

# 1,4-Benzodiazepine. Chemie und Betrachtungen zur Beziehung zwischen Struktur und Wirkung

Von Leo H. Sternbach<sup>1\*</sup>

*Zahlreichen klinisch verwendbaren Verbindungen mit günstigen tranquilisierenden und toxischen Eigenschaften liegt das 1,4-Benzodiazepin-Gerüst zugrunde. Diese Wirkstoffgruppe ist gut zugänglich, z. B. durch Ringverweiterung von Chinazolin-Derivaten, durch Ringverengung von Benzoxadiazocinen sowie durch Aufbau (in günstigen Fällen einstufig) des siebengliedrigen Ringes aus Amino-benzophenonen. Am Beispiel der 1,3-Dihydro-5-phenyl-1,4-benzodiazepin-2-one konnten Zusammenhänge zwischen Art und Stellung der Substituenten und den pharmakologischen Eigenschaften gezeigt werden.*

## 1. Allgemeines

Dieser Aufsatz soll einen kurzen Überblick über die Entdeckungsgeschichte und die weitere chemische Entwicklung der Tranquilizer vom 1,4-Benzodiazepin-Typ geben. Er beschränkt sich mit sehr wenigen Ausnahmen auf veröffentlichte und unveröffentlichte Arbeiten aus unseren Laboratorien<sup>[\*\*]</sup>. Vor allem beschäftigt er sich mit den wichtigsten Synthesewegen, die zu pharmakologisch und klinisch interessanten 1,4-Benzodiazepinen führen; daneben werden auch die pharmakologischen Eigenschaften dieser Verbindungen kurz besprochen.

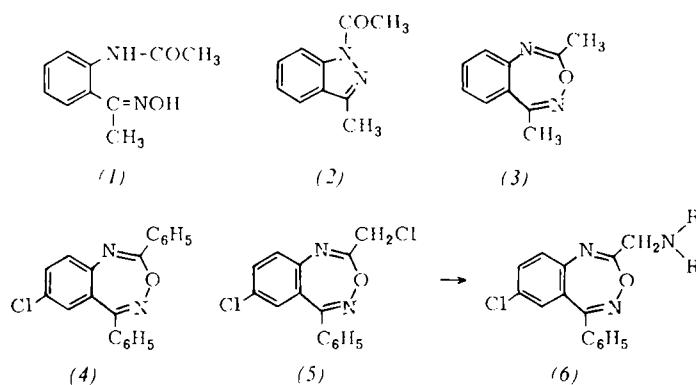
Wir befassen uns vorwiegend mit den 5-Phenyl-1,4-benzodiazepin-Derivaten, die am eingehendsten untersucht wurden. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß die meisten Reaktionen sich auch dazu eignen, 1,4-Benzodiazepin-Derivate mit anderen Substituenten an C-5 als Phenyl zu synthetisieren und abzuwandeln.

## 2. Einleitung

Bei der Suche nach einer neuen Wirkstoffgruppe mit ähnlichen tranquilisierenden Eigenschaften wie Meprobamat und Chlorpromazin beschlossen wir Mitte der fünfziger Jahre, Heterocyklen mit neuartiger Struktur zu untersuchen, bei denen wir vermuteten, daß sie uns schließlich zu Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften führen könnten. Wir wählten hierfür die „Benzheptoxdiazine“, wie sie früher in der deutschen Fachliteratur genannt wurden, eine bis dahin ziemlich vernachlässigte Gruppe chemisch interessanter Substanzen.

Die ersten Verbindungen dieses Typs waren 1891 von Auwers und von Meyenburg<sup>[1]</sup> aus aromatischen o-Acylamino-ketoximen (1) oder -aloximen durch Wasserabspaltung mit einer Beckmann-Mischung (Eisessig/Acetanhydrid) erhalten worden. Sie wurden damals als Acylindazole (2) angesehen.

1893 wurden diese Verbindungen wieder untersucht<sup>[2]</sup>, und nach weiteren Forschungen einigte man sich 1924 darauf, daß sie am besten durch die Strukturformel (3) wiedergegeben werden<sup>[3]</sup>. Mitte der dreißiger Jahre wurden einige weitere Glieder dieser Verbindungsreihe hergestellt, speziell Verbin-



dung (4)<sup>[4]</sup> und mehrere nahe verwandte Derivate. Sie ließen sich relativ einfach synthetisieren, kristallisierten sehr gut und waren leicht zu reinigen. Dies waren die Gründe, die eine weitere Erforschung dieser Heterocyclengruppe nahelegten. Besonders interessant erschienen Derivate, in die basische Substituenten eingeführt werden können [siehe z. B. (5)  $\rightarrow$  (6)].

Die genauere chemische Untersuchung dieser Verbindungen ergab, daß die erhaltenen „Benzheptoxdiazine“ nicht die ursprünglich angenommene Struktur (3) hatten, sondern Chinazolin-3-oxide vom Typ (7) waren. Der Strukturbeweis gelang durch folgende Umsetzungen<sup>[5]</sup>. Der N-Oxid-Sauerstoff ließ sich leicht durch Einwirkung von Phosphortrichlorid oder durch katalytische Hydrierung entfernen, wobei man das Chinazolin (8) erhielt. In einer anderen Reaktion, die der Umlagerung von Picolin-N-oxid entspricht, entstand durch Einwirkung von Acetanhydrid das Acetoxy-Derivat (9)<sup>[6]</sup>. Die interessante neuartige Struktur dieser Verbindungen, welche die verschieden-

[\*] Dr. Leo H. Sternbach  
Chemical Research Department, Hoffmann-La Roche, Inc.  
Nutley, New Jersey 07110 (USA)

[\*\*] Vollständige Übersicht s. G. A. Archer u. L. H. Sternbach, Chem. Rev. 68, 747 (1968).

[1] K. Auwers u. F. von Meyenburg, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 24, 2370 (1891).

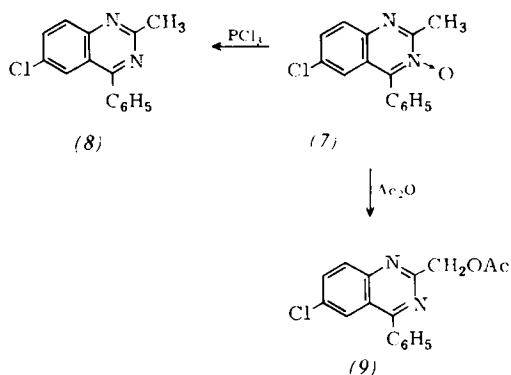
[2] A. Bischler, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 26, 1891, 1901 (1893).

[3] a) J. Meisenheimer u. A. Diedrich, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 57, 1715 (1924); b) K. von Auwers, ibid. 57, 1723 (1924).

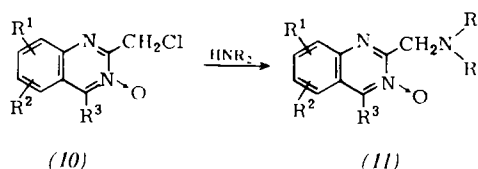
[4] K. Dziołowski u. L. H. Sternbach, Bull. Intern. Acad. Polonaise, Classe Sci. Math. Nat. Ser. A, 333–348 (1935); Chem. Abstr. 30, 2972 (1936).

[5] L. H. Sternbach, S. Kaiser u. E. Reeder, J. Amer. Chem. Soc. 82, 475 (1960).

[6] V. Boekelheide u. W. J. Linn, J. Amer. Chem. Soc. 76, 1286 (1954); O. H. Bullitt jr. u. J. T. Maynard, ibid. 76, 1370 (1954).



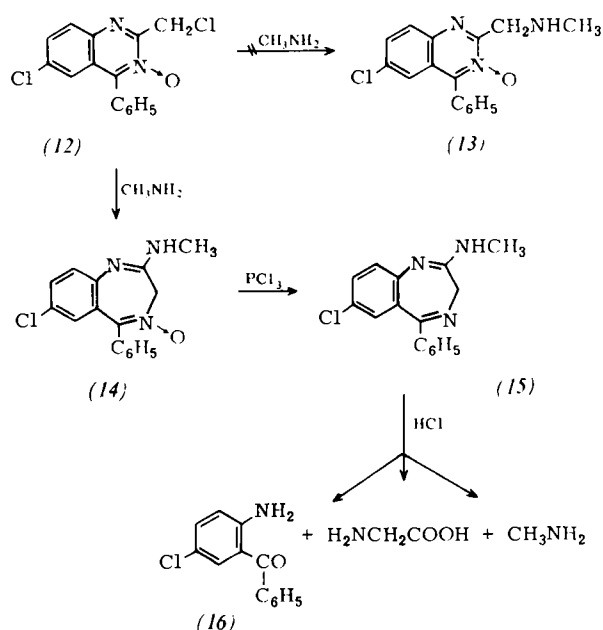
sten Umsetzungen ermöglichte, gab Anlaß zu eingehenden Untersuchungen. Ihr erstes Ergebnis war die Synthese mehrerer Chinazolin-3-oxide der allgemeinen Formel (10) sowie deren Umsetzung mit Aminen. Mit sekundären Aminen erhielt man im allgemeinen normale Substitutionsprodukte vom Typ



(11), die keine speziellen, biologisch interessanten Eigenschaften zeigten. Bei der Umsetzung mit primären Aminen oder Ammoniak bildeten sich dagegen pharmakologisch sehr vielversprechende Verbindungen.

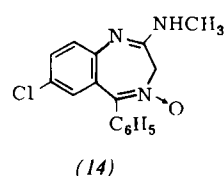
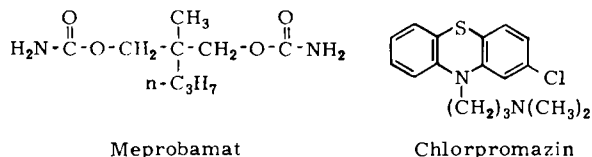
### 3. Ringerweiterung bei Chinazolin-3-oxiden durch Umsetzung mit Aminen

Die bei der Umsetzung der Verbindungen vom Typ (10) mit primären Aminen erhaltenen Substanzen waren die Produkte einer ungewöhnlichen, neuartigen Ringerweiterungsreaktion. Schema 1 zeigt Verbindung (14), die als erste auf diesem Wege erhalten wurde, und gibt auch eine kurze Übersicht über die strukturbeweisenden Reaktionen<sup>[7]</sup>.



Schema 1

Die Verbindung (14) hatte die erwartete Zusammensetzung, war monomolekular und enthielt eine N-Oxid-Gruppierung sowie eine sekundäre Methylamino-Gruppe. Die UV- und IR-Spektren wiesen jedoch darauf hin, daß das Chinazolin-3-oxid-Molekül sehr stark verändert worden sein mußte und daß das Reaktionsprodukt nicht einfach die substituierte Verbindung (13) sein konnte. Dieses Ergebnis wurde durch chemische Untersuchungen bestätigt, welche zeigten, daß ein 1,4-Benzodiazepin-4-oxid (14) und damit ein Vertreter einer neuartigen Heterocyclengruppe vorlag.



Die Struktur wurde durch klassische Methoden bewiesen, bevor sich die heute weitverbreiteten Methoden der NMR- und Massenspektroskopie einbürgerten. Der Beweis bestand in der sauren Hydrolyse des Desoxyderivats (15), die in ausgezeichneter Ausbeute zum Amino-chlor-benzophenon (16) führte. Außerdem wurden Glycin und Methylamin gebildet, die nach Benzoylierung aus dem Hydrolysegemisch mit über 60 % Ausbeute isoliert werden konnten. Das normale Substitutionsprodukt (13) müßte dagegen bei Entfernung des Sauerstoffs und Hydrolyse neben dem Aminobenzophenon N-Methylglycin und Ammoniak geben (siehe Schema 1).

### 4. Pharmakologie des Chlordiazepoxids

Die eben beschriebene Verbindung (14), die später die Kurzbezeichnung („generic name“) Chlordiazepoxid erhielt, war das erste Produkt dieser Versuchsreihe mit wünschenswerten pharmakologischen Eigenschaften. Es wirkte sedativ, muskelrelaxierend und antikonvulsiv und ähnelte in vieler Hinsicht dem Meprobamat und dem Chlorpromazin, den zu jener Zeit gebräuchlichsten Tranquilizern. Ausgedehnte pharmakologische und später klinische Untersuchungen bestätigten diese Eigenschaften und gestatteten 1960 die Einführung der Verbindung in den Handel als aktiver Wirkstoff im Medikament Librium®.

Tabelle 1 zeigt den Vergleich seiner pharmakologischen und toxischen Eigenschaften mit den Eigenschaften der beiden obengenannten Tranquilizer.

Im Kopf der Tabelle 1 sind die wichtigsten Tests aufgeführt, die in unserer pharmakologischen Abteilung zum Nachweis sedativer und „tranquilisierender“ Eigenschaften dienen. Der erste Test zeigt die sedierende und muskelrelaxierende Wirkung bei Mäusen, der zweite

[7] L. H. Sternbach u. E. Reeder, J. Org. Chem. 26, 1111 (1961).

einen zähmenden Effekt bei kämpfenden Mäusen; der dritte Test erfaßt die Muskelrelaxation bei Katzen. Der Antimetrazolschocktest (Anticardiazolschocktest) weist auf Sedierung und antikonvulsive Wirkung hin, während die beiden Elektroschocktests nur die anti-

in einer simultanen Reaktion die Bindung zwischen C-2 und N-3 gespalten, das Chlor eliminiert und eine neue Bindung zwischen der exocyclischen Methylengruppe und dem N-Oxid-Stickstoff gebildet. Ein kurzlebiges Zwischenprodukt (17a), dessen Existenz durch andere

Tabelle 1. Pharmakologische und toxische Eigenschaften von Meprobamat, Chlorpromazin und Chlordiazepoxid. Erklärungen siehe Text.

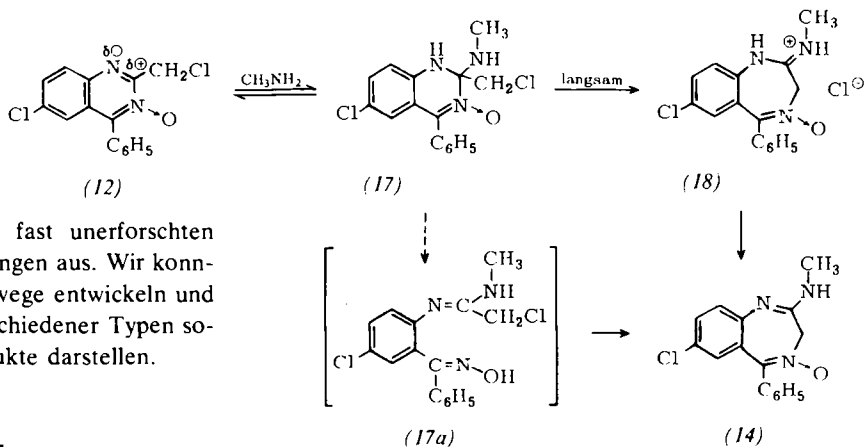
Verbindung	Versuche an der schiefen Ebene (Drahtnetz) b. Mäusen	Kämpfende Mäuse	Katze	Antimetrazolwirkung	Antielektroschockwirkung		LD <sub>50</sub> p.o.
Meprobamat	250	250	100	150	200	167	1450
Chlorpromazin	17	20	2.5	42	150	600	75
Chlordiazepoxid	100	40	2	18	92	150	620

konvulsiven Eigenschaften anzeigen<sup>[8]</sup>. In der letzten Spalte sind die Toxizitäten aufgeführt. Die Zahlen in der Tabelle geben die Wirkstoffmengen (mg/kg) an, die für den erwünschten Effekt notwendig sind. Dementsprechend bedeuten kleine Zahlen hohe, große Zahlen geringe Wirksamkeit<sup>[1]</sup>.

Wie leicht zu ersehen, war die neue Verbindung in allen Tests wirksamer als Meprobamat und in vielen Tests ähnlich wirksam wie Chlorpromazin. Zusätzlich zeigte sich bei weiterer Prüfung eine sehr ausgeprägte zähmende Wirkung auf Rhesusaffen. Die interessanten Eigenschaften dieser Substanz lösten eine sehr intensive

Reaktionen nahegelegt wird (siehe unten) und das zu (14) cyclisiert, könnte ebenfalls postuliert werden.

Weitere Untersuchungen zeigten, daß wir es hier mit zwei konkurrierenden Reaktionen – der normalen Substitution und der Ringerweiterung – zu tun haben. Gute Abgangsgruppen, sterische Hinderung und Substituenten im aromatischen Kern, die die positive Ladung an C-2 vermindern, führten zur Bildung der normalen Substitutionsprodukte. Auch die Wahl der Lösungsmittel beeinflusste den Ablauf der Reaktion. Polare Lösungsmittel bewirkten die normale Substitution, während nichtpolare die Ringerweiterung begünstigten.



Beschäftigung mit dieser damals fast unerforschten Gruppe heterocyclischer Verbindungen aus. Wir konnten dabei mehrere neue Synthesewege entwickeln und nahezu 1500 Benzodiazepine verschiedener Typen sowie ungefähr 4000 Zwischenprodukte darstellen.

## 5. Ablauf der Ringerweiterung

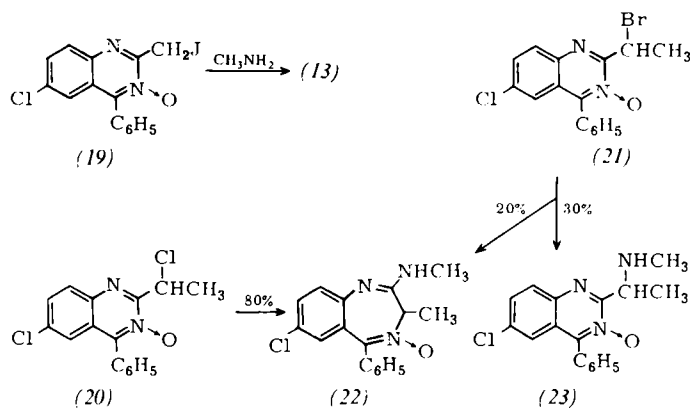
Die Untersuchung der ersten Synthesemethode für pharmakologisch wirksame 1,4-Benzodiazepine, d. h. der Ringerweiterung, legte die abgebildeten Reaktionsschritte nahe. Verbindung (12), die eine positive Partialladung an C-2 des Chinazolinringes trägt, bildet mit dem nucleophilen Reaktionspartner in einer reversiblen Gleichgewichtsreaktion das Addukt (17). Bei diesem werden, wie in den Formeln (17) und (18) gezeigt,

### 5.1. Einfluß der Abgangsgruppe<sup>[9]</sup>

Der Einfluß der Abgangsgruppe auf den Reaktionsverlauf zeigt sich deutlich, wenn man das Halogenatom an der exocyclischen Halogenmethyl-Gruppe gegen ein anderes austauscht. Das Chlormethyl-chinazolin-Derivat (12) ergibt wie erwähnt das ringerweiterte Benzodiazepin (14) in nahezu quantitativer Ausbeute. Das Jod-Derivat (19) (das leicht aus (12) und Natriumjodid erhalten wird) bildet dagegen überwiegend das normale Substitutionsprodukt (13). Das „dazwischenliegende“ Brom-Derivat ergibt, wie vorauszusehen, beide Produkte, und zwar das normale Substitutionsprodukt (13) mit 30%, die ringerweiterte Verbindung (14) mit 20% Ausbeute. Um einen sterischen Effekt durch die exocyclische Methylgruppe auszuschließen, wurde auch untersucht, wie sich das Chlor-Derivat (20) verhält; hier fand man fast

[\*] Alle im folgenden mitgeteilten pharmakologischen Ergebnisse wurden durch die gleichen Tests ermittelt und sind in der gleichen Art in Tabellen zusammengestellt. Auf Toxizitätsangaben wird von nun an verzichtet, da alle Benzodiazepin-Derivate des besprochenen Typs sehr wenig toxisch sind. Angesichts der großen Streubreite bei biologischen Tests sind Abweichungen von  $\pm 50\%$  bedeutungslos. Nähere Beschreibungen der Tests finden sich in [8].

[8] L. H. Sternbach, L. O. Randall, R. Banziger u. H. Lehr in A. Burger: Drugs Affecting The Central Nervous System. Marcel Dekker, New York 1968, Bd. 2, Kap. 6.



quantitativ die Ringerweiterungsreaktion. Auch die Brom-Verbindung (21) reagiert wie das um eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe ärmere Derivat [(20 % (22), 30 % (23)].

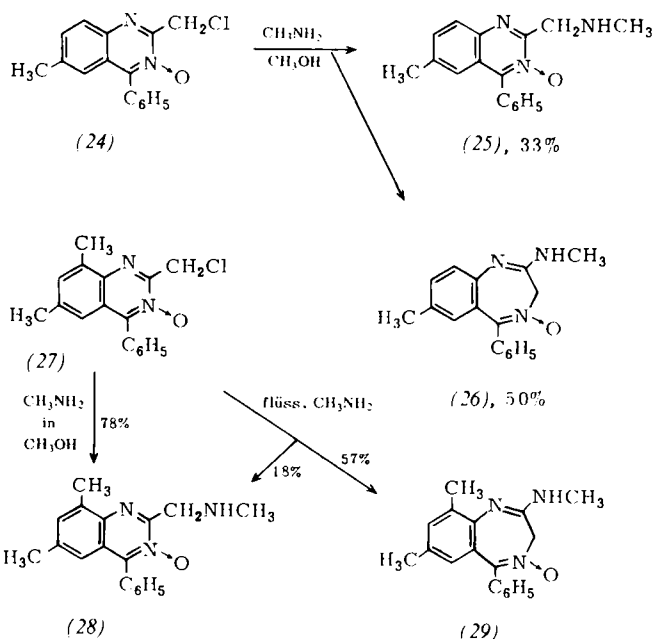
Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wurden sämtliche Reaktionen unter gleichen Bedingungen (Methanol als Lösungsmittel, Raumtemperatur, großer Überschuß an Methylamin) vorgenommen. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich stets auf die isolierten, kristallinen Substanzen.

## 5.2. Einfluß der Substituenten und der Lösungsmittel<sup>[9]</sup>

Während elektronenanziehende Substituenten ( $\text{Cl}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$  usw.) an C-6 des Chinazolins die Ringerweiterung bis nahezu zum vollständigen Ausschluß der normalen Substitution begünstigen, haben elektronenabgebende Substituenten den entgegengesetzten Effekt. Dank der Abnahme der positiven Partialladung an C-2 kann die normale Substitution sehr stark in Konkurrenz treten, wie Schema 2 zeigt.

Bei Gegenwart einer Methylgruppe an C-6 des Chinazolins (24) entstehen sowohl das normale (25) als auch das ringerweiterte Produkt (26), die mit den angegebenen Ausbeuten isoliert wurden. Noch ausgeprägter ist der Effekt von zwei Methylgruppen an C-6 und C-8. Vorherrschendes Reaktionsprodukt ist hier das Chinazolin-3-oxid (28), das unter den Standardbedingungen in sehr hohen Ausbeuten erhalten wird.

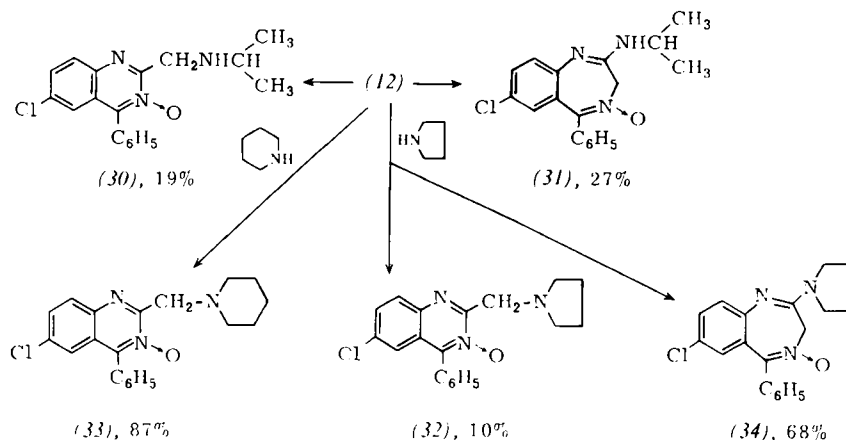
führt; hier wird die Ringerweiterung stark begünstigt, und als Hauptprodukt tritt das Benzodiazepin-Derivat (29) auf. Dieses Ergebnis ist keine Folge der niedrigen Reaktionstemperatur, wie Parallelversuche mit Methanol bewiesen.



Schema 2

## 5.3. Sterische Effekte<sup>[9]</sup>

Die folgenden Beispiele zeigen den Einfluß sterisch hindernder Substituenten am nucleophilen Reaktionspartner. Mit dem sperrigen Isopropylamin erhält man die beiden Produkte (30) und (31); das noch stärker behinderte Piperidin<sup>[7]</sup> ergibt in nahezu quantitativer Ausbeute Verbindung (33). Interessanterweise reagiert Pyrrolidin ganz anders als Piperidin: Jetzt ist das ringerweiterte Benzodiazepin (34) das Hauptprodukt,



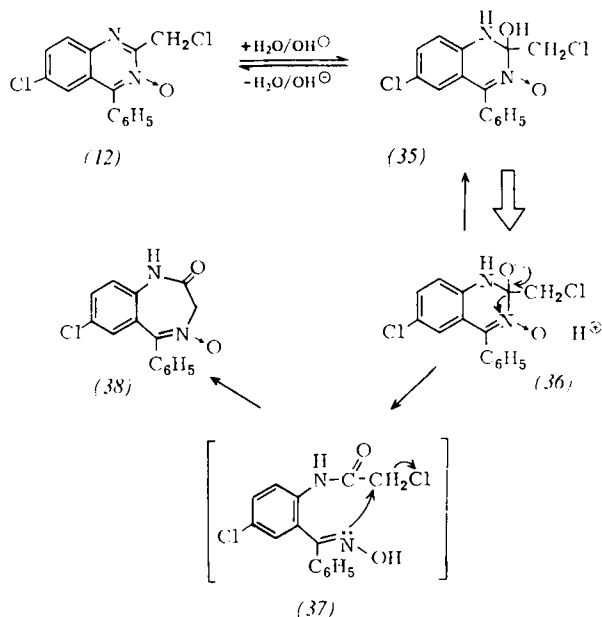
Der Effekt des Lösungsmittels wird augenfällig, wenn man die gleiche Reaktion in flüssigem Methylamin aus-

während das normale Substitutionsprodukt (32) nur in geringer Menge anfällt. Dies erinnert an das unterschiedliche Verhalten von Pyrrolidin und Piperidin bei Enaminreaktionen.

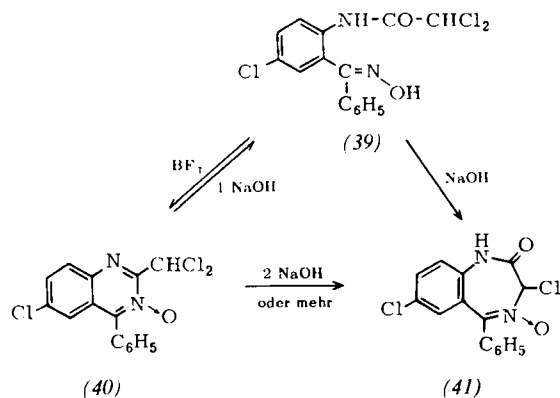
[9] G. F. Field u. E. Reeder, unveröffentlicht.

## 6. Ringerweiterungen durch Hydroxidionen

Ähnlich wie mit primären Aminen reagiert das Chlor-methyl-chinazolin-3-oxid (12) auch mit Hydroxidionen. Hierbei findet eine Ringerweiterung statt<sup>[10]</sup>, die nahezu quantitativ zum Benzodiazepin (38) führt. Normale Substitution, d. h. Austausch des exocyclischen Halogens gegen eine Hydroxygruppe, wurde niemals beobachtet, auch nicht bei Verbindungen, die elektronenabgebende Substituenten im ankondensierten Benzolring enthielten.



Dieser Reaktionsverlauf läßt sich wie folgt erklären: Der erste Schritt besteht, in Analogie zur Reaktion mit Methylamin, in einer Addition von  $\text{OH}^-$  an C-2 des Chinazolins; hierbei bildet sich in einer Gleichgewichtsreaktion das Zwischenprodukt (35). In diesem hat der OH-Wasserstoff stark sauren Charakter, wodurch das Zwischenprodukt augenblicklich zu Verbindung (36) ionisiert. Diese kann nicht über (35) zu (12) zurückreagieren, sondern setzt sich weiter, vermutlich über (37), zu (38) um.



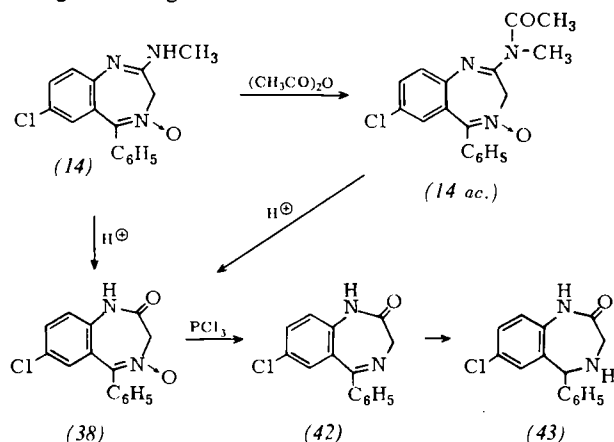
Die Untersuchung der analogen Ringerweiterung beim Dichlormethyl-chinazolin (40)<sup>[11]</sup> machte es plausibel, daß die offene Verbindung (37) tatsächlich ein Zwischenprodukt der Reaktion von (12) zu (38) ist.

[10] L. H. Sternbach u. E. Reeder, J. Org. Chem. 26, 4936 (1961).  
[11] A. Stempel, E. Reeder u. L. H. Sternbach, J. Org. Chem. 30, 4267 (1965).

Durch Umsetzung von (40) mit äquimolaren Mengen Alkali erhielt man das Analogon von (37), das Dichloracetyl-Derivat (39), welches leicht isoliert werden konnte. Die weitere Behandlung dieser offenen Verbindung (39) mit Alkali gab dann in ausgezeichneter Ausbeute das Benzodiazepinon (41). Wegen der geringen Reaktionsfähigkeit der Chlor-Atome in Verbindung (39) cyclisiert sie nicht so schnell zu (41) wie sich (38) aus dem postulierten, nicht isolierbaren Zwischenprodukt (37) bildet. Ein weiterer Hinweis dafür, daß die Monochlormethyl-Verbindung wie angegeben reagiert, ist die Leichtigkeit, mit der dieses Zwischenprodukt (37) – auf anderem Wege unzweideutig hergestellt – mit Alkali in (38) übergeht<sup>[10]</sup>.

## 7. Umwandlungen des Chlordiazepoxids

Die interessanten biologischen Eigenschaften des Chlordiazepoxids (14) gaben Anlaß zu intensiven chemischen Untersuchungen. Anfangs befaßten sich diese Forschungen mit der Strukturaufklärung [(14) → (15) → (16)]<sup>[7]</sup>, später interessierten wir uns jedoch hauptsächlich für den Einfluß chemischer Veränderungen auf die pharmakologischen Eigenschaften<sup>[8]</sup>.



Es wurde gefunden, daß das leicht zugängliche Acetyl-Derivat des Chlordiazepoxids (14 ac.) mit ausgezeichneter Ausbeute in das N-Oxid (38)<sup>[10]</sup> und in das einfache 5-Phenyl-benzodiazepin-2-on (42) überführt werden konnte. Sehr interessant war, daß sich die beiden Benzodiazepinone (38) und (42) pharmakologisch als mindestens ebenso wirksam wie Chlordiazepoxid (14) erwiesen, wie aus der Tabelle 2 hervorgeht. Die Hydrierung von (42) in Gegenwart von Platin-Katalysatoren führte

Tabelle 2. Pharmakologische Eigenschaften einiger 1,4-Benzodiazepin-Derivate.

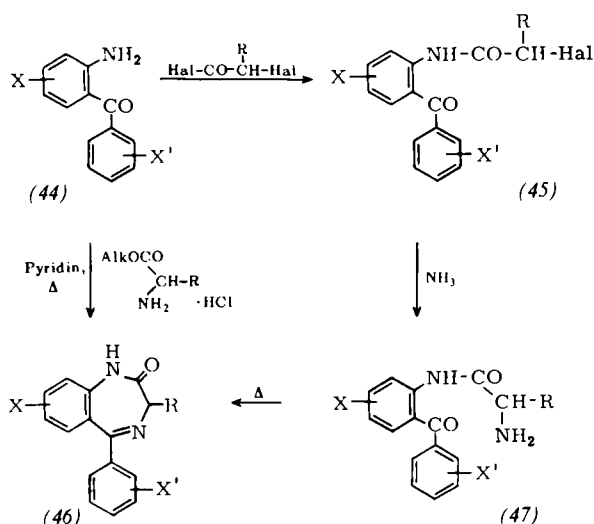
Verbindung	Versuche an der schiefen Ebene (Drahtnetz) b. Mäusen	Kämpfende Mäuse	Katze	Anti-metrazol-wirkung	Antielektroschockwirkung	
					Max.	Min.
(14)	100	40	2	18	92	150
(14 ac.)	100	20	2	15	150	150
(38)	75	40	1	6	52	400
(42)	75	20	1	6	25	61
(43)	300	40	10	9.2	36.7	106

zu einem Derivat (43) mit deutlich verminderter pharmakologischer Wirkung. Dieser Befund erwies sich als allgemeine Regel, die in allen Fällen bestätigt werden konnte, bei denen 4,5-Dihydrobenzodiazepin-Derivate mit den nicht hydrierten Verbindungen verglichen wurden.

## 8. Methoden zur Synthese von 1,3-Dihydro-1,4-benzodiazepin-2-onen

Da die Benzodiazepin-4-oxide vom Typ (38) relativ leicht aus Chinazolin-3-oxiden wie (12) durch Behandeln mit Alkali zugänglich sind, wurden Derivate mit verschiedenen Substituenten an den Phenylringen pharmakologisch recht eingehend untersucht.

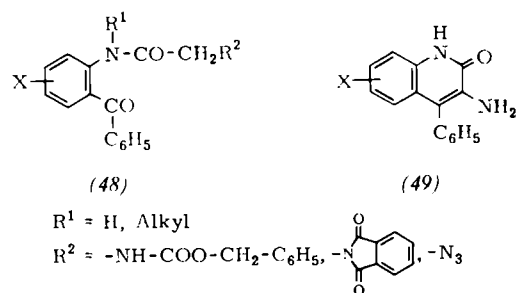
Noch aussichtsreicher jedoch waren Benzodiazepine vom Typ (42), die wie erwähnt sogar noch bessere pharmakologische Eigenschaften hatten. Ihre einfache Struktur veranlaßte uns, weniger verwickelte Synthesewege zu suchen; die gefundenen Alternativ-Methoden ermöglichen es uns, sehr viele Verbindungen dieses Typs herzustellen<sup>[12]</sup>.



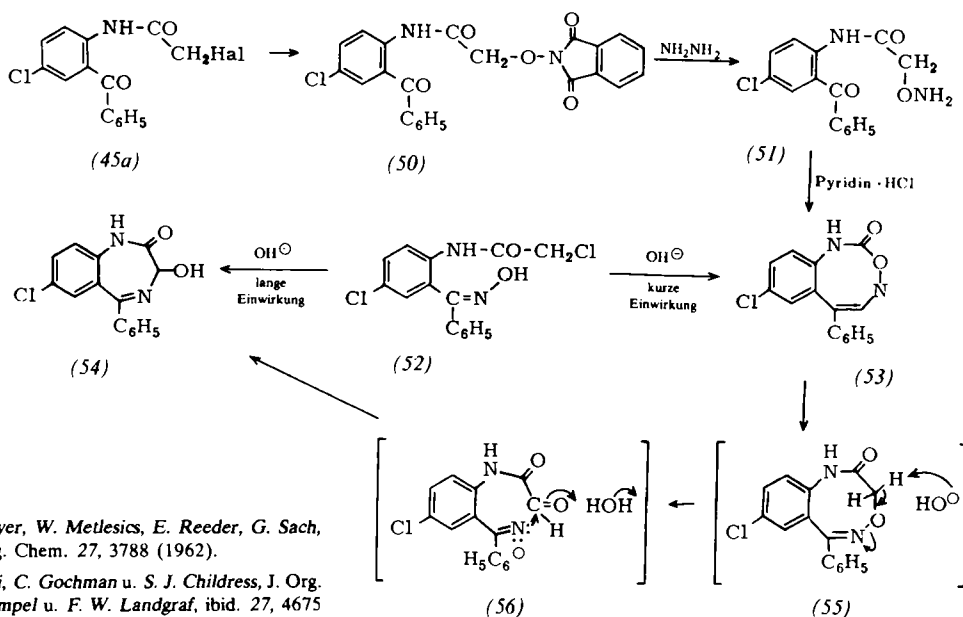
Die einzige Einschränkung war die Zugänglichkeit der 2-Amino-benzophenone oder 2-Amino-acetophenone, die als Ausgangsmaterialien benötigt wurden. Unsere Einstufenmethode besteht in der Behandlung eines

Amino-benzophenons (44) mit Glyciner-ester-hydrochlorid in Pyridin; es bilden sich Benzodiazepinone vom Typ (46), allgemein in Ausbeuten von etwa 50 %.

Das Mehrstufenverfahren [(44) → (45) → (47) → (46)] ist jedoch meist vorzuziehen, da die Gesamtausbeute höher ist und da sich das Endprodukt im allgemeinen leichter reinigen läßt. Das Amino-benzophenon wird zunächst in einer Schotten-Baumann-Reaktion mit einem  $\alpha$ -Halogenacetyl-halogenid umgesetzt. Das Acylierungsprodukt gibt mit Ammoniak ein Aminoacyl-Derivat, das leicht cyclisiert werden kann. Die Gesamtausbeute dieser drei Schritte übersteigt häufig 70 %. Beide Herstellungsmethoden machten die 1,3-Dihydro-1,4-benzodiazepin-2-one zu den am leichtesten zugänglichen Vertretern dieser Gruppe heterocyclischer Verbindungen.



Bei einem anderen Syntheseweg verwendete man *N*-geschützte Glycin-Derivate wie Benzyloxycarbonyl-<sup>[13]</sup>, Phthaloyl-<sup>[14]</sup> oder Azido-Derivate<sup>[15]</sup> zur Herstellung von Zwischenprodukten des Typs (48), aus denen anschließend der siebengliedrige Ring aufgebaut wurde. Die leichte Bildung dieses Ringes ist bemerkenswert. Konkurrierende Reaktionen, z.B. die Bildung von Aminocarbostyrylen<sup>[12]</sup> des Typs (49), wurden nur selten beobachtet.



[12] L. H. Sternbach, R. I. Fryer, W. Metlesics, E. Reeder, G. Sach, G. Saucy u. A. Stempel, J. Org. Chem. 27, 3788 (1962).

[13] S. C. Bell, T. S. Sulkowski, C. Gochman u. S. J. Childress, J. Org. Chem. 27, 562 (1962); A. Stempel u. F. W. Landgraf, ibid. 27, 4675 (1962).

[14] Niederl. Pat. 6500446 (1966), Delmar; Chem. Abstr. 64, 5120 (1966).

[15] J. B. Petersen u. K. H. Lakowitz, Acta Chem. Scand. 23, 971 (1969).

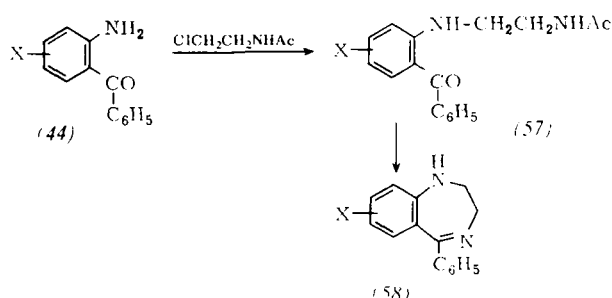
Eine andere Methode für die Herstellung von Benzodiazepinon-Derivaten besteht in der Ringverengung eines Benzoxadiazocins (53)<sup>[16a]</sup> durch Einwirkung von Al-

kali. Dabei entstehen 3-Hydroxy-Derivate wie (54), eine Verbindungskategorie, die *Bell* und *Childress*<sup>[16b]</sup> als erste beschrieben<sup>[\*]</sup>.

Im folgenden werden zwei Methoden zur Herstellung des Ausgangsmaterials (53) skizziert. Der eine Weg, die Umwandlung von (50) und ähnlichen Benzophenon-Derivaten über (51) in Verbindung vom Typ (53), diente als ein eindeutiger Strukturbeweis für (53). Der andere Weg besteht in einer Alkalibehandlung von (52) unter milden Bedingungen. Bei längerer Einwirkung von Alkali ging Verbindung (52) direkt mit etwa 60 % Ausbeute in (54) über. Die Formeln (55) und (56) erläutern den Verlauf dieser Umwandlung. Bemerkenswert ist, daß unter praktisch den gleichen Reaktionsbedingungen das isomere *anti*-Oxim-Derivat (37) in ausgezeichnete Ausbeute das *N*-Oxid (38) ergibt.

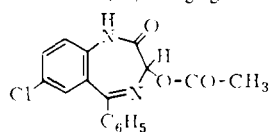
## 9. 2,3-Dihydro-1*H*-1,4-benzodiazepine

Weitere Untersuchungen in der Benzodiazepin-Reihe führten zu Verbindungen des Typs (58). Da auch diese Produkte wertvolle pharmakologische Eigenschaften zeigten, wurden mehrere Synthesewege ausgearbeitet. Der einfachste Weg bestand in der Einführung des Acylaminoäthyl-Restes in *o*-Amino-benzophenon-Derivate (44) zur Herstellung von Verbindungen (57)<sup>[17]</sup>, die bei der Hydrolyse das gewünschte Produkt (58) ergaben. Das primär entstehende nicht acetylierte Aminoäthylaminoketon konnte nicht isoliert werden, da es augenblicklich zu den sehr stabilen Benzodiazepin-Derivaten (58) cyclisierte.



Eine andere Synthesemethode für derartige Benzodiazepin-Derivate ist die Umsetzung eines geeignet substituierten *o*-Halogen-benzophenons (59) mit Äthylendiamin<sup>[18]</sup>. Die Ausbeute bei diesen Reaktionen ist

[\*] *Bell* und *Childress* gingen vom *n*-Oxid (38) aus, das durch eine Art Polonovsky-Umlagerung und anschließende Hydrolyse der 3-Acetoxy-Derivate in (54) überging.

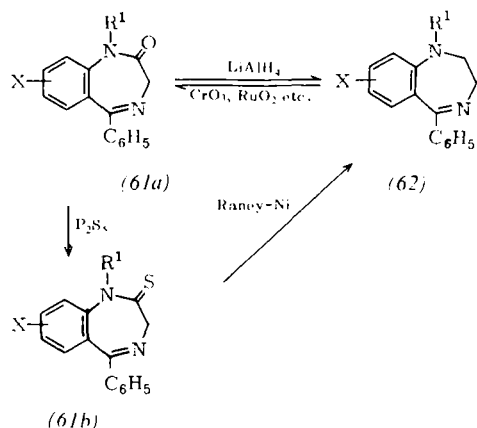
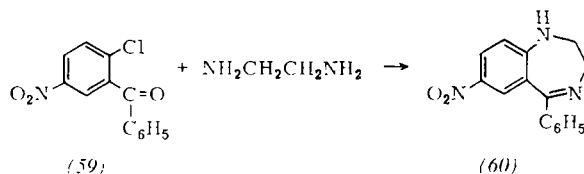


[16] a) *A. Stempel, I. Douvan, E. Reeder u. L. H. Sternbach*, J. Org. Chem. 32, 2417 (1967); b) *S. C. Bell u. S. J. Childress*, ibid. 27, 1691 (1962).

[17] *L. H. Sternbach, E. Reeder u. G. A. Archer*, J. Org. Chem. 28, 2456 (1963).

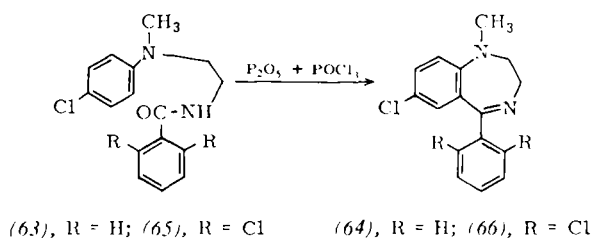
[18] *L. H. Sternbach, G. A. Archer u. E. Reeder*, J. Org. Chem. 28, 3013 (1963).

im allgemeinen sehr gut. In Verbindung (60) konnte die Nitro-Gruppe zur Amino-Gruppe reduziert werden, die durch Sandmeyer-Reaktionen den Zugang zu einer Vielzahl 7-substituierter Benzodiazepin-Derivate eröffnete. Außerdem gelang die Synthese dieser Benzodiazepine durch Reduktion der 2-One (61a) oder durch Entschwefelung der Thione (61b)<sup>[17,19]</sup> [\*].



$\text{R}^1 = \text{H, Alkyl}$

Sehr brauchbar war der Ringschluß nach *Bischler-Napieralski*<sup>[21]</sup>. Auf diesem Weg wurden mehrere Verbindungen erhalten, die sich anderweitig nur schwer herstellen ließen, so z. B. Verbindung (66). Die Ausbeuten waren meist sehr gut.



## 10. 1*H*- und 3*H*-1,4-Benzodiazepine

Verbindungen dieses Typs sind am leichtesten durch Ringerweiterung aus 1,2-Dihydro-chinazolin-3-oxiden zugänglich. In diesem Zusammenhang sei der Kuriosität halber kurz erwähnt, wie wir unser erstes Dihydro-chin-

[\*] Verbindungen des Typs (62) konnten durch verschiedene Oxidationsmittel zu (61a) reoxidiert werden [20].

[19] *G. A. Archer u. L. H. Sternbach*, J. Org. Chem. 29, 231 (1964).

[20] *R. I. Fryer, G. A. Archer, B. Brust, W. Zally u. L. H. Sternbach*, J. Org. Chem. 30, 1308 (1965); *A. M. Felix, J. V. Earley, R. I. Fryer u. L. H. Sternbach*, J. Heterocyclic Chem. 5, 731 (1968).

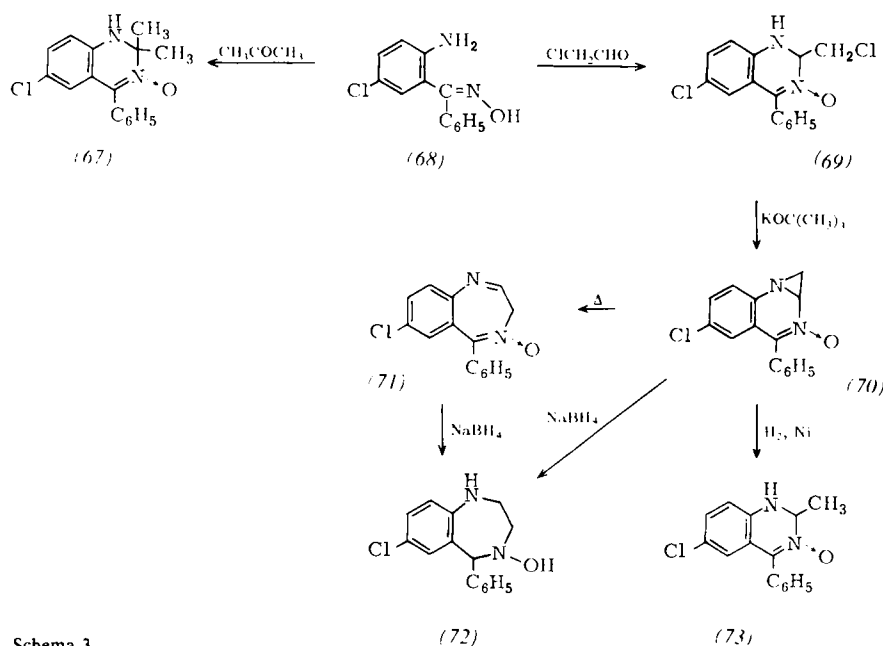
[21] *H. H. Kaegi*, J. Labelled Compounds 4, 363 (1968).

azolin-*N*-oxid fanden<sup>[22]</sup>. Zu Beginn unserer Untersuchungen, als nur geringe Mengen von Amino-benzophenonoximen zur Verfügung standen, bemühten wir uns sehr, auch die letzten Reste des kristallinen Produkts aus der Oxim-Mutterlauge – einem dunklen Sirup – herauszuholen. Ohne Erfolg probierten wir die verschiedensten Lösungsmittel durch, bis wir zuletzt auch Aceton verwendeten, das wir bis dahin zaghaft gemieden hatten. Wir erhielten eine große Menge eines wunderschönen gelben, kristallinen Produkts, bei dem es sich jedoch mit Sicherheit nicht um das gewünschte Oxim handelte.

Die genauere Untersuchung zeigte, daß eine unerwartete Reaktion eingetreten war: die Kondensation von Oxim und Aceton zum Dihydro-chinazolin-Derivat (67). Weitere Studien ergaben, daß es sich um eine recht allgemeine Reaktion handelte und daß *anti*-Oxime vom Typ (68) sehr schnell mit Aldehyden oder Ketonen zu den Dihydro-chinazolin-Derivaten reagieren<sup>[22]</sup>. Bei der weiteren Prüfung der Verbindungen stellte sich heraus, daß bei dem Dihydro-chinazolin-Derivaten mit exocyclischem Halogen Ringerweiterungen möglich sind, die ähnlich wie die Reaktionen in der Chinazolin-3-oxid-Reihe verlaufen.

Die Untersuchung der Ringerweiterung beim Chinazolin-3-oxid-Derivat (75), das zwei Substituenten an C-2 trägt, zeigte, daß der Reaktionsverlauf von der Art der verwendeten Base abhängt und daß dabei isomere Benzodiazepine entstehen können. Die gezeigte Reaktionsfolge enthält eine Erklärung für diesen Verlauf. Das Ion (76) ist in jedem Fall das erste Reaktionsprodukt. In verdünntem Alkohol mit Natriumhydroxid als Base erhält man unter Ringöffnung ein postuliertes Produkt (79) [ähnlich (37)], welches zu (82) cyclisiert. In dieser Reaktionsfolge gibt das Chinazolin (75) in nahezu 80 % Ausbeute das Benzodiazepin (82), dessen Struktur sich aus den UV- und NMR-Spektren ergab und durch Überführen der Verbindung in das bekannte Produkt (81) bestätigt wurde.

Die Reaktion von (75) mit Kalium-*tert*.-butanolat in einem aprotischen Lösungsmittel verläuft anders. Das Primärprodukt, d. h. das Ion (76), wird intramolekular zu einem Aziridino-chinazolin (78) alkyliert, dessen Gegenwart leicht bewiesen werden kann. Es wandelt sich beim Erhitzen in das Benzodiazepin (80) um [(75) → (80) = 42 % Ausbeute], das Isomere von (82). Der Strukturbeweis beruht auf physikochemischen Da-



Schema 3

Schema 3 zeigt die zu den 3*H*-1,4-Benzodiazepin-Derivaten führenden Reaktionen<sup>[23]</sup>.

Durch Behandlung des *N*-Oxids (69) mit Kalium-*tert*.-butanolat wird die Verbindung (70) erhalten.

Die Existenz des dreigliedrigen Ringes in (70) ergibt sich aus Reduktionsversuchen. Die Hydrierung mit Raney-Nickel als Katalysator führt unter Hydrogenolyse der Bindung zwischen Position 1 und der Methylene-Gruppe zur Bildung des 2-Methyl-dihydrochinazolins (73), die Reduktion mit NaBH<sub>4</sub> ergibt dagegen in guter Ausbeute das Tetrahydro-benzodiazepin-Derivat (72). Durch Erhitzen wurde Verbindung (70) in das Valenztautomere (71) übergeführt, das wiederum in ausgezeichneter Ausbeute zu Verbindung (72) reduziert werden konnte. Der Strukturbeweis von (71) basiert auf den sehr überzeugenden IR- und NMR-Spektren und wird durch die leichte Überführung in die bekannte Verbindung (72) gestützt.

ten, UV- und NMR-Spektren (Signal für die Methylengruppe) und der schrittweisen chemischen Umwandlungen in die bekannte Verbindung (77).

Die Ringerweiterung des besprochenen 2-substituierten Chinazolin-3-oxids (75) kann außerdem einen dritten Weg nehmen<sup>[9]</sup>. Sofern ein Überschuß an Kalium-*tert*.-butanolat für die Deprotonierung von (75) angewendet wird, entsteht in 25 % Ausbeute eine orangefarbene Substanz mit einer exocyclischen Methylengruppe. Sie hat die Struktur (74). Der Mechanismus dieser Reaktion ist noch nicht ganz geklärt; sicherlich muß die Base, die

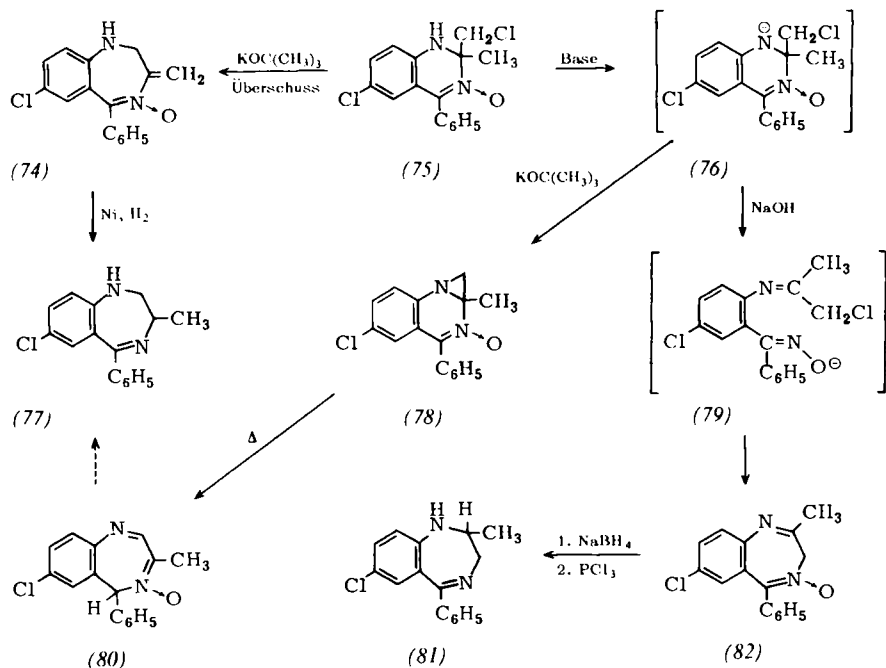
[22] G. F. Field, W. J. Zally u. L. H. Sternbach, J. Org. Chem. 30, 3957 (1965).

[23] G. F. Field, W. J. Zally u. L. H. Sternbach, J. Amer. Chem. Soc. 89, 332 (1967).



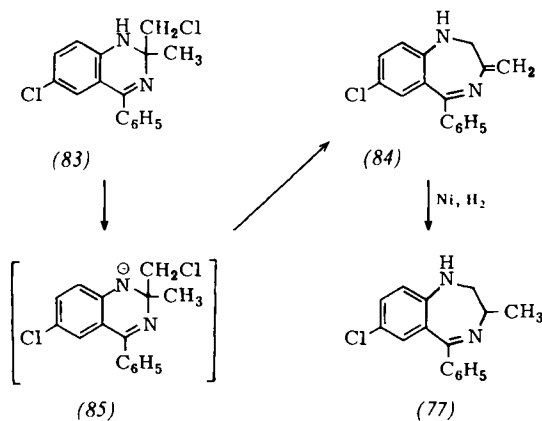
ein Proton von der exocyclischen Methylgruppe abzieht, im Überschuß vorliegen. Die Struktur von (74) wurde durch das NMR-Spektrum und durch Hydrieren der Verbindung zum bekannten 3-Methyl-benzodiazepin-

vom Typ (85), welches dann, möglicherweise über eine Azirino-Verbindung, unter Ringerweiterung in das Benzodiazepin (84) übergeht. Die Umwandlung von (83) in (84) verläuft ziemlich glatt mit einer Ausbeute von



pin-Derivat (77) bewiesen. Demnach können drei Isomere – nämlich (74), (80) und (82) – beim Behandeln von (75) mit Basen gebildet werden.

60%. Die Struktur der Verbindung (84) wurde durch die physikochemischen Eigenschaften (NMR) und die chemische Umwandlung in das bekannte Benzodiazepin-Derivat (77) bewiesen.



Während die nicht hydrierten 2-Chlormethyl-chinazoline normale Austauschreaktionen gaben und die

## 11. Beziehungen zwischen Struktur und Wirkung

Zum Abschluß sollen noch einige Beispiele genannt werden, die die Gesetzmäßigkeiten zwischen Struktur und Wirkung zeigen, welche wir bei unseren Untersuchungen fanden<sup>[8]</sup>.

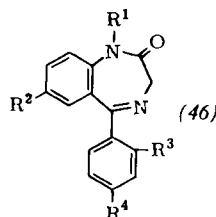


Tabelle 3. Pharmakologische Eigenschaften der 1,4-Benzodiazepinone (46).

Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Versuche an der schiefen Ebene (Drahtnetz) b. Mäusen	Kämpfende Mäuse	Katze	Antimetrazolwirkung	Antielektroschockwirkung Max. Min.
(46a) (42)	H	Cl	H	H	75	20	1	6	25 61
(46b)	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	30	10	0.2	1.4	6.4 64
(46c)	H	Cl	Cl	H	100	40	0.1	0.4	13 115
(46d)	H	Cl	H	Cl	>500	>100	–	>800	300 >800
(46e)	H	NO <sub>2</sub>	H	H	15	5	0.1	0.5	8.4 132
(46f)	H	CH <sub>3</sub>	H	H	>500	>100	–	175	175 >800
(46g)	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	F	H	1	0.8	0.02	0.12	12 345

3-Oxid-Funktionen für die Ringerweiterung benötigten, verhielten sich die 1,2-Dihydro-chinazoline anders<sup>[9]</sup>. Die Behandlung von (83) mit einer starken Base (Ktert.-butanolat) führte wieder zur Bildung eines Ions

Die 1,3-Dihydro-5-phenyl-benzodiazepin-2-one vom Typ (46) erwiesen sich am vorteilhaftesten für diese Forschungen. Ein Grund war die leichte Zugänglichkeit dieser Verbindungen; wichtiger jedoch war die Tatsache,

daß die wirksamsten Benzodiazepine zu ihnen gehören und sie auch die größten Variationen in der Wirkung zeigen. Sie sind in dieser Hinsicht interessanter als die 2-Amino-Derivate vom Typ (14), die Tetrahydro-2-one vom Typ (43), die Dihydro-benzodiazepine vom Typ (62) und die zuletzt besprochenen 1H- und 3H-Benzodiazepine.

Tabelle 3 zeigt einige Verbindungen des Typs (46) und ihre pharmakologischen Eigenschaften. Als überaus wichtig erwies sich der Substituent an C-7, aber auch die Art der Substitution an N-1 und im 5-Phenyl-Ring hatte entscheidenden Einfluß.

Elektronenanziehende Substituenten an C-7 erhöhten allgemein die Wirkung, während Elektronendonoren den entgegengesetzten Effekt zur Folge hatten.

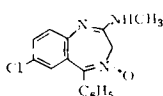
Eine Methylgruppe an N-1 potenzierte die Wirkung, ebenso ein Halogenatom in o-Stellung des Phenyl-Rings; ein p-Substituent jedoch schwächte die Wirkung wesentlich ab. Der additive Charakter dieser Effekte erlaubte es uns, Verbindungen „nach Maß“ herzustellen, so z. B. Verbindung (46g), die alle bekannten Merkmale enthielt, welche hohe pharmakologische Wirkung verleihen. (46g) erwies sich tatsächlich als das wirksamste, uns bekannte Benzodiazepin.

## 12. Schlußbemerkung

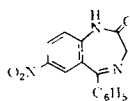
Aus unseren Untersuchungen und aus den Forschungen anderer Autoren gingen bisher sieben 1,4-Benzodiazepin-Derivate hervor, die im Handel eingeführt sind und klinisch als Tranquilizer oder schlafinduzierende Mittel verwendet werden. In Tabelle 4 sind ihre Formeln und die Kurzbezeichnungen (generic names) zusammengestellt sowie eine Reihe von Namen der Handelspräparate angeführt, in denen sie enthalten sind.

Derzeit werden weitere Verbindungen dieser Art geprüft, und es ist zu erwarten, daß sich die Zahl der klinisch verwendbaren 1,4-Benzodiazepin-Derivate in den nächsten Jahren beträchtlich erhöhen wird.

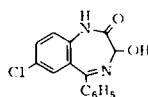
Tabelle 4. Klinisch verwendete 1,4-Benzodiazepine.



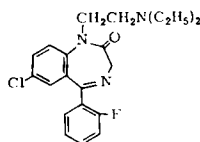
Chlordiazepoxid  
(Librium®) (14)



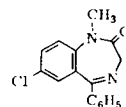
Nitrazepam  
(Mogadon®) (46e)



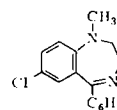
Oxazepam  
(Serax®) (54)



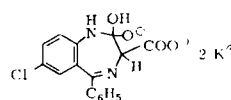
Flurazepam  
(Dalmane®) (86)



Diazepam  
(Valium®) (46b)



Medazepam  
(Nobrium®) (64)



Chlorazepat  
(Tranxene®)  
Tranxilium® (87)

*Hervorheben möchte ich die überaus wertvollen Arbeiten meiner Mitarbeiter, die einen so wesentlichen Beitrag zur Erforschung der Chemie der 1,4-Benzodiazepine leisteten; besonders danke ich Herrn E. Reeder, Dr. G. Archer, Dr. G. Field, Dr. Ian Fryer, Dr. W. Metlesics, Dr. G. Saucy, Dr. N. Steiger und Dr. A. Stempel. Dem Direktor unserer pharmakologischen Abteilung, Herrn Dr. L. O. Randall, und seinen Mitarbeitern möchte ich für die enge Zusammenarbeit danken, welche die gründliche biologische Bewertung dieser Substanzen ermöglichte.*

Eingegangen am 5. Mai 1970 [A 796]

Übersetzt von Dipl.-Chem. Johanna Förster, Ludwigshafen