

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

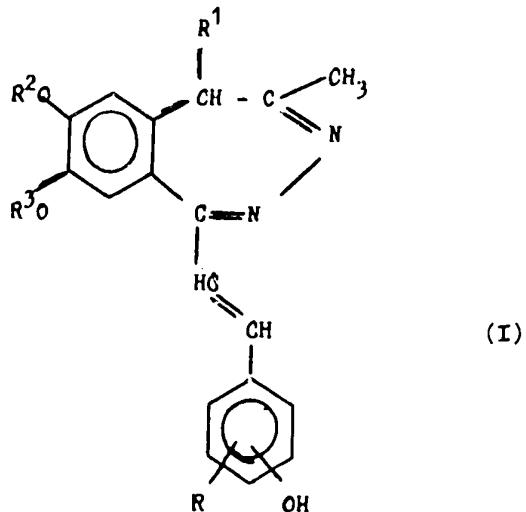
(21)	AP C 07 D / 303 005 6	(22)	21.05.87	(44)	14.06.89
(31)	2140/86	(32)	21.05.86	(33)	HU

(71) siehe (73)
 (72) Láng, Tibor, Dr.; Körösi, Jenő, Dr.; Rabloczky, György, Dr.; Hámori, Tamás; Kuhár, Mária; Polgári, István; Elekes, István, Dr.; Zólyomi, Gábor, Dr.; Heltai, Krisztina, Dr.; Sárossy, Judit; Láng, Zsuzsanna, Dr.; Moravcsik, Imre, HU
 (73) EGIS Gyógyszergyár, Budapest, HU
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren für die Herstellung von 1(-Hydroxystyryl)-5H-2,3-benzodiazepin-Derivaten

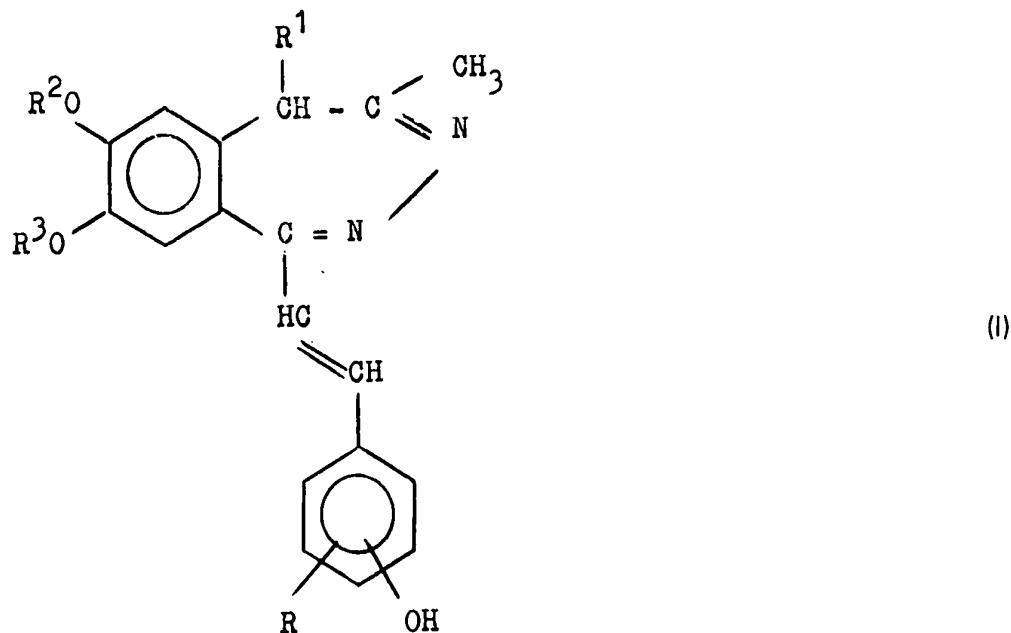
(55) neue Verbindungen, inotrope (kardiotonische) Wirkung, Anwendung zur Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz und Koronarstörungen

(57) Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I) hergestellt, worin R ein Wasserstoffatom oder Halogenatom oder eine Alkoxygruppe mit 1–4 C-Atomen bedeutet, R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet und R² und R³ gleich sind und eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen oder zusammen eine Methylengruppe bedeuten. Formel (I)



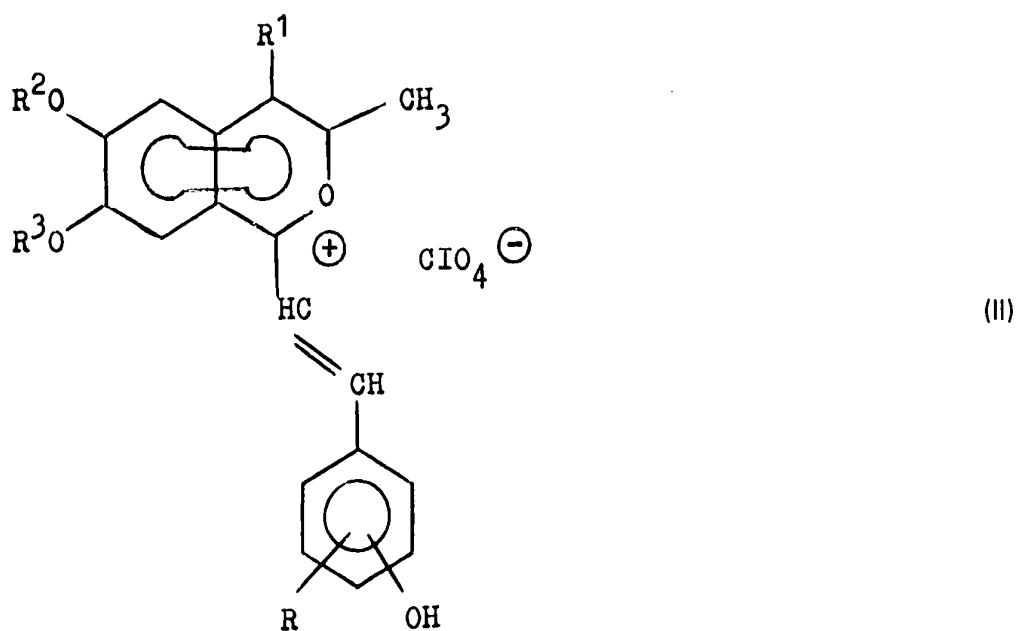
Patentansprüche:

1. Verfahren für die Herstellung von 1-(Hydroxy-styryl)-5H-2,3-benzodiazepin-Derivate der allgemeinen Formel (I),



worin

R ein Wasserstoffatom oder Halogenatom oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet,
R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet und
R² und R³ gleich sind und eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, oder zusammen eine
Methylengruppe bedeuten,
sowie gegebenenfalls von pharmazeutischen Kompositionen mit positiv inotroper Wirkung,
dadurch gekennzeichnet, daß ein 2-Benzopyrylium-perchlorat der allgemeinen Formel (II),



worin

R, R¹, R² und R³ wie in oben definiert sind, in einem Lösungsmittel mit Hydrazin-hydrat umgesetzt
wird, und gegebenenfalls eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit

gewünschtenfalls weiteren biologisch aktiven Wirkstoffen und üblichen pharmazeutischen Hilfsmitteln, Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen in an sich bekannter Weise zu einem Arzneimittel verarbeitet werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I hergestellt werden, worin R und R¹ Wasserstoffatome und R² und R³ beide eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen bedeuten.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß 1-(4-Hydroxystyryl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin hergestellt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1-(Hydroxystyryl)-5H-2,3-benzodiazepin-Derivaten mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit inotroper Wirkung.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz und Koronarstörungen.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Aus der US-PS 3736315 und den BE-PS 879404 und 902953 sind 5H-2,3-Benzodiazepine bekannt. Eine ionotrope Wirkung ist von diesen Verbindungen nicht bekannt.

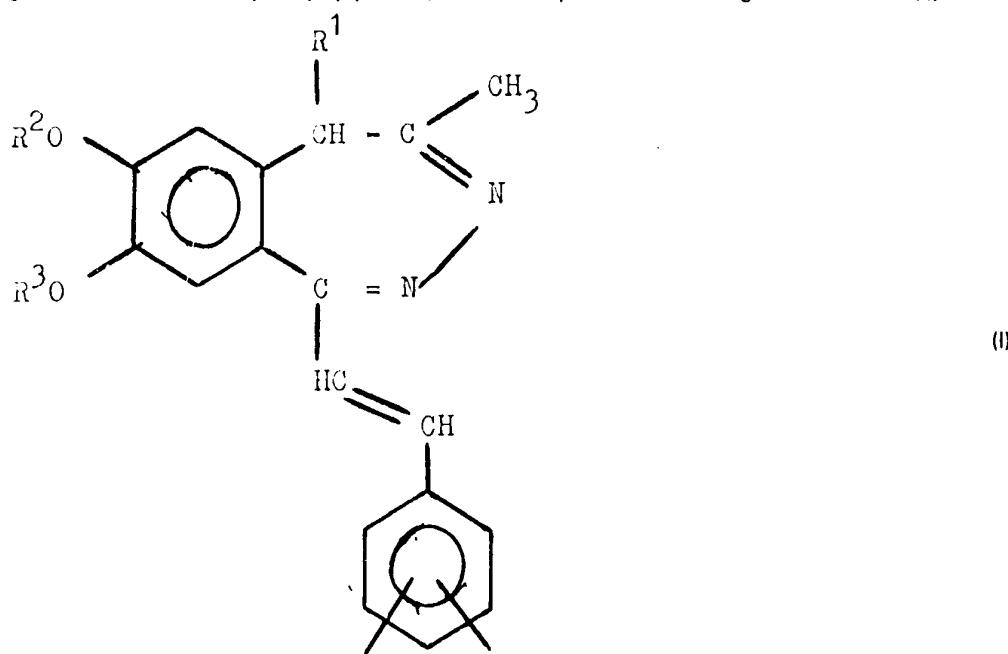
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit inotroper Wirkung.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden neue 1-(Hydroxystyryl)-5H-2,3-benzodiazepin-Derivate der allgemeinen Formel (I),



hergestellt, worin

R R¹

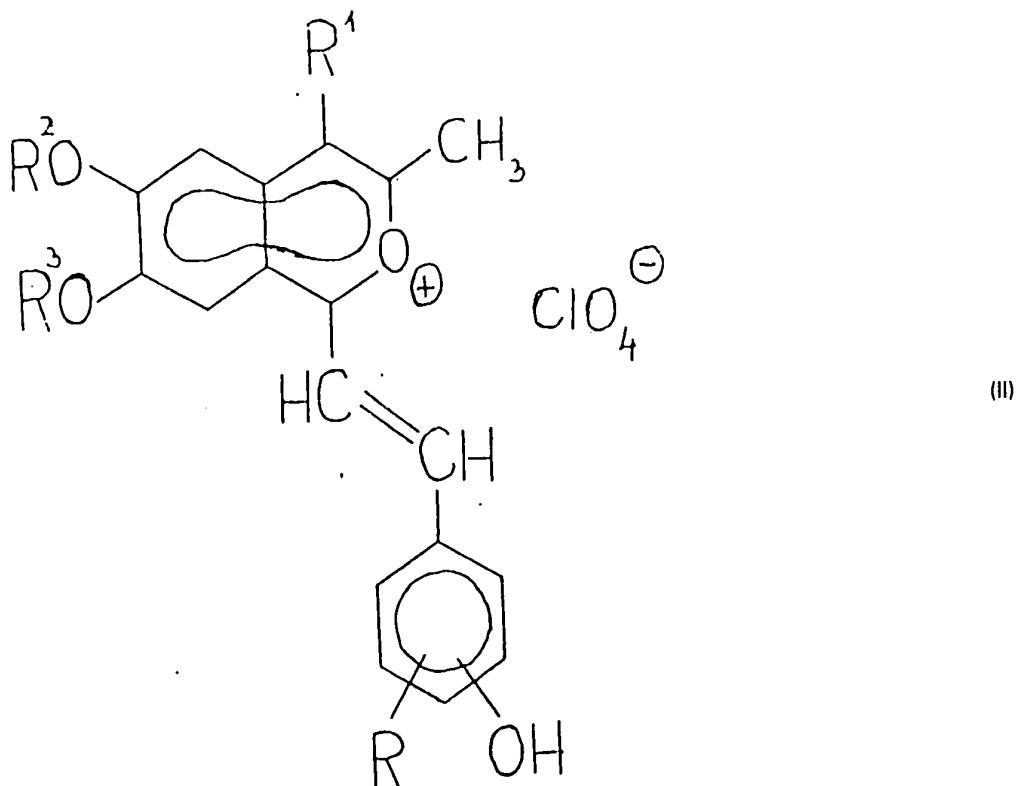
R ein Wasserstoffatom oder Halogenatom oder eine Alkoxygruppe mit 1-4 C-Atomen bedeutet,

R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet, und

R² und R³ gleich sind und eine Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen, oder zusammen eine Methylengruppe bedeuten.

In den vorgehenden Definitionen bedeuten die Ausdrücke „Halogenatom“ ein Chloratom oder Bromat, „Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen“ normale oder verzweigte Alkylgruppen mit 1-4 C-Atomen (z. B. Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropylgruppe usw.), und „Alkoxygruppe mit 1-4 C-Atomen“ normale oder verzweigte Alkoxygruppen mit 1-4 C-Atomen (z. B. Methoxy-, Äthoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxygruppe usw.).

Bevorzugte Mitglieder der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind jene, die in den Beispielen beschrieben wurden. Besonders bevorzugte Mitglieder der erfindungsgemäßen Verbindungen sind die folgenden Derivate: 1-(4-Hydroxystyryl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin, 1-(2-Hydroxystyryl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin und 1-(4-Hydroxystyryl)-4-methyl-7,8-diäthoxy-5H-2,3-benzodiazepin. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind neu und weisen eine wertvolle, neue Art von positiv inotroper (kardiotonischer) Wirkung auf, die bisher unbekannt bei den 5H-2,3-Benzodiazepinen der Literatur war (US Patent Nr. 3736315 und belgische Patente Nr. 879404 und Nr. 902953). Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, daß ein 2-Benzopyrylium-perchlorat der allgemeinen Formel (II),



worin R, R¹, R² und R³ die obige Bedeutung haben, in einem Lösungsmittel mit Hydrazin-hydrat versetzt wird. Als Lösungsmittel können polare und apolare Stoffe, vorzugsweise Wasser, Alkohole mit 1-4 C-Atomen, Dioxan, Tetrahydrofuran, Dichlormethan, Chloroform, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Pyridin sowie Gemische derselben eingesetzt werden. Die Reaktion kann in einem Temperaturbereich, die zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels liegt, vorzugsweise zwischen +10°C und +120°C, durchgeführt werden. Konzentriertes, vorzugsweise 90-100%iges Hydrazin-hydrat wird in einem vorteilhaft zwei bis vierfachen molaren Überschuß angewandt.

Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird ein Mol eines 2-Benzopyrylium-perchlorates der allgemeinen Formel (II) in wäßrigem, 95-100%igem Äthanol mit 3 Mol 90-100%igem Hydrazin-hydrat versetzt, dann wird das Reaktionsgemisch eingedampft. Um Nebenprodukte zu entfernen wird der kristalline Rückstand mit heißem Wasser behandelt, das Endprodukt wird filtriert, und falls erwünscht, durch Umkristallisieren oder Suspendieren in heißem Alkohol gereinigt.

Gemäß einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird eine Verbindung der allgemeinen Formel (II) in einem Lösungsmittel suspendiert, und nach Zugabe von 3 Mol 90-100%igem Hydrazin-hydrat wird das Reaktionsgemisch eine Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Während der Reaktion scheidet sich das Endprodukt allmählich aus. Nach beendeter Reaktion wird das Gemisch im Vakuum eingedampft. Um Nebenprodukte zu entfernen wird der kristalline Rückstand mit heißem Wasser behandelt, das Endprodukt wird filtriert, und gewünschtenfalls durch Umkristallisieren oder Erhitzen unter Rückfluß mit Äthanol gereinigt.

Gemäß einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird eine Verbindung der allgemeinen Formel (II) in ein Gemisch von 3 Mol 90-100%igem Hydrazin-hydrat und Dimethylformamid bei 5-10°C eingeführt, und das Reaktionsgemisch wird in der Kälte aufbewahrt. Nach Zugabe von Wasser scheidet sich das Produkt aus. Um Nebenprodukte zu entfernen wird diese Kristallmasse mit Wasser gewaschen, und gewünschtenfalls durch Umkristallisieren oder Erhitzen unter Rückfluß mit Äthanol gereinigt.

Die im erfindungsgemäßen Verfahren als Ausgangsmaterialien benützten Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind teilweise neue und teilweise bekannte Stoffe. Die neuen Verbindungen können mit Verfahren, die in der Literatur beschrieben sind, hergestellt werden: Khim. Geterosikl. Soedin. 1970, 1308 [C.A. 74, 76293 (1971)], ibid. 1973, 568, 1458 [C.A. 79, 18629 (1973), 80, 70649 (1974)].

Die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) weisen wertvolle positiv inotrope (karditonische) Wirkungen auf, die in *In vivo* Versuchen in den folgenden Testen erwiesen wurden. Die bekannten Verbindungen Isoproterenol (N-Isopropyl-noradrenalin-chlorhydrat) und Amrinone (Inocor: 5-Amino-3,4'-dipyridyl-6(1H)-on) dienten als Referenzsubstanzen.

Testmethoden

A) „Strain-gauge“ Methode in narkotisierten Katzen mit offenem Brustkorb

Männliche und weibliche Katzen wurden mit einem Gemisch (1:5) von Chloralose-Urethan narkotisiert und die künstliche Beatmung wurde durch eine tracheale Kanüle, mit einem Harvard 665 A Respirator gesichert. Nach Eröffnung des Brustkorbes wurde ein „strain-gauge“ auf die epikardiale Oberfläche der linken Kammer genäht [J. Pharmacol. Exp. Ther. 90, 26 (1947)]. Der Blutdruck wurde so gemessen, daß ein mit einem Drucküberträger und Elektromanometer verbundener Katheter in die Oberschädelarterie eingeführt wurde (Statham P 23 Db). Der Puls wurde kontinuierlich mit einem Pulsotachometer registriert. Die Wirkstoffe wurden durch eine intravenöse Kanüle verabreicht. Fünfzehn Minuten vor Versuchsbeginn wurde i.v. 0,2 µg/kg Isoproterenol als ein innerer Standard gegeben, um die myokardiale Reaktivität der Katze zu kontrollieren. In diesen Versuchen diente Isoproterenol nicht als die übliche Referenzsubstanz. Sie wurde teilweise dazu benutzt, die Antwortfähigkeit des Testsystems zu kontrollieren, und teilweise dazu, die Aktivität der Prüfsubstanzen ermessen zu können. Die MCF-Antworten (Herzkontraktionskraft = „Myocardial Contractile Force“, im folgenden abgekürzt: MCF) wurden in den perzentuellen Änderungen der Beginnwerte ausgedrückt: die Wirkung von 5 mg/kg i.v. der Prüfsubstanz wurde mit der von 0,2 µg/kg i.v. Isoproterenol im gleichen Tier verglichen und in einem Quotient ausgedrückt. Die erhaltenen Werte sind gute Indikatoren der positiv inotropen Wirkung einer Verbindung, da dadurch die individuelle Empfindlichkeit des Tieres ausgeschlossen werden kann. Die Ergebnisse wurden in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1

Verbindung Beispiel Nr.	Dosis i.v. mg/kg	Relative Akti- vität verglichen	Wirkungs- dauer Minute	Puls- änderung Min. ⁻¹	F _A Hgmm
1	5	2,04	50	+40	-35
2	5	1,56	14	+35	-33
4	5	0,25	2	+5	+23
6	5	1,14	8	+55	-26,2
7	5	4,00	80	+70	-50
Amrinon	5	1,50	> 60	+40	-28,3
Isoproterenol	0,2 µg/kg	1	4,76	+44,5	-33,05

P_A: Änderung im systemischen, arteriellen Blutdruck

B) Prüfung an narkotisierten Hunden mit offenem Brustkorb

Die Herzkontraktionskraft (MCF) wurde gemäß der Methode A) gemessen, und die Änderungen in der Kreislaufströmung wurden mit einem elektromagnetischen Strömungsmeter registriert.

Die Verbindung von Beispiel 1 wurde in Dosen von 0,25, 0,5 und 1,0 mg/kg i.v. verabreicht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Die MCF-Steigerung war dosisabhängig sowohl in der Stärke wie in der Dauer der Wirkung, während die Koronarströmung nur schwach gesteigert wurde. Die von einer i.v. Dosis von 2 mg/kg Amrinon, der Referenzsubstanz, hervorgerufenen MCF und Koronarwirkungen konnten schon durch die niedrige Dosis von 1 mg/kg der erfindungsgemäßen Verbindung erzielt werden. Es ist ein besonderer Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindung, daß die im systolischen und diastolischen Blutdruck hervorgerufenen Änderungen 10% nie überstiegen. Die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindung auf die ischämische Herzkrankheit ist eine weitere positive Eigenschaft des Moleküls. Myokardiale Ischämie wurde durch die Kompression des absteigenden Segments der linken Koronararterie verursacht. Die durch die Verbindung von Beispiel 1 ausgeübte MCF-Steigerung konnte selbst während Reperfusion gemessen werden (nach Bedingung der Kompression).

C) Prüfung an chronisch katherisierten, wachen Katzen

Die Katzen wurden nach der Methode von Rablóczky und Mader („Measurement of Systemic and Pulmonary Arterial Pressure in Conscious Animals“, Vortrag an der Internationalen Union der Pharmakologen, Kongreß, Budapest, 1980) oder nach einer Modifikation derselben geprüft. Die Aorta und Lungenarterie wurden chronisch zur Messung des Blutdruckes katherisiert. Gemäß der Modifizierung wurde auch die rechte Kammer katherisiert, um den dp/dt_{max} Wert zu bestimmen (MCF). Die Verbindung von Beispiel 1 wurde in einer peroralen Dosis von 1, bzw. 2 mg/kg verabreicht. Diese Dosen konnten weder im systolischen noch im diastolischen Blutdruck eine signifikante Änderung verursachen; auch wurde der Puls der Katzen nicht beeinflußt. Die MCF-steigernde Wirkung entwickelte sich innerhalb von 15–30 Minuten, und blieb an diesem signifikanten Niveau für weitere 60–90 Minuten. Die höchste Steigerung im MCF Wert („peak“) betrug 20–25%.

Der direkte inotrope Effekt wurde in den folgenden *In vitro* Versuchen erwiesen:

D) Die Verbindung von Beispiel 1 löste eine dosisabhängige, positiv inotrope Wirkung in dem elektrisch stimulierten, isolierten rechtventrikulären Papillärmuskel des Hasen aus. Schon eine niedrige Dosis von 10⁻⁵ M führte zu einer signifikanten Antwort, die Dosis von 5 · 10⁻⁴ M selbst zu einer Steigerung von 200%.

E) Die Verbindung von Beispiel 1 verursachte dosisabhängige MCF-Steigerung im elektrisch stimulierten, isolierten linken Atriumpräparat des Hasen. Im unstimulierten Präparat (rechtes Atrium) konnte eine schwache, 15%ige Steigerung in der Frequenz beobachtet werden.

Die Tabellen 1 und 2 erweisen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen von Beispiel 1 und 7 die wirksamsten sind, sie waren gleich wirksam oder wirksamer, als die Referenzsubstanz Amrinon. Aufgrund der biochemischen Untersuchungen üben sie ihre positive inotrope Wirkung dadurch aus, daß sie die Phosphodiesterase-Enzyme hemmen.

Tabelle 2

Prüfung der Verbindung von Beispiel 1 und Amrinon in narkotisierten Hunden mit offenem Brustkorb

Test Parameter und Verbindung	Dosis mg/kg i.v.	n	Basis	Änderung in der Zeit in Prozent						
				0,5 Min.	1 Min.	2 Min.	5 Min.	10 Min.	15 Min.	20 Min.
Koronarströmung von Beispiel 1	0,25	3	100	+12,9 ±4,0	+19,2* ±3,7	+15,8 ±4,7	+6,3 ±3,7			
	0,5	6	100	+5,0 ±3,4	+29,6** ±6,3	+28,0* ±9,0	+30,5 ±14,7	+15,5 ±9,6	+12,4 ±9,7	
	1,0	5	100	+19,7 ±14,3	+25,5 ±13,9	+36,3 ±15,4	+34,7* ±10,0	+34,5** ±4,9	+31,1 ±12,6	
MCF von Beispiel 1	0,25	5	100	+5,5 ±4,1	+25,9* ±6,1	+27,1* ±6,8	+15,8 ±6,7	+14,8 ±6,1		
	0,5	7	100	+6,5 ±4,2	+46,9** ±10,4	+59,8** ±14,3	+39,3** ±10,4	+24,0* ±9,4	+19,7 ±11,2	
	1,0	6	100	+40,8 ±23,4	+64,6* ±19,4	+67,3* ±18,3	+43,5** ±10,7	+23,9** ±3,4	+20,3** ±3,8	+6,4 ±1,0
Koronarströmung Amrinon	0,5	5	100	+38,2* ±10,4	+35,9* ±10,7	+21,0* ±5,3	+10,6 ±3,9			
	1,0	6	100	+43,1 ±19,9	+47,7* ±17,7	+39,4* ±13,4	+22,5** ±4,5	+4,2 ±4,2		
	2,0	7	100	+40,3 ±17,6	+56,8** ±13,3	+49,9** ±11,9	+42,8** ±10,6	+30,5* ±10,1	+19,3 ±11,5	
MCF Amrinon	0,5	6	100	+40,7 ±17,3	+57,1* ±16,6	+42,1** ±9,2	25,9** ±5,5	+12,7 ±6,2		
	1,0	7	100	+45,3 ±19,1	+59,6* ±18,4	+58,4** ±14,6	+38,8** ±9,2	+24,6* ±8,5	+10,2 ±5,4	
	2,0	7	100	+50,8** ±10,8	+51,5 ±11,0	+55,9** ±12,3	+49,1** ±8,0	+42,9** ±6,5	+32,9** ±7,1	+28,5** ±5,4

* p < 0,05

** p < 0,01

Weiterhin betrifft die Erfindung auch neue pharmazeutische Kompositionen, die als Wirkstoff wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) zusammen mit einem oder mehreren üblichen Hilfsstoffen sowie Trägerstoffen, Verdünnungsmitteln und/oder Zusatzstoffen enthalten. Die pharmazeutischen Kompositionen können auch weitere biologisch aktive Stoffe, besonders andere Kardiotonika enthalten.

Die pharmazeutischen Kompositionen können in fester Form (Tabletten, Dragées, Kapseln usw.) oder in flüssiger Form (Lösungen, Suspensionen, Emulsionen usw.) formuliert werden. Geeignete Trägerstoffe sind übliche pharmazeutische Hilfsstoffe sowie Stärke, Magnesium-stearat, Magnesium-karbonat, Talkum, Stearin, Gelatin, Lactose, Cellulose, Calcium-carbonat, Polyvinyl-pyrrolidon, Wasser, Polyalkylen glycol usw.). Als Zusatzstoffe können geeignete Emulgier- und Dispergiermittel, Stabilisatoren und Puffer sowie andere therapeutisch wertvolle Stoffe eingesetzt werden.

Die Kompositionen können in Präparate umgewandelt werden, die peroral oder parenteral verabreicht werden können.

Die pharmazeutischen Kompositionen werden mittels in der Arzneimittelherstellung üblichen Methoden hergestellt.

Für therapeutische Zwecke werden die erfundungsgemäßen Wirkstoffe in allgemeinen in einer täglichen Dosis von 10–420mg/kg eingesetzt. Die Höhe der Dosis hängt vom Körpergewicht, Alter und allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten ab.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen wurden mittels Elementaranalyse, IR, ¹H NMR und Massenspektrometrie identifiziert.

Die Protone der Doppelbindung waren entweder ausschließlich oder größtenteils in Trans-Stellung.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung wird an Hand der nachstehenden Beispiele näher erläutert, ohne den Schutzmumfang auf diese Beispiele einzuschränken.

Beispiel 1

1-(4-Hydroxystyryl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

4,5g (10,6mM) 1-(4-Hydroxystyryl)-3-methyl-6,7-dimethoxy-2-benzopyrylium-perchlorat (Schmp. 298–300°C, Z.) werden in 90ml 99,5%igem Äthanol suspendiert, danach werden 1,6ml (31,8mM) 100%iges Hydrazin-hydrat zugefügt, und die Lösung wird für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Eindampfen im Vakuum wird der Rest in 100ml Wasser suspendiert, filtriert, mit 3 x 5ml Wasser gewaschen, das Rohprodukt wird wiederholt in heißem Wasser suspendiert, filtriert, mit 3 x 5ml Wasser gewaschen und zwischen 80 und 100°C getrocknet. Ausbeute: 2,65g, Schmp. 205–207°C (Z.). Dieses Rohprodukt wird unter Rückfluß in 12ml Äthanol und nachfolgendem Trocknen gereinigt. Ausbeute: 2,37g (66,4%), Schmp. 209–211°C (Z.).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die mit dem Verfahren von Beispiel 1 hergestellt werden, sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Tabelle 3

Beispiel Nr.	Position der OH Gruppe	R	R ¹	R ²	R ³	Ausbeute %	Schmp. (°C) (Lösungsmittel der Kristalli- sation)
2	2	H	H	Me	Me	35,3	227–229 Z. (50% Äthanol)
3	2	3-Methoxy	H	Me	Me	11,0	180–182 (50% Äthanol)
4	2	5-Chlor	H	Me	Me	75,7	238–240 Z. (Äthanol)
5	2	5-Brom	H	Me	Me	59,4	232–234 Z. (Äthanol)
6	3	H	H	Me	Me	73,5	220–222 Z. (Äthanol)
7	4	H	H	Et	Et	60,0	191–193 Z. (Äthanol)
8	4	H	Et	Me	Me	65,4	195–197 Z. (50% Äthanol)

Z. = Zersetzung

Beispiel 9**1-(4-Hydroxystyryl)-4-methyl-7,8-methylendioxy-5H-2,3-benzodiazepin**

Ein Gemisch von 5,0 g (12,3 mM) 1-(4-Hydroxystyryl)-3-methyl-6,7-methylendioxy-2-benzopyrylium-perchlorat (Schmp. 306 bis 308°C, Z.), 100 ml 99,5%iger Äthanol und 1,05 ml (36,9 mM) 100% Hydrazin-hydrat wird eine Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Schon in den ersten Minuten der Reaktion beginnt das Endprodukt auszuscheiden. Das Gemisch wird im Vakuum eingedampft, der mehr oder wenig kristalline Rückstand wird in 100 ml Wasser suspendiert, die Kristalle werden filtriert, mit 3 × 10 ml Wasser gewaschen, nochmals in 300 ml heißem Wasser suspendiert, 30 Minuten lang gerührt, heiß filtriert, mit 2 × 20 ml heißem Wasser gewaschen und bei 80–100°C getrocknet. Ausbeute: 2,18 g, Schmp. 243–248°C, Z. Für weitere Reinigung wird dieses Produkt in 10 ml 99,5%igem Äthanol unter Rückfluß erhitzt, nach Abkühlen filtriert, mit 3 × 2 ml Äthanol gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 2,08 g (52,8%), Schmp. 246–248°C, Z.

Beispiel 10**1-(3-Methoxy-4-hydroxystyryl)-4-methyl-7,8-methylendioxy-5H-2,3-benzodiazepin**

Ein Gemisch von 12,5 ml Dimethylformamid und 2,1 ml (42 mM) 100%igem Hydrazin-hydrat wird mit Eiswasser auf 5–6°C abgekühlt, dann werden unter Rühren, innerhalb von 15 Minuten 6,14 g (14 mM) 1-(3-Methoxy-4-hydroxystyryl)-3-methyl-6,7-methylendioxy-2-benzopyrylium-perchlorat (Schmp. 300°C, Z.) zugefügt und das Rühren wird weitere 15 Minuten lang fortgesetzt. Der orangefärbenen Lösung werden dann unter Kühlung 12,5 ml destilliertes Wasser zugefügt, was zum Ausscheiden des Endproduktes führt. Die Kristallmasse wird 12 Stunden bei 5°C aufbewahrt, dann werden die Kristalle filtriert, dreimal mit 20 ml destilliertem Wasser gewaschen und bei 80–100°C getrocknet. Ausbeute 4,81 g, Schmp. 210–213°C, Z. Für weitere Reinigung wird dieses Produkt in 24 ml 99,5%igem Äthanol unter Rückfluß erhitzt, gekühlt, filtriert, dreimal mit 20 ml Äthanol gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 4,59 g (93,7%), Schmp. 214–216°C, Z.

Das im Beispiel 10 beschriebene Verfahren wird für die Herstellung folgender Verbindungen eingesetzt:

Beispiel 11**1-(3-Methoxy-4-hydroxystyryl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin**

Ausbeute: 87,2%, Schmp. 192–193°C, Z. (Äthanol).

Beispiel 12**1-(3-Methoxy-4-hydroxystyryl)-4-methyl-7,8-diäthoxy-5H-2,3-benzodiazepin**

Ausbeute: 78,2%, Schmp. 190–191°C, Z. (Äthanol).

Beispiel 13**Herstellung von Tabletten**

Zusammensetzung (für 1000 Tabletten berechnet) g

Verbindung von Beispiel 1	10
Laktose	185
Mikrokristalline Cellulose	25
Talkum	5
Maisstärke	73
Magnesium-stearat	2

insgesamt: 300

Die Komponenten werden vermischt, homogenisiert und zu Tabletten gepräßt, die je 10 mg des Wirkstoffes enthalten.

Beispiel 14**Herstellung einer Injektionslösung**

Zusammensetzung (für 2 Liter Lösung berechnet)

Verbindung von Beispiel 1	2 g
Natriumchlorid	20 g
Wasser für Injektionszwecke q.s. ad 2000 ml	
Die obige Lösung wird in Ampullen gefüllt, die je 2 ml der Lösung enthalten.	