

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
icadena@bc.com.co

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-139244- -00007-0000

Fecha: 2012-09-19 17:31:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 19

ASUNTO	Radicación	09-139244
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	19 1 67 1,7

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☒ Cap. II ☐

No. Solicitud Internacional PCT/US2008063039
Fecha de Presentación Internacional 08 de mayo de 2008

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 9 a 153	04 de diciembre de 2009
Reivindicaciones:	Folios 154 a 172	04 de diciembre de 2009
	Folios 222 a 233	11 de agosto de 2011
Prioridad:	US 60 917 189	10 de mayo de 2007

2. Análisis de la Prioridad

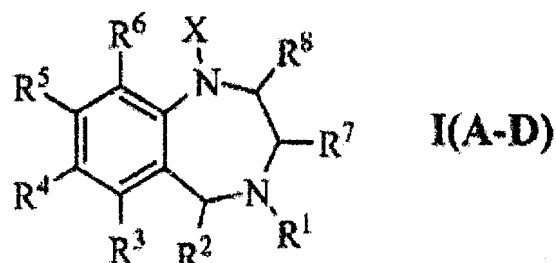
Se acepta la reivindicación de Prioridad porque:
Esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486).
Y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Tetrahidrobenzo-1,4-Diacepinas Arilo- Y Heteroarilo-Sustituidas Y Su Uso Para Bloquear La Recaptación De Norepinefrina, Dopamina Y Serotonina"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos útiles como bloqueadores de la recaptación de norepinefrina, dopamina y serotonina.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados del tetrahidrobenzo-1,4-diacepinas arilo y heteroarilo de fórmulas I(A-D) y composiciones que lo contienen.



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/55; C07D 223/16.

4. De la Solicitud de Patente

Titulo

Se sugiere modificar el título, puesto que el mismo infiere un uso el cual es una característica no patentable. Se sugiere cambiarlo por "Tetrahydrobenzo-1,4-Diacepinas Arilo- y Heteroarilo-Sustituídas Como Bloqueadores de la Recaptación De Norepinefrina, Dopamina Y Serotonina".

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio no es claro o conciso cuando:

- Define el grupo X diciendo que representa un carbociclo o heterociclo monocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo conformado por[...]: puesto que los grupos mencionados subsiguientemente van más allá del alcance de la actual invención.
- En la definición del grupo X utiliza la expresión "sustituídos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales": puesto que no define adecuadamente la materia a proteger, ni permite establecer su alcance.
- Define el grupo X diciendo que representa un carbociclo o heterociclo [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-, fusionado seleccionado del grupo conformado por[...]: puesto que los grupos mencionados subsiguientemente van más allá del alcance de la actual invención.
- Hace uso de los términos C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₆ cicloalquilo: por el número de combinaciones de compuestos a los que da lugar.
- Hace uso de los términos C₄₋₇ cicloalquilalquilo: porque no se define el número de carbonos que contiene la parte cíclica ni el número de carbonos que da lugar la parte alquímica, dando así un amplio número de combinaciones.
- En la definición de R1 y R2 utiliza la expresión "cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales": puesto que no define adecuadamente la materia a proteger, ni permite establecer su alcance.
- Define el grupo R4 diciendo que es fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1(2H)-il, pirimidilo, piridazilo, pirazinilo[...]: puesto que los grupos mencionados subsiguientemente van más allá del alcance de la actual invención.
- Define la fórmula IA, menciona que R4 es arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido: porque no define el número de miembros para el radical arilo, no define el número de miembros para el radical heteroarilo ni la clase ni el número de heteroátomos que lo componen, tampoco se definen el número y tipo de sustituciones de los anillos.

D1
<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2007011820A2&KC=A2&FT=D&ND=&date=20070125&DB=&locale=en> EP

Divulga compuestos derivados de la 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepina de fórmula I(A-E) los cuales son útiles como inhibidores de la recaptación de Norepinefrina, Dopamina y Serotonina.

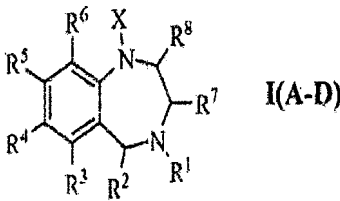
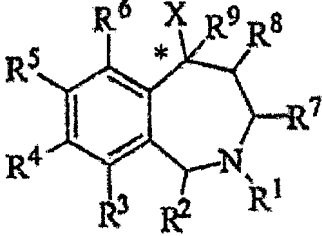
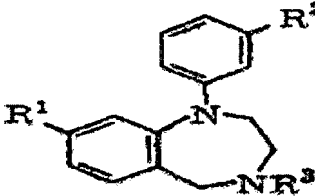
D2 folios (242-253, páginas 595-606)
Zur Synthese von 1-Aryl-, 1-Aroyl- und 1-Benzyl-2,3,4-5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepinen, 317(7), pages 595-606, Jochen Lehmann und Georgia Kraft Archive Pharmazie.

Divulga compuestos derivados de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzacepina de fórmula I(a-e), los cuales tienen actividad en transtornos del SCN p.ej. actividad sedativa.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

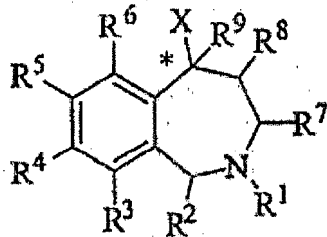
La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula I(A-D)

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D5
Un compuesto de Fórmula I(A-D)	Un compuesto de fórmula I(A-E)	Un compuesto de fórmula I(a-d)
	 (resumen)	
X es fenil, piridil, 2-oxo-piridin-1-il, pirimidinil, piridazinil, pirazinil, triazinil, piranil, pirrolil, furanil, tiofenil, oxazolil, isoxazolil, thiazolil, isotiazolil, pirazolil, imidazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, triazolil, and tetrazolil, indenil, indanil, benzofuranil, benzotiofenil, dihidrobenzotiofenil, dihidrobenzofuranil, indolil, isoindolil, indolinil, benzo[1,3]dioxolil, benzoioxazolil, benzotiazolil, benzoisotiazolil, benzoisoxazolil, indazolil, benzoimidazolil, benzotriazolil, naftalenil, tetrahyronaftalenil, quinolinil, isoquinolinil, quinazolil, phthalazinil, quinoxalinil, benzo[1,2,3]triazinil, benzo[1,2,4]triazinil, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil los cuales pueden ser sustituidos con halógeno, C1-6 alquilo, NO2, alcoxi	X es fenil, piridil, 2-oxo-piridin-1-il, pirimidinil, piridazinil, pirazinil, triazinil, piranil, pirrolil, furanil, tiofenil, oxazolil, isoxazolil, thiazolil, isotiazolil, pirazolil, imidazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, triazolil, and tetrazolil, indenil, indanil, benzofuranil, benzotiofenil, dihidrobenzotiofenil, dihidrobenzofuranil, indolil, isoindolil, indolinil, benzo[1,3]dioxolil, benzoioxazolil, benzotiazolil, benzoisotiazolil, benzoisoxazolil, indazolil, benzoimidazolil, benzotriazolil, naftalenil, tetrahyronaftalenil, quinolinil, isoquinolinil, quinazolil, phthalazinil, quinoxalinil, benzo[1,2,3]triazinil, benzo[1,2,4]triazinil, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil (página 9, línea 21-página 10, línea 30), los cuales pueden ser sustituidos con halógeno, C1-6 alquilo, NO2, alcoxi (página 15, líneas 9-13, página 16, líneas 4-14)	Que el equivalente de X en lugar de fenilo puede ser nitro benceno, bencilo, o benzoilo (página 597) los cuales pueden estar sustituidos por uno o más H, metilo, halógeno, grupos nitro, o metoxilo (tabla página 597)

R4 es Piridazin-3-il, piridin-2(1H)-ona, 6-metilpiridazin-3-il, 6-(trifluorometil)piridazin-3-il, 4-(etilsulfonil)piperazin-1-il, piridin-3-il, N-pirimidin-2-il, pirazin-2-il, 4-(metanosulfonil)fenil, 1H-pirazol-1-il, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il, pirimidin-5-il, pirimidin-5-il, 4-benzamida, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il,	R4 es fenil, piridil, 2-oxo-piridin-1-il, pirimidinil, piridazinil, pirazinil, triazinil, piranil, furanil, pirrolil, tiofenil, pirazolil, imidazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, triazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, tetrazolil, indanil, indenil, indolil, isoindolil, benzofuranil, benzotiofenil, indolinil, dihidrobenzofuranil, dihidrobenzotiofenil, indazolil, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinil, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinil (página 19, línea 8-página 20, línea 4)	El equivalente de R4 es H
R1 es H, C ₁₋₆ alquil, C ₂₋₆ alquenil, C ₂₋₆ alquinil, C ₃₋₆ cicloalquil, o C ₄₋₇ cicloalquilalquil, los cuales pueden estar sustituidos	R1 es H, C ₁₋₆ alquil, C ₂₋₆ alquenil, C ₂₋₆ alquinil, C ₃₋₆ cicloalquil, o C ₄₋₇ cicloalquilalquil, los cuales pueden estar sustituidos (página 18, líneas 12-14)	R3 el equivalente de R1 es bencilo, alquilo (página 596)
R ³ , R ⁵ y R ⁶ son seleccionados independientemente de H, halógeno, -OR ¹² , -S(O) _n R ¹⁴ , -CN -C(O)R ¹⁵ , -NR ¹² R ¹³ , C ₁₋₆ alquil, C ₂₋₆ alquenil, C ₂₋₆ alquinil, C ₃₋₆ cicloalquil, los cuales pueden estar sustituidos 1 a 3 veces	R ³ , R ⁵ y R ⁶ son seleccionados independientemente de H, halógeno, -OR ¹² , -S(O) _n R ¹³ , -CN -C(O)R ¹³ , -NR ¹⁰ R ¹¹ , C ₁₋₆ alquil, C ₂₋₆ alquenil, C ₂₋₆ alquinil, C ₃₋₆ cicloalquil, los cuales pueden estar sustituidos 1 a 3 veces (página 18, líneas 21-30)	Los equivalentes de R3 y R6 son Hidrógeno, el equivalente de R5 es H o Cloro (página 596)
R2 es H, C ₁₋₆ alquil, C ₂₋₆ alquenil, C ₂₋₆ alquinil, C ₃₋₆ cicloalquil, o C ₄₋₇ cicloalquilalquil, los cuales pueden estar sustituidos	R2 es H, C ₁₋₆ alquil, C ₂₋₆ alquenil, C ₂₋₆ alquinil, C ₃₋₆ cicloalquil, o C ₄₋₇ cicloalquilalquil, los cuales pueden estar sustituidos 1 a 3 veces con sustituyentes R15; R2 es gem-dimetil (página 18, líneas 16-20)	El equivalente de R2 es H
R7 and R8 se seleccionan cada uno independientemente del otros a partir de H, C ₁₋₆ alquil, C ₂₋₆ alquenil, C ₂₋₆ alquinil, C ₃₋₆ cicloalquil, o C ₄₋₇ cicloalquilalquil, los cuales pueden estar sustituidos 1 a 3 veces con sustituyentes R10;	R7 es H, C ₁₋₆ alquil, C ₂₋₆ alquenil, C ₂₋₆ alquinil, C ₃₋₆ cicloalquil, o C ₄₋₇ cicloalquilalquil, los cuales pueden estar sustituidos 1 a 3 veces con sustituyentes R15; R7 es gem-dimetil (página 20, líneas 1-6) R8 es C ₁₋₆ alquil, los cuales pueden estar sustituidos 1 a 3 veces con sustituyentes R15; (página 20, líneas 8-9)	Los equivalentes de R7 y R8 son H

El Documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga Un compuesto de fórmula I(A-E)



(resumen) donde X es seleccionado a partir de fenil, piridil, 2-oxo-piridin-1-il, pirimidinil, piridazinil, pirazinil, triazinil, piranil, pirrolil, furanil, tiofenil, oxazolil, isoxazolil, thiazolil, isotiazolil, pirazolil, imidazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, triazolil, and tetrazolil, indenil, indanil, benzofuranil, benzotiofenil, dihidrobenzotiofenil, dihidrobenzofuranil, indolil, isoindolil, indolinil, benzo[1,3]dioxolil, benzooxazolil, benzotiazolil, benzoisotiazolil, benzoisoxazolil, indazolil, benzoimidazolil, benzotriazolil, naftalenil, tetrahyronaftalenil, quinolinil, isoquinolinil, quinazolil, phthalazinil, quinoxalinil, benzo[1,2,3]triazinil, benzo[1,2,4]triazinil, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil (página 9, línea 21-página 10, línea 30), también divulga que estos a su vez pueden ser sustituidos con halógeno, C₁₋₆ alquilo, NO₂, alcoxi (página 15, líneas 9-13, página 16, líneas 4-14), divulga que R⁴ es seleccionado de fenil, piridil,

2-oxo-piridin-1-il, pirimidinil, piridazinil, pirazinil, triazinil, piranil, furanil, pirrolil, tiofenil, pirazolil, imidazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, triazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, tetrazolil, indanil, indenil, indolil, isoindolil, benzofuranil, benzotiofenil, indolinil, dihidrobenzofuranil, dihidrobenzotiofenil, indazolil, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinil, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinil (página 19, línea 9-página 20, línea 4), R^1 es H, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-6} cicloalquil, o C_{4-7} cicloalquilalquil, los cuales pueden estar sustituidos (página 18, líneas 12-14), R^3 , R^5 y R^6 son seleccionados independientemente de H, halógeno, $-OR^{12}$, $-S(O)_nR^{13}$, $-CN$, $-C(O)R^{13}$, $-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-6} cicloalquil, los cuales pueden estar sustituidos 1 a 3 veces (página 18, líneas 21-30), R^2 es H, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-6} cicloalquil, o C_{4-7} cicloalquilalquil, los cuales pueden estar sustituidos 1 a 3 veces con sustituyentes R^{15} ; R^2 es gem-dimetil (página 18, líneas 16-20), R^7 es H, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-6} cicloalquil, o C_{4-7} cicloalquilalquil, los cuales pueden estar sustituidos 1 a 3 veces con sustituyentes R^{15} ; R^7 es gem-dimetil (página 20, líneas 1-6), R^8 es C_{1-6} alquil, los cuales pueden estar sustituidos 1 a 3 veces con sustituyentes R^{15} (página 20, líneas 8-9), divulga que en los compuesto de fórmula 1 A X se encuentra sustituido por fenilo y R4 es un arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico, Divulga que en los compuestos de fórmula 1B, X es sustituido por un arilo o heteroarilo bicíclico y R4 es un arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico, También reclama que en los compuestos de fórmula 1C, X es sustituido por fenilo y R4 es H, $-OR^{12}$, $-S(O)_nR^{13}$, $C(O)R^{13}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-CN$, halógeno, o C_{1-6} alquil, donde cada uno de los C_{1-6} se encuentra sustituido 1 a 3 veces por sustituyentes R^{15} ; Divulga que en los compuestos de fórmula 1E, X sustituido por un heteroarilo monocíclico sustituido y R4 es un arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y compuesto de D1 consiste en que el núcleo de la actual invención es un anillo bicíclico de 2,3,4,5-tetrahidro1H-Benzodiazepina.

El efecto técnico que logra la diferencia, consiste en que se obtienen compuestos de fórmula I que incluyen un anillo 2,3,4,5- tetrahidro1H-Benzodiazepina en la estructura de los compuestos de D1. Además, las supuestas propiedades biológicas de los compuestos reivindicados no son compatibles con los datos experimentales aportados. La declaración vaga de la actividad en los párrafos 127 a 132 de la memoria descriptiva, no pueden ser considerados como evidencia suficiente para demostrar que los compuestos presentan la actividad reivindicada y por lo tanto, no puede establecerse que el problema técnico haya sido resuelto.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo proporcionar compuestos alternativos a los compuestos de fórmula (I) conocidos en D1 que tengan actividad bloqueadora de la recaptación de norepinefrina, dopamina y serotonina".

Sin embargo, la utilización de un anillo 2,3,4,5- tetrahidro1H-Benzodiazepina en la estructura, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere compuestos derivados 2,3,4,5- tetrahidro1H-Benzodiazepinas de fórmulas 1 a-e que tienen propiedades sedativas (folios 247, último párrafo página 600)

Por lo tanto, en el presente caso, los compuestos reivindicados son estructuralmente estrechamente relacionados con los compuestos de D1. En el campo farmacéutico, la motivación para realizar nuevos compuestos se deriva de la expectativa de que los compuestos estructuralmente similares que poseen una actividad similar. Expertos en la técnica, pues, estar motivados para preparar productos relacionados con el estado de la técnica para llegar a los productos instantáneos reivindicados con la expectativa

de obtener productos beneficiosos adicionales que podrían ser útiles en el tratamiento de trastornos del SNC.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo a partir de D2 que los compuestos derivados de 2,3,4,5- tetrahydro1H-Benzodiazepinas tienen actividad contra desórdenes del SNC, se verían motivados a incluir el nitrógeno en la posición 5 del anillo 2,3,4,5- tetrahydro1H-Benzacepina de D1 para llegar para llegar a los compuestos de la reivindicación 1 con la expectativa de obtener productos beneficiosos adicionales que podrían ser útiles en el tratamiento de trastornos del SNC. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

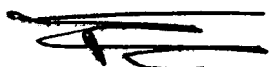
6. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2007011820	1 a 17	Nivel Inventivo
D2	J. Lehmann und G. Kraft Archive Pharmazie Zur Synthese von 1-Aryl-, 1-Aroyl- und 1-Benzyl-2,3,4-5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepinen, 317(7), pages 595-606	1 a 17	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
23 SET. 2017

Elaborado por: Harvey Alonso Jaramillo *OK*
Revisado Por: Jacqueline Alfonso

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 595-606 (1984)

Amphiphile Verbindungen, 1. Mitt.

Zur Synthese von 1-Aryl-, 1-Aroyl- und
1-Benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepinen

Jochen Lehmann* und Georgia Kraft

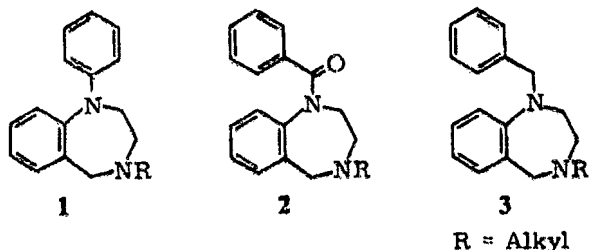
Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, 5300 Bonn 1
Eingegangen am 6. April 1983

Die Cyclisierung der chloracetylierten Diphenylaminocarbonsäureester **4a**, **c**, **d** mit n-Propyl- und Benzylamin und anschließende LiAlH_4 -Reduktion führen zu den 1-Aryl-1,4-benzodiazepinen **1a-d**. Die desalkylierte Verbindung **1e** kann durch selektive Hydrogenolyse aus **1a** erhalten werden. Die Homologen **11a**, **b**, **e**, **f** von **1** können durch Aroylierung und LiAlH_4 -Reduktion ausgehend von **9** dargestellt werden.

Amphiphilic Compounds, I: Synthesis of 1-Aryl-, 1-Aroyl- and
1-Benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepines

Cyclisation of the methyl 2-[chloroacetyl(phenyl)amino]benzoates **4a**, **c**, **d** with n-propyl- or benzylamine, followed by reduction with LiAlH_4 leads to the 1-aryl-1,4-benzodiazepines **1a-d**. The dealkylated compound **1e** is available by selective hydrogenolysis of **1a**. The homologues **11a**, **b**, **e**, **f** of **1** can be synthesized from **9** by aroylation and reduction with LiAlH_4 .

Die Amphiphilie vieler Wirkstoffe besteht in der räumlich getrennten Anordnung von zwei aromatischen Ringen einerseits und einer aliphatischen Aminogruppe andererseits. Unserer Ansicht nach sind 1,4-Benzodiazepine wie **1**, **2** und **3** strukturelle, möglicherweise auch pharmakologische Bindeglieder zwischen offenkettigen Vertretern dieser Wirkstoffgruppe und cyclischen Pharmaka wie z. B. Nomifensin, Nefopam und auch Chlordiazepoxid. Über die Synthese einiger Derivate der Strukturen **1-3** soll nachfolgend berichtet werden.



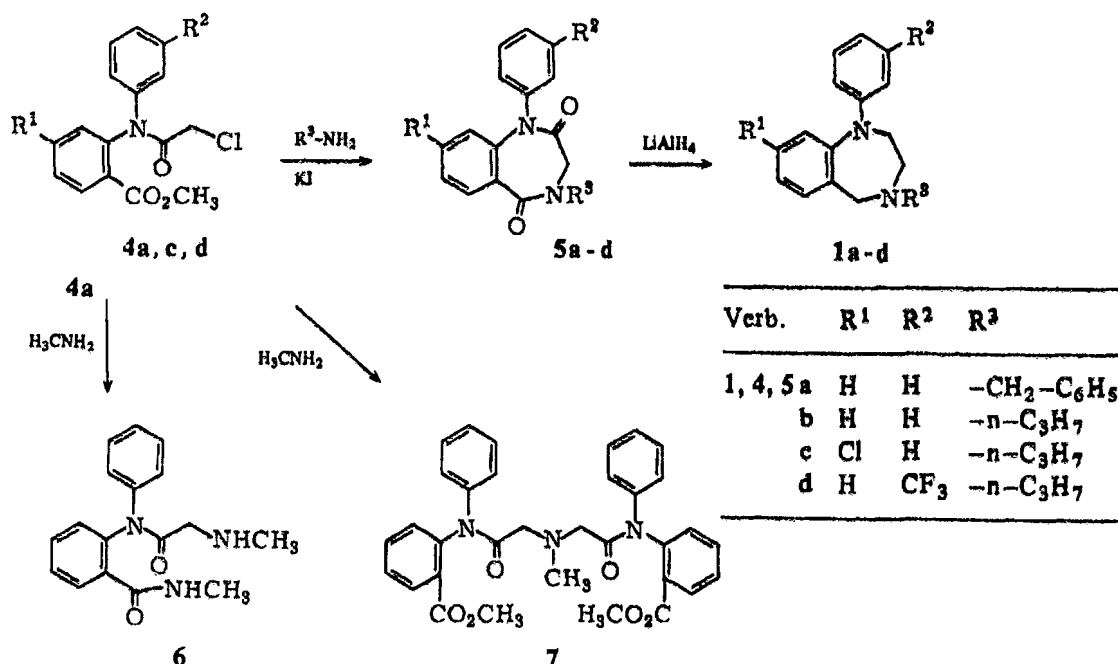
4-Alkyl-1-aryl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepine

Peet und Sunder¹⁾ wie auch Iacobelli und Mitarb.²⁾ gelang die Darstellung des Benzodiazepindions **5** mit $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$ durch Behandlung von N-Bromacetyl-N-phenyl-anthranil-säuremethylester mit gasförmigem Ammoniak. Umsetzungen mit Aminen wurden nicht beschrieben. Weber³⁾ und Mitarb.

0365-6233/84/0707-0595 \$ 02.50/0

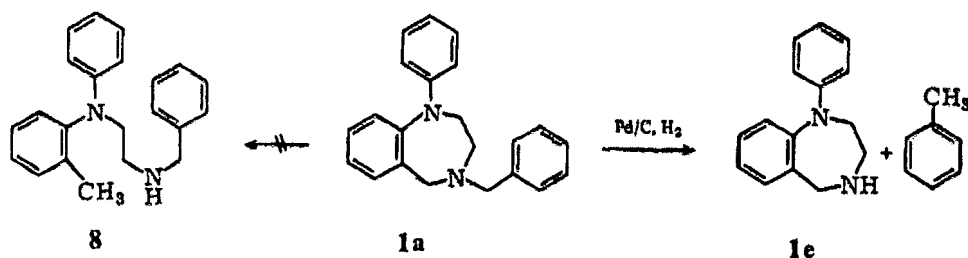
© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1984

synthetisierten auf anderem Weg mehrere Verbindungen der allgemeinen Struktur 5 und stellten bei ihnen sedative und antikonvulsive Eigenschaften fest.



Wir erhalten die bislang nicht beschriebenen Benzodiazepindione 5a-d in Ausbeuten von 37 bis 46 % durch Umsetzung von 4a, c, d mit n-Propylamin bzw. Benzylamin in Gegenwart von Kaliumiodid. Bei Versuchen, mit der äquimolaren Menge gasförmigen Methylamins umzusetzen, konnte stets nur das 2 : 1-Produkt 7 isoliert werden, was im übrigen zeigt, daß die Chloracetylgruppe der Ort des primären Aminangriffs ist. Mit überschüssigem Methylamin entsteht 6.

Die Zielverbindungen 1a-d können schließlich durch LiAlH₄-Reduktion von 5a-d dargestellt werden.

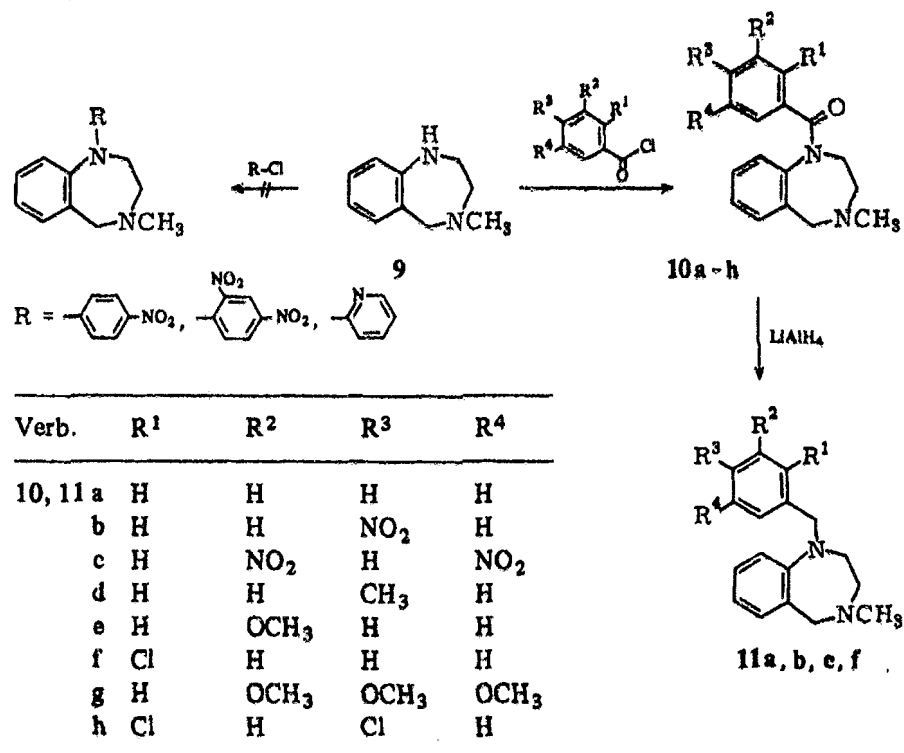


1a besitzt eine cyclische und eine offenkettige Benzylamin-Gruppierung. In Analogie zu vergleichbaren Verbindungen kann die hydrogenolytische Aufspaltung einer Benzyl-N-Bindung zu 8 oder 1e führen. Tatsächlich entsteht wie gewünscht selektiv 1e.

1-Benzyl-4-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepine

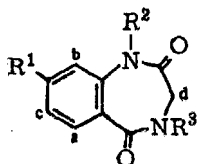
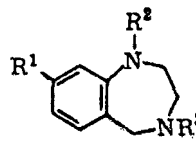
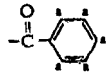
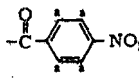
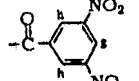
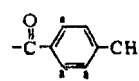
Die Ausgangsstoffe 4 wurden durch Ullmann-Reaktion aus 2-Chlorbenzoesäuren und Anilinen, anschließende Veresterung und Chloracetylierung hergestellt. Im Einklang mit Literaturangaben⁴⁾ fanden wir, daß hier die Ullmann-Reaktion im Hinblick auf die

Variation der Anilinkomponente (Nitro- und Chloraniline) in der Praxis recht unbefriedigend verläuft. Deshalb versuchten wir, weitere Substituentenvariation durch Umsetzung von 9 mit elektronenarmen Arylchloriden zu erreichen. Dies gelingt nicht. Auch nach Variation der Versuchsbedingungen und Zusätzen wie Kaliumhydroxid, Natriumacetat und geschmolzenem Zinkbromid werden stets die Ausgangsstoffe unverändert isoliert.



Dagegen gelingt es leicht, einen zweiten aromatischen Rest durch Acylierung von 9 mit substituierten Benzoesäurechloriden einzuführen. Wir erhalten so 10a-h. Die LiAlH₄-Reduktion einer Auswahl von Aroyl-benzodiazepinen führt zu der zweiten Zielgruppe von Verbindungen 11a, b, e, f. Die IR- und ¹H-NMR-spektroskopischen Daten aller dargestellten Benzodiazepine sind in Tab. 1 aufgeführt. Zu den NMR-Spektren sei lediglich angemerkt, daß in allen Benzodiazepinen mit Amidgruppierung 5a-d, 10a-h die Beweglichkeit des Ringsystems soweit eingeschränkt ist, daß in den ¹H-NMR-Spektren die Signale der im Ring - Protonen d in 5a-d, Protonen c in 10a-h - oder im benzyliischen Substituenten - Proton e in 5a - vorhandenen Methylprotonen bei Raumtemperatur als AB-System mit Kopplungskonstanten von ca. 15 Hz auftreten. Dagegen erscheinen in den reduzierten Verbindungen 1a-e, 11a-f die benzyliischen Methylengruppen als Singulett-signale. Bemerkenswert ist auch die erhebliche, lösungsmittelabhängige Inäquivalenz der Methylenprotonen in 5a sowohl innerhalb der Methylengruppe mit $\Delta\delta_{\text{Hd}'\text{Hd''}}$ (ppm) = 0.32 (CDCl₃), 0.51 (DMSO-d₆) und $\Delta\delta_{\text{He}'\text{He''}}$ (ppm) = 1.08 (CDCl₃), 0.44 (DMSO-d₆), als auch im gegenseitigen Vergleich mit $\Delta\delta_{\text{Hd}\text{He}}$ (ppm) = 0.90 (CDCl₃), 0.75 (DMSO-d₆), bei nahezu identischer chemischer Verschiebung der dazugehörigen Kohlenstoffsignale im ¹³C-NMR-Spektrum mit δ (ppm) Cd und Ce = 50.57 und 51.09 (CDCl₃).

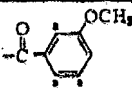
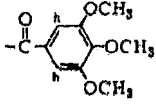
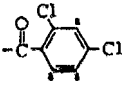
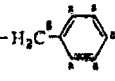
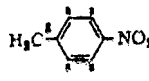
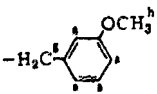
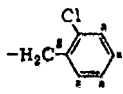
Tab. 1: Spektroskopische Daten der dargestellten 1,4-Benzodiazepine, $^1\text{H-NMR}$ (TMS $\delta = 0$ ppm), IR (cm^{-1} , in KBr)

					
		5a-d		1a-e, 10a-h, 11a-f	
Verb.	Lösungsm.	R ¹	R ²	R ³	H ^a H ^b
5a	CDCl ₃ DMSO-d ₆	H ^c	-C ₆ H ₅	-CH ₂ ^e -C ₆ H ₅ ^c	7.8mc 6.8-7.0m 7.7-7.9m 6.6-6.9m
b	CDCl ₃	H ^c	-C ₆ H ₅	-CH ₂ ^e -CH ₂ ^f -CH ₃ ^g	7.9mc 6.7-7.0m
c	CDCl ₃	Cl	-C ₆ H ₅	-CH ₂ ^e -CH ₂ ^f -CH ₃ ^g	7.8d (J=8.0Hz) 6.75d (J=2.0Hz)
d	CDCl ₃	H ^c	-C ₆ H ₄ CF ₃	-CH ₂ ^e -CH ₂ ^f -CH ₃ ^g	7.8-8.0m 6.6-6.9m
1a	CDCl ₃	H ^a		-CH ₂ ^f -C ₆ H ₅ ^a	7.0-7.4 ¹⁾ 6.6-6.8 ¹⁾
b	CDCl ₃	H ^a		-CH ₂ ^f -CH ₂ ^g -CH ₂ ^h	6.5-6.9 ¹⁾ 6.5-6.9 ¹⁾
c ⁴⁾	DMSO-d ₆	Cl		-CH ₂ ^f -CH ₂ ^g -CH ₃ ^h	6.7-7.1 ¹⁾ 6.7-7.7 ¹⁾
d	CDCl ₃	H ^a		-CH ₂ ^f -CH ₂ ^g -CH ₃ ^h	6.0-7.6 ¹⁾ 6.5-7.0 ¹⁾
e ⁴⁾	DMSO-d ₆	H ^a		H ^e	7.0-7.7 ¹⁾ 6.6-6.5.0
10a	CDCl ₃	H ^a		CH ₃ ^f	6.8-7.3 ¹⁾ 6.5-6.8m
b	CDCl ₃	H ^a		CH ₃ ^f	6.9-8.2 ¹⁾ 6.5-6.9m
c	CDCl ₃	H ^a		CH ₃ ^f	6.8-7.5 ¹⁾ 6.5-6.8m
d	CDCl ₃	H ^a		CH ₃ ^f	6.8-7.4 ¹⁾ 6.5-6.8m

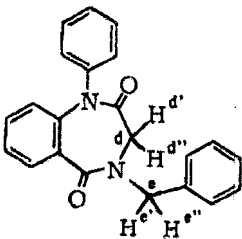
¹⁾ Überlagerte Signale; ²⁾ AB-System; ³⁾ Mit D₂O austauschbar; ⁴⁾ Hydrochlorid

H ^c	H ^d	H ^e	H ^f	H ^g	H ^h	IR
7.0-7.4 ¹⁾	4.07d ²⁾ 3.75d	5.35d ²⁾ 4.27d				1690/1630
7.0-7.6 ¹⁾	4.29d ²⁾ 3.78d	5.02d ²⁾ 4.58d				
7.0-7.5 ¹⁾	4.21d ²⁾ 3.78d	3.69t	1.73mc	0.91t		1685/1630
7.1-7.6 ¹⁾	4.21d ²⁾ 3.80d	3.68t	172mc	0.93t		1700/1635
7.1-7.6 ¹⁾	4.21d ²⁾ 3.75d	3.67t	1.72mc	0.91		1695/1635
3.69s	2.8-3.1m	3.6-3.9m	3.59s			1690/1485
3.69s	2.8-3.1m	3.6-3.9m	2.2-2.6m	1.2-1.8m	0.87t	2430/1590/1490 ⁴⁾
4.29s	2.8-3.6 ¹⁾	4.0mc	2.8-3.6 ¹⁾	1.4-2.2m	0.89t	2480/1590 ⁴⁾ 1570/1490
3.66s	2.8-3.1m	3.5-3.8m	2.3-2.7m	1.2-1.9m	0.87t	1590/1485
4.07s	3.1-3.4m	3.8-4.2m	9.4s ³⁾			2905/2705/2615 ⁴⁾ 2500/1585/1570 1490
3.89 ²⁾	3.03mc ¹⁾	3.03mc ¹⁾	2.39s			2380/1640 ⁴⁾
3.90 ²⁾	3.07mc ¹⁾	3.07mc ¹⁾	2.41s			2370/1645 ⁴⁾
4.01 ²⁾	3.16mc ¹⁾	3.16mc ¹⁾	2.49s	8.88mc	8.30mc	3090/2930/2550 ⁴⁾ 2460/1660/1535
3.89 ²⁾	3.04mc ¹⁾	3.04mc ¹⁾	2.45s	2.28s		2350/1640 ⁴⁾

Fortsetzung Tab. 1

Verb.	Lösungsm.	R ¹	R ²	R ³	H ^a	H ^b	H ^c
e	CDCl ₃	H ^a		CH ₃ ^f	6.6–7.4 ¹⁾	6.6–7.4 ¹⁾	3.88 ²⁾
f	CDCl ₃	H ^a		CH ₃ ^f	6.8–7.5 ¹⁾	6.8–7.5 ¹⁾	3.89 ²⁾
g	CDCl ₃	H ^a		CH ₃ ^f	6.8–7.5m	6.6–6.8m	3.89 ²⁾
h	CDCl ₃	H ^a		CH ₃ ^f	6.8–7.5 ¹⁾	6.8–7.5 ¹⁾	3.88 ²⁾
11a	CDCl ₃	H ^a		CH ₃ ^f	6.7–7.5 ¹⁾	6.7–7.5 ¹⁾	3.79 _s
b	CDCl ₃	H ^a		CH ₃ ^f	6.7–8.0 ¹⁾	6.7–8.0 ¹⁾	3.80 _s
e	CDCl ₃	H ^a		CH ₃ ^f	6.7–7.4 ¹⁾	6.7–7.4 ¹⁾	3.79 ¹⁾
f	CDCl ₃	H ^a		CH ₃ ^f	6.7–7.5 ¹⁾	6.7–7.5 ¹⁾	3.78 _s

1) Überlagerte Signale; 2) AB-System; 3) Mit D₂O austauschbar; 4) Hydrochlorid



5a

Pharmakologie

Vertreter der Verbindungsklassen 1, 10 und 11 werden zur Zeit pharmakologisch geprüft. Erste Ergebnisse liegen bisher nur von der Verbindungsklasse 1 vor. Sie weisen auf zentral sedierende Wirkung dieser Verbindungen hin (*Irwin-Test*). Sollten sie interessant sein, so werden wir die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen demnächst in größerem Zusammenhang veröffentlichen.

H ^d	H ^e	H ^f	H ^g	H ^h	IR
3.04mc ¹⁾	3.04mc ¹⁾	2.40s	3.62s		2350/1645 ⁴⁾
3.11mc ¹⁾	3.11mc ¹⁾	2.40s			2380/1645 ⁴⁾
3.04mc ¹⁾	3.04mc ¹⁾	2.42s	3.60(6H) 3.79(3H)	6.47	2940/2590 ⁴⁾ 1645/1580
3.10mc ¹⁾	3.10mc ¹⁾	2.39s			2370/1640 ⁴⁾
2.5–2.8m	2.8–3.1m	2.32s	4.31s		2300/1600 ⁴⁾
2.6–3.8m	2.9–3.1m	2.36s	4.40s		2370/1600 ⁴⁾
2.6–2.8m	2.9–3.1m	2.33s	4.30s	3.79 ¹⁾	2270/1600 ⁴⁾
2.6–2.9m	2.9–3.2m	2.33s	4.42		2320/1600 ⁴⁾

Frau *Georgia Kraft* dankt der Konrad-Adenauer-Stiftung für die Gewährung eines Promotionsstipendiums.

Experimenteller Teil

Schmp.: Kofler Heizbank, nicht korr.; *IR-Spektren*: Beckmann IR 8, IR 33 (KBr); *¹H-NMR*, *¹³C-NMR*: Varian EM 360 A und CFT-20, TMS als Stand., in CDCl₃ und DMSO-d₆; *Elementaranalysen*: Dr. F. und E. Pascher, CHN-Autoanalyzer Chem. Inst. d. Univ. Bonn.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der *N*-Phenylanthranilsäureester

0.16 mol *N*-Aryl-anthranilsäure⁹⁾ werden mit 750 ml Methanol und 12.5 ml konz. Schwefelsäure 12 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann entfernt man das MeOH i. Vak., nimmt in 10proz. Natriumhydrogencarbonatlösung auf, extrahiert mit 3 × 50 ml Ether, wäscht die vereinigten Etherphasen mit 2 × 50 ml 10proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet sie über Magnesiumsulfat. Nach Eindampfen i. Vak. wird fraktioniert bzw. aus Petrolether umkristallisiert.

N-Phenylanthranilsäuremethylester (12a)

Ausb.: 29.4 g = 81 % d. Th. vom Schmp. 58°. (Lit.⁹⁾: 75 % d. Th. vom Schmp. 58.5°).

4-Chlor-N-phenylanthranilsäuremethylester (12c)

Ausb.: 34.9 g = 83 % d. Th. vom Sdp._{1.25} = 183°. (Lit.⁷⁾: 86 % d. Th. vom Sdp._{0.2} = 168–170°).

N-(3-Trifluormethylphenyl)-anthranilsäuremethylester (12d)

Ausb.: 40.6 g = 86 % d. Th. vom Sdp._{1.25} = 145° (Lit.⁸⁾: 79 % d. Th. vom Sdp._{0.2} = 135–140°).

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der N-Chloracetyl-N-phenylanthranilsäuremethylester 4a, c, d

0.025 mol **12** werden in 20 ml Benzol gelöst bzw. suspendiert. Man tropft 3.4 g (0.03 mol) Chloracetylchlorid hinzu, rührt 48 h bei Raumtemp. und destilliert anschließend Benzol und überschüssiges Chloracetylchlorid i. Wasserstrahlvak. ab. Der Rückstand wird i. Feinvak. fraktioniert, bzw. aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.

N-Chloracetyl-N-phenylanthranilsäuremethylester (4a)

Aus **12a** farblose Kristalle vom Schmp. 81°. Ausb.: 66 % d. Th. IR: 1725, 1690, 1680 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.99 (s, 2H, CH₂), 3.82 (s, 3H, CH₃), 7.8–8.1 (m, 1H, arom.), 7.1–7.8 (mc, 8H, arom.). C₁₆H₁₄ClNO₃ (317.6) Ber. C 63.2 H 4.60 N 4.6 Gef. C 64.0 H 4.48 N 4.7.

4-Chlor-N-chloracetyl-N-phenylanthranilsäuremethylester (4c)

Aus **12c** farblose Kristalle vom Schmp. 131°. Ausb.: 79 % d. Th. IR: 1720, 1690 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 4.02 (s, 2H, CH₂), 3.88 (s, 3H, CH₃), 7.89 (d, J = 8 Hz, 1H, arom.), 6.9–7.6 (m, 7H, arom.). C₁₆H₁₃Cl₂NO₃ (338.0) Ber. C 56.9 H 3.85 N 4.1 Gef. C 56.9 H 3.85 N 4.1.

N-Chloracetyl-N-(3-trifluormethylphenyl)-anthranilsäuremethylester (4d)

Aus **12d** farbloses Öl vom Sdp._{1.25} = 186°. Ausb.: 79 % d. Th. IR: 1720, 1690 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.92 (s, 2H, CH₂), 3.81 (s, 3H, CH₃), 7.8–8.1 (m, 1H, arom.), 7.0–7.8 (m, 7H, arom.). C₁₇H₁₃ClF₃NO₃ (371.6) Ber. C 54.9 H 3.50 N 3.8 Gef. C 54.8 H 3.43 N 3.9.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der**4-Alkyl-1-aryl-3,4-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dione 5a–d**

0.02 mol **4**, 0.02 mol des primären Amins, 2 g (0.02 mol) Triethylamin und eine Spatelspitze Kaliumiodid werden in 20 ml Toluol 48 h auf 100° erwärmt. Danach entfernt man das Toluol i. Vak., nimmt den Rückstand in Methylenchlorid auf, wäscht mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft erneut i. Vak. zur Trockne ein. Den Rückstand kristallisiert man aus Diisopropyl-ether/Ethylacetat um. Man erhält **5a–d** als farblose, kristalline Feststoffe. Analytische Daten s. Tab. 2.

N,N'-(3-Aza-3-methylglutaryl)-N,N'-diphenyl-dianthranilsäuremethylester (7)

15.9 g (0.05 mol) **4a**, 5.05 g (0.05 mol) Triethylamin und eine Spatelspitze Kaliumiodid werden in 40 ml Benzol aufgenommen und mit einer benzol. Methylaminlösung, hergestellt durch Einleiten von 1.55 g Methylamin in 20 ml Benzol, versetzt. Man rührt 24 h bei Raumtemp. und arbeitet dann wie unter **5a–d** auf. Aus Isopropanol/Petrolether erhält man 9.5 g (34 % d. Th.) **7** als farblosen Feststoff vom Schmp. 119°. IR: 1720, 1680 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.50 (s, 3H, NCH₃), 3.43 (s, 4H, CH₂), 3.77 (s, 6H, OCH₃), 7.7–7.8 (m, 2H, arom.), 6.9–7.7 (mc, 16H, arom.). C₃₃H₃₁N₃O₆ (565.6) Ber. C 70.1 H 5.52 N 7.4 Gef. C 70.1 H 5.65 N 7.4.

N-(Methylaminoacetyl)-*N*-phenylanthranilsäure-*N'*-methanamid (6)

6.4 g (0.02 mol) 4a löst man in 300 ml Methanol, leitet Methylamin bis zur Sättigung ein und läßt bei Raumtemp. 12 h stehen. Man entfernt das Methanol i. Vak., nimmt in Wasser auf und saugt das Rohprodukt ab. Aus Methylenchlorid/Ether 3.6 g = 60 % d. Th. als farblosen Feststoff vom Schmp. 182°. IR: 3250, 1715, 1710, 1615, 1595 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.74 (d, 3H, CO-N-CH₃), 3.03 (s, 3H, C-N-CH₃), 4.10 (s, 2H, CH₂), 6.3 (mc, 1H, arom.), 6.8–7.5 (m, 8H, arom.). C₁₇H₁₉N₃O₂ (297.4) Ber. C 68.7 H 6.44 N 14.1 Gef. C 68.5 H 6.24 N 14.1.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 4-Alkyl-1-aryl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepine 1a–d

3.0 g LiAlH₄ und 2.0 g Benzodiazepindion 5 werden in 60 ml absol. Ether unter Rühren und Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach 48 h wird mit wenig Wasser so hydrolysiert, daß ein leicht filtrierbares System entsteht, das Filtrat über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Den Rückstand kristallisiert man entweder aus Petrolether um (1a) oder nimmt in Ether auf und fällt durch Einleiten von trockenem HCl das Hydrochlorid, welches aus Aceton/Ethanol umkristallisiert wird (1b, c). Die Bildung von 1d kann anhand der öligen freien Base spektroskopisch belegt werden. Ein analysenreines Produkt konnte hier jedoch nicht isoliert werden. Analytische Daten s. Tab. 2.

1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin (1e)

0.5 g Pd/C 5 % werden in wenig Ethanol vorhydriert und mit einer Lösung von 0.63 g (2 mmol) 1a in 20 ml Ethanol und 2 ml 2 N-ethanol. HCl versetzt. Man hydriert bei Raumtemp. und Normaldruck. Nach 5 h sind 56 ml Wasserstoff aufgenommen. Man filtriert, entfernt das Ethanol i. Vak. und kristallisiert den Rückstand aus Ethanol/Ether um. 0.49 g = 94 % d. Th. 1e – Hydrochlorid als farbloser Feststoff. Analytische Daten s. Tab. 2.

4-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin (9)

Eine Mischung von 32.6 g (0.2 mol) Isatonsäureanhydrid, 27.7 g (0.2 mol) Sarkosinmethylester-Hydrochlorid⁹⁾ und 150 ml Pyridin wird 7 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und anschließend kalt gestellt. 4-Methyl-3,4-dihydro-1H-benzodiazepin-2,5-dion kristallisiert als farbloser Feststoff aus, wird mit Wasser und wenig Ethanol gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 22.1 g (58 % d. Th.) vom Schmp. 248° (Lit.¹⁰⁾; 52 % vom Schmp. 243–246°).

Eine Lösung von 19.0 g (0.1 mol) des so erhaltenen Dions in wenig THF wird zu einer Suspension von 10.0 g LiAlH₄ in 200 ml trockenem THF gegeben und 6 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Es wird noch 2 h bei Raumtemp. gerührt, danach wie üblich hydrolysiert, das Filtrat über Magnesium getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das zurückbleibende Öl nimmt man in Ether auf und fällt durch Einleiten von trockenem HCl-Gas 9 als farbloses Dihydrochlorid. Aus Ethanol/Ether 20.4 g = 87 % d. Th. vom Schmp. 215° (Lit.¹¹⁾; 92 % vom Schmp. 210–214.8°).

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der**1-Aroyl-4-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepine 10a–h*

4.7 g (0.02 mol) des Dihydrochlorids von 9 werden in wenig Natriumcarbonatlösung aufgenommen und durch Ausschütteln mit 2 × 20 ml Chloroform die freie Base isoliert. Zu der über Magnesiumsulfat getrockneten Lösung von 9 in Chloroform tropft man 0.02 mol des entsprechenden Säurechlorids in wenig Chloroform. Die Lösung erwärmt sich dabei. Man rührt 6 h bei Raumtemp., entfernt das Chloroform i. Vak. und kristallisiert das zurückbleibende Hydrochlorid aus Ethanol um. Analytische Daten s. Tab. 2.

Zur Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren und für die nachfolgend beschriebene Reduktion mußte die freie Base isoliert werden.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der

1-Benzyl-4-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepine 11a, b, e, f

0.01 mol **10** werden in 20 ml THF gelöst und zu einer Suspension von 3.0 g LiAlH_4 in 20 ml THF getropft. Man erhitzt unter Rühren und Rückfluß 24 h zum Sieden und arbeitet wie bei **1a-d** beschrieben auf. Den öligen Rückstand nimmt man in Ether auf und fällt durch Einleiten von trockenem HCl das farblose, kristalline Dihydrochlorid, welches aus Ethanol/Ether umkristallisiert wird. Analytische Daten s. Tab. 2.

Tab. 2: Analytische Daten der dargestellten 1,4-Benzodiazepine

Verbindung	Ausb. %	Schmp.°	Summenf. (Molmasse)	Ber. Gef.	C	H	N
4-Benzyl-1-phenyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> - 1,4-benzodiazepin-2,5-dion (5a)	46	140	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₂ (342.4)	77.2 77.0	5.30 5.29	8.2 8.2	
1-Phenyl-4- <i>n</i> -propyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> - 1,4-benzodiazepin-2,5-dion (5b)	37	129	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₂ (294.3)	73.5 73.3	6.16 6.24	9.5 9.4	
8-Chlor-1-phenyl-4- <i>n</i> -propyl-3,4- dihydro-1 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin-2,5- dion (5c)	36	145	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ (328.8)	65.7 65.5	5.22 5.13	8.5 8.3	
4- <i>n</i> -Propyl-1-(3-trifluormethylphenyl)- 3,4-dihydro-1 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin- 2,5-dion (5d)	41	128	C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₂ (362.4)	63.0 63.2	4.74 4.60	7.7 7.6	
4-Benzyl-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro- 1 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin (1a)	40	61	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ (314.4)	84.0 84.0	7.05 7.11	8.9 8.9	
1-Phenyl-4- <i>n</i> -propyl-2,3,4,5-tetrahydro- 1 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin-Hydrochlorid (1b)	77	201	C ₁₈ H ₂₃ ClN ₂ (302.9)	71.4 70.9	7.67 7.61	9.3 9.1	
8-Chlor-1-phenyl-4- <i>n</i> -propyl-2,3,4,5- tetrahydro-1 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin- Hydrochlorid (1c)	62	225	C ₁₈ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ (337.3)	64.1 64.2	6.59 6.58	8.3 8.1	
1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -1,4- benzodiazepin-Hydrochlorid (1e)	94	210	C ₁₅ H ₁₇ ClN ₂ (260.8)	69.1 69.0	6.58 6.60	10.7 10.8	
1-Benzoyl-4-methyl-2,3,4,5-tetrahydro- 1 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin-Hydrochlorid (10a)	76	241	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ O (302.8)	67.4 66.9	6.34 6.40	9.3 9.2	
4-Methyl-1-(4-nitrobenzoyl)-2,3,4,5- tetrahydro-1 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin- Hydrochlorid (10b)	75	238	C ₁₇ H ₁₈ ClN ₃ O ₃ (347.8)	58.7 58.5	5.23 5.20	12.1 12.1	

Fortsetzung der Tab.. 2

Verbindung	Ausb. %	Schmp ^o	Summenf. (Molmasse)	Ber. Gef.	C	H	N
1-(3,5-Dinitrobenzoyl)-4-methyl- 2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -1,4-benzo- diazepin-Hydrochlorid (10c)	81	260	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₄ O ₅ (392.8)	52.0 51.7	4.37 4.10	14.3 14.4	
4-Methyl-1-(4-tolyl)-2,3,4,5- tetrahydro-1 <i>H</i> -1,4-benzodia- zepin-Hydrochlorid (10d)	82	235	C ₁₈ H ₂₁ ClN ₂ O (316.9)	68.2 58.2	6.69 6.79	8.8 8.6	
1-(3-Methoxybenzoyl)-4-methyl- 2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -1,4-benzo- diazepin-Hydrochlorid (10e)	80	263	C ₁₈ H ₂₁ ClN ₂ O (332.9)	65.0 64.7	6.37 6.51	8.4 8.3	
1-(2-Chlorbenzoyl)-4-methyl- 2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -1,4-benzo- diazepin-Hydrochlorid (10f)	81	215	C ₁₇ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O (337.3)	60.5 60.0	5.39 5.39	8.3 8.2	
4-Methyl-1-(3,4,5-trimethoxybenz- oyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -1,4- benzodiazepin-Hydrochlorid (10g)	83	244	C ₂₀ H ₂₅ ClN ₂ O ₄ (392.9)	61.1 60.7	6.43 6.49	7.1 7.0	
1-(2,4-Dichlorbenzoyl)-4-methyl- 2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -1,4-benzo- diazepin-Hydrochlorid (10h)	79	236	C ₁₇ H ₁₇ Cl ₃ N ₂ O (371.7)	54.9 54.9	4.62 4.67	7.5 7.5	
1-Benzyl-4-methyl-2,3,4,5-tetra- hydro-1 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin- Dihydrochlorid (11a)	64	138	C ₁₇ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ (325.3)	62.8 63.6	6.83 7.03	8.6 8.7	
4-Methyl-1-(4-nitrobenzyl)- 2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -1,4- benzodiazepin-Dihydrochlorid (11b)	77	283	C ₁₇ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₂ (370.3)	55.1 55.0	5.73 5.70	11.3 11.2	
1-(3-Methoxybenzyl)-4-methyl- 2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -1,4-benzo- diazepin-Dihydrochlorid (11e)	77	125	C ₁₈ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O (355.3)	60.8 61.1	6.82 7.00	7.9 7.8	
1-(2-Chlorbenzyl)-4-methyl- 2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -1,4-benzo- diazepin-Dihydrochlorid (11f)	76	165	C ₁₇ H ₂₁ Cl ₃ N ₂ (359.8)	56.8 56.9	5.90 5.86	7.8 7.9	

Literatur

- 1 P. Peet und S. Sunder, *J. Heterocycl. Chem.* **14**, 561 (1977).
- 2 J. Iacobelli, M. Uskokovic und W. Wenner, *J. Heterocycl. Chem.* **2**, 323 (1965).
- 3 K. Weber et al., *Deutsch. Offenl.* 1,810,423; *C.A.* **72**, 43753b (1970).
- 4 A. Burkartsmaier und E. Mutschler, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **311**, 161 (1978) und **309**, 228 (1976).
- 5 F. Ullmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **36**, 2382 (1903).
- 6 H. Goldstein und G. Huser, *Helv. Chim. Acta* **27**, 616 (1944).
- 7 I. Molnar et al., *Helv. Chim. Acta* **48**, 1782 (1965).
- 8 Parke, Davis & Co. (Erf. E. M. Jones), *Franz. Pat. Fr.M* 2948, 1964; *C.A.* **63**, 8269h (1965).
- 9 R. G. Webb, M. W. Haskell und C. H. Stammer, *J. Org. Chem.* **34**, 576 (1969).
- 10 D. H. Kim, *J. Heterocycl. Chem.* **12**, 1323 (1975).
- 11 P. M. Carabateas und L. S. Harris, *J. Med. Chem.* **9**, 6 (1966).

[Ph 779]

Arch. Pharm. (Weinheim) **317**, 606-609 (1984)**Untersuchungen an 1,4-Naphthochinonen, 7. Mitt.¹⁾****C-Methylierung von 1,4-Naphthochinonen**

Gotthard Wurm* und Uwe Geres

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, D-1000 Berlin 33
 Eingegangen am 7. April 1983

Durch Einwirkung von *Fenton's* Reagens auf Dimethylsulfoxid erfolgt C-Methylierung des chinoiden Systems von 1,4-Naphthochinonen durch $\text{CH}_3^\bullet$ unter besonders milden Bedingungen. Die Ausbeuten sind abhängig von den Substituenten in 2- bzw. 3-Stellung und von geeigneten Schutzgruppen der OH-Funktion in 5-Stellung.

1,4-Naphthoquinones, VII: C-Methylation of 1,4-Naphthoquinones

The action of *Fenton's* reagent on dimethyl sulfoxide results in carbon methylation of the quinoid system of 1,4-naphthoquinones by $\text{CH}_3^\bullet$ under particularly mild conditions. The results depend on the substitution pattern at positions 2 and 3 and on the suitable protection of the OH group at position 5.

Die üblichen Methoden zur radikalischen C-Methylierung des chinoiden Systems von 1,4-Naphthochinonen sind a) die thermische Zersetzung von Diacetylperoxid²⁾ und b) die Silberionen vermittelte oxidative Decarboxylierung von Essigsäure mit Peroxodisulfationen³⁾.

Beide Verfahren sind mit wesentlichen Nachteilen behaftet. So führen die erforderlichen höheren Reaktionstemperaturen häufig zur Abspaltung wichtiger Schutzgruppen, Diacetylperoxid ist vor allem bei Einsatz größerer Mengen ein schwierig zu handhabendes u. relativ gefährliches Reagens,

0365-6233/84/0707-0606 \$ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1984