2N_4Cl$ (358,82):

	berechnet:	C 60,2	H 5,3	N 15,6%
	gefunden:	C 60,1	H 5,6	N 15,6%

Beispiel 5

1-Methyl-4-chloracetyl-amino-5-phenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

3,0 g (0,01 Mol) 1-Methyl-4-amino-5-phenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on werden in 30 ml Chloroform gelöst, die Lösung mit 3 g Magnesiumoxyd versetzt und dann wird diesem Gemisch die Lösung von 0,82 ml Chloracetylchlorid in 4 ml Chloroform tropfenwei-

se zugesetzt. Das Gemisch wird 2 Stunden gerührt, dann mit der Lösung von weiterem 0,3 ml Chloracetylchlorid in 2 ml Chloroform versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das sich ausscheidende Magnesimsalz wird abfiltriert und mit Chloroform nachgewaschen, dann wird die Chloroformlösung mit 20 ml Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene kristalline Rückstand wiegt 3,5 g (92,5 % d. Th.); F.: 226-228°C. Nach Umkristallisieren aus Acetonitril schmilzt das erhaltene 1-Methyl-4-chloracetylamino-5-phenyl-7-chlor-1,3,4,5-benzodiazepin-2-on bei 227-229°C; R_f (1): 0,3.

Analyse für $C_{18}H_{17}O_2N_3Cl$ (378,25):

berechnet:	C 57,2	H 4,5	N 11,1 %
gefunden:	C 57,1	H 4,4	N 11,2 %

Beispiel 6

1-Methyl-4-acetylamino-5-phenyl-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

5 Es wird nach Beispiel 12 gearbeitet, mit dem Unterschied, dass anstatt von Chloracetylchlorid eine äquivalente Menge von Acetylchlorid eingesetzt wird. Das aus Acetonitril umkristallisierte Produkt schmilzt bei 198-206°C; R_f (1): 0,25. Ausbeute: 74,5 % d. Th.

10 Analyse für $C_{18}H_{18}O_2N_3Cl$ (343,81):

berechnet:	C 62,9	H 5,3	N 12,2 %
gefunden:	C 62,5	H 4,6	N 11,65 %