

**Ausschliessungspatent**

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

201 789Int.Cl.³

3(51) C 07 D243/16

T FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

AP C 07 D / 235 957 8
P 3048264.5(22) 18.12.81
(32) 20.12.80(44) 10.08.83
(33) DE

siehe (73)

ZEUGNER, HORST, DR. RER. NAT., DIPL.-CHEM.; ROEMER, DIETMAR, DR. RER. NAT.;
 BENSON, WERNER, DR. RER. NAT., DIPL.-CHEM.; LIEPMANN, HANS, DR. RER. NAT., DIPL.-CHEM.; DE;
 MILKOWSKI, WOLFGANG, DR. RER. NAT., DIPL.-CHEM.; DE;
 KALI-CHEMIE PHARMA GMBH, HANNOVER, DE
 IPB (INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN) 59 966/18/35/37 1020 BERLIN WALLSTR.
 23/24

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2-ACYLAMINOMETHYL-1,4-BENZODIAZEPINEN

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Acylaminomethyl-1,4-benzodiazepinen für die Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von Verbindungen mit insbesondere analgetischen Eigenschaften. Erfindungsgemäß werden Acylaminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepine der Formel I hergestellt, deren R₃-Gruppe eine gegebenenfalls im Phenylring mono- oder disubstituierte Benzoyl- oder Alkylalkanoylegruppe darstellt, und worin R₁ niederes Alkyl oder Alkenyl oder Cyclopropylmethyl, R₂ H oder niederes Alkyl oder Alkenyl bedeuten, R₆ Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, niederes Alkylthio, Nitro, Trifluormethyl, Cyano, Amino u. a. und R₇ Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy oder niederes Alkanoyloxy bedeuten, oder R₆ und R₇ an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind und zusammen Äthylendioxy oder Äthylendioxy bedeuten, R₈ und R₉ für die R₆ und R₇ angegebenen Erfindungen besitzen können. Formel I

235957 8

Berlin, den 11. 5. 82

C 07 D/235 957/8

59 966 18

Verfahren zur Herstellung von 2-Acylaminomethyl-1,4-benzodiazepinen und deren Salzen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 2-Phenylacylaminomethyl-5-phenyl-1,4-benzodiazepin-Verbindungen, deren Salze sowie diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zubereitungen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Aus dem BE-PS No. 799 001 sind in 2-Stellung einen substituierten Methylrest tragende 5-Phenyl-1,4-benzodiazepine, u. a. 2-Acylaminomethyl-5-phenyl-1,4-benzodiazepine, in welchen der Acylrest ein niedermolekularer Alkanoylrest oder ein Trimethoxybenzoylrest ist, bekannt. Diese Substanzen besitzen vor allem zentraldepressive und antikonvulsive Wirkungen.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbindungen mit neuartigem pharmakologischen Wirkungsprofil.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue 2-Acylaminomethyl-1,4-benzodiazepine mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

235957 8

11. 5. 82

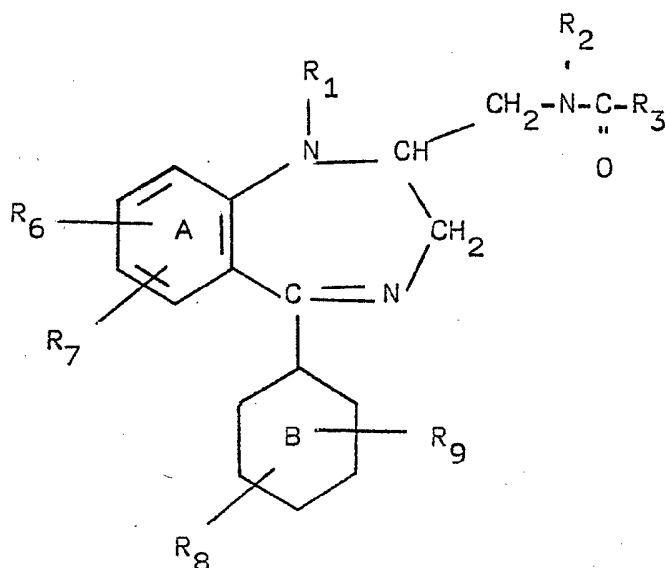
C 07 D/235 957/8

59 966 18

- 2 -

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen 2-Phenylacylaminomethyl-5-phenyl-1,4-benzodiazepine vor allem ausgeprägte analgetische Wirkungen neben sedierenden, diuretischen und antiarrhythmischen Wirkungen bei geringer Toxizität aufweisen.

Erfindungsgemäß werden daher 2-Phenylacylaminomethyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepine der Formel I



I

hergestellt,
worin

- R_1 Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkenyl oder Cyclopropylmethyl bedeutet,
 R_2 Wasserstoff, niederes Alkyl oder niederes Alkenyl bedeutet,
 R_3 eine Gruppe der Formel

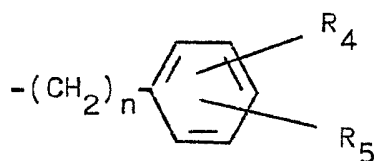
235957 8

11. 5. 82

C 07 D/235 957/8

59 966 18

- 3 -



bedeutet, worin

- R_4 Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, niederes Alkylthio, Nitro, Trifluormethyl, Cyano, Amino, niederes Mono- oder Dialkylamino, niederes Monoalkanoylamino, niederes N-Alkyl-N-alkanoylamino oder niederes Alkanoyloxy bedeutet, und
- R_5 Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy oder niederes Alkanoyloxy bedeutet, oder
- R_4 und R_5 an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind und zusammen Methylendioxy oder Äthylendioxy bedeuten,
- n 0, 1 oder 2 bedeutet,
- R_6 Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, niederes Alkylthio, Nitro, Trifluormethyl, Cyano, Amino, niederes Mono- oder Dialkylamino, niederes Monoalkanoylamino, niederes N-Alkyl-N-alkanoylamino oder niederes Alkanoyloxy bedeutet, und
- R_7 Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy oder niederes Alkanoyloxy bedeutet, oder
- R_6 und R_7 an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind und zusammen Methylendioxy oder Äthylendioxy bedeuten,
- R_8 Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, niederes Alkylthio, Nitro, Trifluormethyl, Cyano, Amino, niederes Mono- oder Dialkylamino, niederes Monoalkanoylamino, niederes N-Alkyl-N-alkanoylamino oder niederes Alkanoyloxy bedeutet, und

235957 8

11. 5. 82

C 07 D/235 957/8

59 966 18

- 4 -

R_9 Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy oder niederes Alkanoyloxy bedeutet, oder

R_8 und R_9 an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind und zusammen Methylendioxy oder Äthyldioxy bedeuten,

sowie deren optische Isomere und deren Säureadditionssalze.

Als Alkyl- und Alkenylgruppen R_1 und R_2 können niedermolekulare Gruppen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen in Frage, die gerade oder verzweigt sind. z. B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, tert.-Butyl, Allyl, 2-Butenyl oder 3-Butenyl. Der Substituent R_1 steht insbesondere für Wasserstoff, niederes Alkyl oder Cyclopropylmethyl, vorzugsweise für niederes Alkyl, insbesondere Methyl. R_2 stellt bevorzugt Wasserstoff dar.

Sofern in den Verbindungen der Formel I die Substituenten R_4 und R_5 , die Substituenten R_6 und R_7 des Phenylenringes A oder die Substituenten R_8 und R_9 des Phenylringes B eine niedere Alkylgruppe darstellen oder enthalten, kann diese gerade oder verzweigt sein und bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten. So kommen insbesondere Methyl, Äthyl, n-Propyl und Isopropyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl oder tert.-Butyl, bevorzugt Methyl, Äthyl, n-Propyl und Isopropyl, in Frage. Insbesondere bei Disubstitutionen an den Phenylringen sind Äthyl und insbesondere Methyl bevorzugt. Niedermolekulare Alkoxy- oder Alkylthiosubstituenten

235957 8

11. 5. 82

C 07 D/235 957/8

59 966 18

- 4a -

stellen vorzugsweise Methoxy oder Methylthio dar.

Für die Substituenten R_4 bis R_9 kommen als Halogenatome insbesondere Fluor, Chlor oder Brom infrage. Bei Substitution eines Phenylringes mit Alkylthio, Nitro, Trifluormethyl, Cyano, Amino und substituiertem Amino ist die Monosubstitution bevorzugt.

Bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel II, in welchen

R_1 niederes Alkyl bedeutet,

R_2 Wasserstoff bedeutet,

R_4 Wasserstoff, Halogen, Cyano, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy bedeutet,

R_5 Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy bedeutet,

n 0, 1 oder 2 bedeutet,

R_6 Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, niederes Alkoxy oder Nitro bedeutet, und

R_7 Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy bedeutet, oder

R_6 und R_7 an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind und zusammen Methylendioxy oder Äthylendioxy bedeuten,

R_8 Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, niederes Alkoxy oder Trifluomethyl bedeutet, und

R_9 Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy bedeutet.

Als Beispiele für pharmakologisch besonders wertvolle Verbindungen seien die folgenden genannt:

235957 8

11. 5. 82

C 07 D/235 957/8

59 966 18

- 4b -

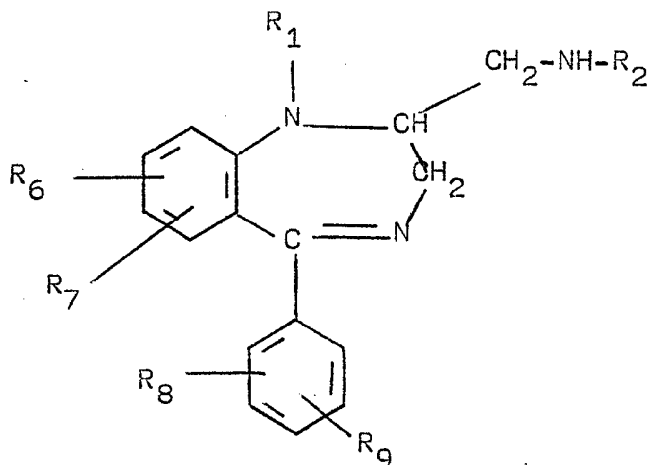
1-Methyl-2-(4-cyanobenzoylaminomethyl)-5-(2-fluorphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin und dessen Säureadditionssalze;

1-Methyl-2-benzoylaminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin und dessen Säureadditionssalze;

1-Methyl-8-fluor-2-benzoylaminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin und dessen Säureadditionssalze;

1-Methyl-7,8-methylenedioxy-2-(2-chlorphenacetylaminomethyl)-5-(2-fluorphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin und dessen Säureadditionssalze.

Erfindungsgemäß werden die 2-Phenylacetylaminomethyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-Verbindungen der Formel I sowie deren optische Isomere und Säureadditionssalze erhalten, indem man in an sich bekannter Weise 2-Aminomethyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-Verbindungen der Formel II



II

235957 8

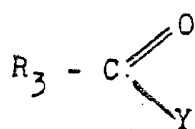
11. 5. 82

C 07 D/235 957/8

59 966 18

- 4c -

worin R_1 , R_2 , R_6 , R_7 , R_8 und R_9 die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder deren Säureadditionssalze mit einer Carbonsäure oder einem reaktiven Carbonsäurederivat der Formel III,



III

- 5 worin R_3 die obengenannte Bedeutung hat und Y Hydroxy, Halogen, niederes Alkoxy oder eine O-CO-Z-Gruppe bedeutet, worin Z die Bedeutung R_3 oder niederes Alkoxy hat, in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ und dem Siedepunkt des eingesetzten Lösungsmittels acyliert, und gegebenenfalls Verbindungen der Formel I, worin
- 10 R_2 Wasserstoff bedeutet, zu Verbindungen der Formel I, worin R_2 niederes Alkyl oder Alkenyl bedeutet, alkyliert und/oder in Verbindungen der Formel I, worin R_6 und/oder R_7 Wasserstoff bedeuten, in den Phenylring Chlor, Brom,
- 15 Hydroxy oder Nitro einführt, und/oder in Verbindungen der Formel I, worin R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 und/oder R_9 niederes Alkanoyloxy oder niederes Alkanoylamino bedeuten, diese zu Hydroxy oder Amino hydrolysiert, und gegebenenfalls racemische Gemische von Verbindungen der Formel I in ihre
- 20 optischen Isomeren auftrennt und gegebenenfalls freie Verbindungen der Formel I in ihre Säureadditionssalze überführt oder die Säureadditionssalze in die freien Verbindungen der Formel I überführt.
- 25 Die Acylierung der Aminomethyl-Verbindungen der Formel II kann nach an sich zur Bildung von Amid-Gruppierungen durch Aminoacylierung üblichen Methoden ausgeführt werden. Die Acylierung kann in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$
- 30 und dem Siedepunkt des Lösungsmittels bei Normaldruck oder bei erhöhtem Druck erfolgen. Als Lösungsmittel eignen sich halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid oder Chloroform, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol oder Chlorbenzol, cyclische Äther wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Ketone wie z.B. Aceton oder Methylisobutylketon, oder Dimethylformamid oder Gemische dieser
- 35 Lösungsmittel.

- Bei Verwendung eines Carbonsäurehalogenids oder Carbonsäureanhydrids der Formel III als Acylierungsmittel wird die Umsetzung zweckmäßigerweise in Gegenwart eines säurebindenden Reagenzes durchgeführt. Als säurebindende Reagenzien eignen sich anorganische Basen wie z.B. Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat oder Kaliumhydroxid, oder organische Basen, insbesondere tertiäre Niederalkylamine wie Triäthylamin, Tripropylamin oder Tributylamin und Pyridine wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin oder 4-Pyrrolidinopyridin. Im Überschuß eingesetzt können die tertiären Amine zusätzlich als inerte Lösungsmittel dienen.
- Bei Verwendung einer Verbindung III, in welcher Y die Bedeutung Halogen hat, eignen sich insbesondere solche Verbindungen mit Y gleich Chlor.
- Bei Verwendung einer Verbindung III, in welcher Y die Bedeutung einer niedermolekularen Alkoxygruppe hat, wird die Umsetzung zweckmäßigerweise in einem geschlossenen Gefäß durchgeführt, wobei auch im Überschuß eingesetzter Ester als Lösungsmittel dienen kann. Die Umsetzung kann durch Zugabe eines Metallalkoholats katalysiert werden, z.B. durch Zusatz von Aluminiumisopropylat oder -trialkylen.
- Falls als Acylierungsmittel die Säure selbst oder auch ein Ester eingesetzt wird, so wird die Umsetzung der Aminoverbindung der Formel II mit der Säure der Formel III oder auch deren Ester zweckmäßigerweise in Gegenwart eines geeigneten Kopplungsreagenzes durchgeführt. Zur Amidbildung geeignete Kopplungsreagenzien sind z.B. aus der Peptidchemie allgemein bekannt. Als Beispiele für Kopplungsreagenzien, welche die Amidbildung dadurch fördern, daß sie mit der Säure in situ unter Bildung eines reaktionsfähigen Säurederivates reagieren, seien insbesondere genannt N-Niederalkyl-2-halogenpyridiniumsalze, insbesondere Halogenide oder Tosylate,

vorzugsweise N-Methyl-2-chlorpyridiniumjodid, (siehe z.B. Mukaiyama in Angew. Chem. 91 789-812 (1979)) und Alkyl-, insbesondere Cycloalkylcarbodiimide, vorzugsweise Dicyclohexylcarbodiimid oder Carbonyldiimidazol. Die Umsetzung

5 in Gegenwart eines Kopplungsreagenzes kann zweckmäßig bei Temperaturen von - 30 bis + 30 °C unter Benutzung von inerten organischen Lösungsmitteln wie halogenierten Kohlenwasserstoffen und/oder aromatischen Kohlenwasserstoffen gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Amins

10 durchgeführt werden. Weitere zur erfindungsgemäßen Amidbildung geeignete Kopplungsreagenzien, welche auch in Peptidsynthesen Anwendung finden, sind z.B. bekannt aus Advanced Organic Chemistry by Jerry March McGraw-Hill Ltd., 2. Ausgabe, Seite 382 bis 388, und aus The Chemistry of

15 Amides by Jacob Zabicky 1970 Interscience Publishers John Wiley and Sons, London Chapter 2: Synthesis of Amides.

Wenn R₄ oder R₅ in Verbindungen der allgemeinen Formel III

20 Amino-, monosubstituierte Amino- oder Hydroxygruppe sind, können diese Reste vor der Umsetzung mit einer Schutzgruppe versehen werden, welche nach der Reaktion ggf. hydrolytisch abgespalten werden kann. Die freien Amino-, Monoalkylamino oder Hydroxygruppen lassen sich besonders günstig

25 als leicht wieder spaltbare Sulfinylimino-, Acetylalkylamino- oder Acetoxygruppen schützen.

Erhaltene Verbindungen der Formel I, worin R₂ die Bedeutung Wasserstoff hat, können nachträglich in die entsprechenden N-Alkylverbindungen übergeführt werden. Man kann

30 z.B. eine Verbindung der Formel I mit R₂ gleich Wasserstoff in Gegenwart eines geeigneten inerten Lösungsmittels mit einem Metallierungsmittel, wie Natriumhydrid, Lithiumbutyl, Lithiumphenyl, Natriumamid, Lithiumdiisopropylamid,

35 Natriumalkoxid oder Thallium-I-alkoxid, umsetzen und anschließend die metallierte Verbindung bei einer Temperatur von - 80 °C bis zur Siedetemperatur des eingesetzten

11. 5. 82

C 07 D/235 957/8

59 966 18

235957 8

- 8 -

Lösungsmittels mit einem Alkylhalogenid, Alkylsulfat oder Alkylsulfonsäureester umsetzen.

Inerte Lösungsmittel sind in Abhängigkeit vom verwendeten Metallierungsmittel Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, für die Metallalkoxide aber auch die entsprechenden Alkohole, also für Methoxide Methanol und für Äthoxide Äthanol.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I werden bei der Synthese aus Racematen der Verbindungen der Formel II in Form ihrer Racemate erhalten. Unter den Schutz dieser Erfindung fallen nun sowohl die racemischen Gemische wie auch die optisch aktiven Formen. Die optisch aktiven Verbindungen können aus den racemischen Gemischen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise durch Salzbildung mit geeigneten optisch aktiven Säuren, wie beispielsweise Weinsäure, O,O'-Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Di-O-isopropyliden-2-oxo-L-gulonsäure, und anschließende fraktionierte Kristallisation der gewonnenen Salze in ihre optisch aktiven Antipoden aufgetrennt werden (S. H. Willen, A. Collet, J. Jacques, Tetrahedron 33 (1977) 2725 - 2736). Aus diesen Salzen kann man die freien Basen gewinnen und diese gewünschtenfalls in pharmakologisch verträgliche Salze überführen. Durch Umkristallisation aus Lösungsmitteln, wie niederen Alkoholen und/oder Äther, können die racemischen Gemische und ihre optisch aktiven Isomeren sowie deren Säureadditionssalze gereinigt werden.

Die Auftrennung in die optisch aktiven Verbindungen kann

235957 8

11. 5. 82

C 07 D/235 957/8

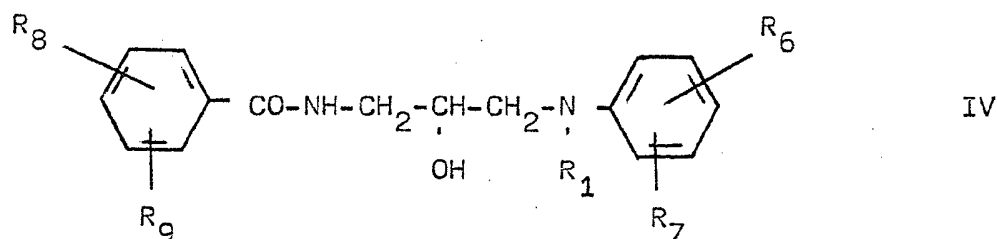
59 966 18

- 9 -

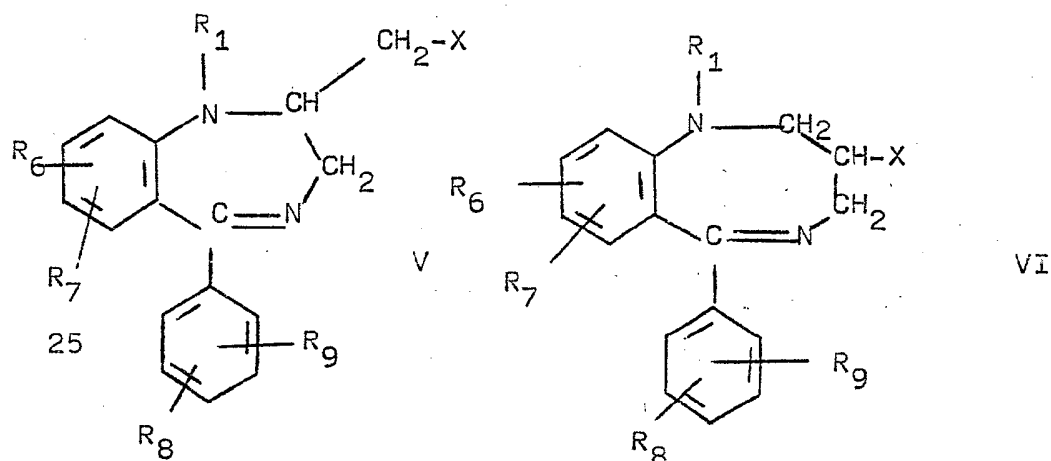
aber auch in einer geeigneten Vorstufe bei der Herstellung der Ausgangsverbindungen der Formel II erfolgen.

Die als Ausgangssubstanzen verwendeten 2-Aminomethyl-Verbindungen der Formel II sind bekannt. Ihre Herstellung kann in an sich bekannter Weise erfolgen, z. B. nach den in dem BE-PS Nr. 799 001 beschriebenen Verfahren.

Bevorzugt wird man ein Acyldiamin der allgemeinen Formel IV



in welcher R_1 , R_6 , R_7 , R_8 und R_9 die obige Bedeutung haben, mit überschüssigem Phosphoroxychlorid mehrere Stunden unter Rückfluß erhitzen und anschließend das entstehende Isomeren-gemisch, bestehend aus den Verbindungen der allgemeinen Formel V und VI



235957 8

11. 5. 82

C 07 D/235 957/8

59 966 18

- 9a -

worin R_1 , R_6 , R_7 , R_8 und R_9 obige Bedeutung besitzen, aus dem Reaktionsgemisch abtrennen. Durch Umsetzung mit Ammoniak oder primären Aminen, ggf. in Gegenwart geeigneter Lösungsmittel, lassen sich daraus bei Temperaturen zwischen 20 und 150 °C bei Normaldruck oder erhöhtem Druck direkt die 2-Aminomethyl-1,4-benzodiazepine der allgemeinen Formel II erhalten. In manchen Fällen kann es vorteilhaft sein, wenn man das Isomerengemisch der Verbindungen der allgemeinen Formel V und VI in an sich bekannter Weise mit einem Alkalimetallimid, vorzugsweise Kaliumphthalimid, in das 2-Phthalimidomethyl-1,4-benzodiazepinderivat bzw. mit einem Alkalimetallazid, wie Natrium- oder Kaliumazid, in das 2-Azidomethyl-1,4-benzodiazepinderivat überführt. In an sich bekannter Weise kann man beide Verbindungen zu den gewünschten 2-Amino-

methyl-1,4-benzodiazepinen der allgemeinen Formel II spalten.

- 5 Eine nachträgliche Substitution im Phenylring des 1,4-Benzodiazepin-Systems ist sowohl auf der Stufe der cyclisierten Zwischenprodukte wie im Endprodukt in an sich bekannter Weise durch Halogen oder die Nitrogruppe möglich, beispielsweise nach den in dem belgischen Patent Nr. 799001 beschriebenen Methoden. Als Halogenierungsmittel können
- 10 beispielsweise N-Chlorsuccinimid oder N-Bromsuccinimid dienen. Zur Einführung der Nitrogruppe können die üblichen Nitrierungsreagenzien herangezogen werden, beispielsweise KNO_3 in H_2SO_4 oder als schonendes Nitrierungsreagenz Kupfer-II-Nitrat-Trihydrat in Acetanhydrid.
- 15 Sofern die Substituenten in dem Benzodiazepingerüst nicht Alkyloxy- oder Alkylthiogruppen enthalten, können Ausgangsverbindungen der Formel II, worin R_1 Wasserstoff ist, auch dadurch erhalten werden, daß man Verbindungen der Formel
- 20 II, worin R_1 Alkyl, vorzugsweise Methyl bedeutet, mit Jodwasserstoffsäure in an sich bekannter Weise entalkyliert. Die Reaktion kann in konzentrierter Jodwasserstoffsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 100 °C durchgeführt werden.
- 25 Die nach den erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden entweder als freie Basen isoliert oder gewünschtenfalls in üblicher Weise in ihre Additionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren überführt. Dazu versetzt man beispielsweise eine Lösung einer Verbindung der allgemeinen Formel I
- 30 in einem geeigneten Lösungsmittel mit der als Salzkompone
- 35 nte gewünschten Säure. Vorzugsweise wählt man für die Umsetzung organische Lösungsmittel, in denen das entstehende Salz unlöslich ist, damit es durch Filtration abgetrennt werden kann. Solche Lösungsmittel sind beispielsweise Äthanol, Isopropanol, Äther, Aceton, Essigsäureäthylester, Aceton-Äther, Aceton-Äthanol, Äthanol-Äther.

Aus der Literatur ist bekannt, daß in 2-Stellung substituierte 1,4-Benzodiazepine wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen. Insbesondere beeinflussen die bekannten Benzodiazepin-Verbindungen das Zentralnervensystem (siehe belgisches Patent Nr. 799001) und sind aufgrund ihrer anxiolytischen und aggressionsdämpfenden Eigenschaften als wertvolle Arzneimittel zur Behandlung dieser Symptomatik beim Menschen verwendbar. Es war nun umso überraschender, daß die neuen erfindungsgemäßen 2-Phenylacetylaminomethyl-1,4-benzodiazepine ein pharmakologisch neuartiges Wirkungsprofil zeigen, wobei neben psychopharmakologischen, diuretischen und antiarrhythmischen Wirkungen ausgeprägte analgetische Eigenschaften vorherrschen. So zeigen die Verbindungen der Formel I in pharmakologischen Tests an Tieren in einem Dosisbereich von 0,1 - 100 mg/kg analgetische Wirkungen.

Aufgrund ihrer ausgeprägten analgetischen Eigenschaften sind die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen nützliche Analgetica.

In pharmakologischen Tests an kleinen Nagern und an Affen kann nachgewiesen werden, daß die Verbindungen der Formel I die Schmerzschwelle bei Säugetieren heraufzusetzen vermögen. Dies wird insbesondere nachgewiesen in zwei pharmakologischen Standard-Testmethoden, dem Brennstrahltest an der Maus und dem Arthritisschmerztest an der Ratte.

Beschreibung der pharmakologischen Untersuchungsmethoden.

30 1. Bestimmung der minimalen toxischen Dosis.

Bei männlichen Mäusen von 20 - 25 g Gewicht werden per os Maximaldosen von 300 mg/kg der Testsubstanz verabreicht. Die Tiere werden 3 Stunden lang sorgfältig auf Toxizitätssymptome beobachtet. Über einen Zeitraum von 24 Stunden nach der Applikation werden zusätzlich alle Symptome und Todesfälle registriert. Begleitsymptome

werden ebenfalls beobachtet und registriert. Wenn Tod oder toxische Symptome beobachtet werden, werden weiteren Mäusen zunehmend geringere Dosen verabreicht, bis keine toxischen Symptome mehr auftreten. Die niedrigste Dosis, welche toxische Symptome hervorruft, wird als minimale toxische Dosis angegeben.

2. Arthritisschmerztest an der Ratte.

Männliche Ratten vom Stamm OFA mit einem Gewicht von 160 - 180 g werden durch Gaben von 20 mg/kg i.p. Pentobarbitalnatrium anästhesiert. 0,1 ml einer Suspension von Mycobakterium Smegmae (SI043) in Paraffinöl (0,6 mg Mycobakt./0,1 ml Öl) werden intracutan in die linke Hinterpfote injiziert. 14 Tage später, wenn sich besonders in der rechten Hinterpfote eine ausgeprägte sekundäre Arthritis entwickelt hat, werden die Wirkungen der Testsubstanzen untersucht. 30 Minuten vor Verabreichung der Testsubstanz wird eine Kontrollmessung vorgenommen, indem das Fußgelenk der rechten Hinterpfote dreimal gebeugt wird und die Anzahl der Lautgebungen gezählt wird. Ratten, welche nicht reagieren, werden ausgesondert. 3 Stunden nach oraler Gabe der Testsubstanzen wird die Beugeprozedur wiederholt. Tiere, welche entweder nur einmal oder überhaupt nicht Laut geben, werden als geschützt gegen Schmerz angesehen. Zwischen 9 und 20 Ratten werden pro Dosis verwendet, und die ED_{50} (95 % Vertrauensbereich) wird nach der Methode von Litchfield und Wilcoxon (1949) bestimmt. Als ED_{50} wird die Dosis bezeichnet, welche einen Schutz in 50 % der behandelten Tiere erzeugt.

3. Brennstrahl-Test an der Maus (Tail flick test).

Die Methode basiert auf der von D'Amour und Smith beschriebenen Arbeitsweise (1941). Es werden jedoch gefütterte männliche und weibliche Mäuse mit 16 - 25 g Körpergewicht anstelle von Ratten verwendet. 30 Minuten

vor der Behandlung mit der Testsubstanz wird jede Maus einzeln in ein zylindrisches Gefäß gesetzt, so daß sie sich nicht umdrehen und vorwärts bewegen kann. Ihr Schwanz ragt in einer engen Rinne liegend aus dem Gefäß heraus. Ein bestimmter Punkt des Schwanzes jedes Tieres (ungefähr 35 mm von der Schwanzwurzel entfernt) wird der Bestrahlungshitze einer Lampe bekannter Stärke und Temperatur ausgesetzt, die sich direkt unter dem Schwanz befindet. Die Zeit in Sekunden, die die Maus braucht, um den Schwanz aus dem Lichtstrahl zu schnellen, wird zweimal bestimmt, einmal 30 und einmal 15 Minuten vor subkutaner Verabreichung der Testsubstanz (10 mg/kg). Die Mäuse, deren Reaktionszeiten um mehr als 25 % abweichen, werden ausgeschieden. Die Reaktionszeiten werden erneut nach 15 und 30 Minuten nach der Behandlung gemessen und eine Ausdehnung der Reaktionszeiten auf mehr als 75 % der durchschnittlichen Vorbehandlungswerte derselben Maus wird als analgetischer Effekt angesehen. Als ED_{50} (95 % Vertrauensbereich) jeder Testsubstanz 30 Minuten nach Verabreichung wird die Dosis angesehen, welche die Vorbehandlungsreaktionszeit um mehr als 75 % in 50 % der Tiere verlängert. Berechnung erfolgt nach der Methode von Lichtfield und Wilcoxon (1949).

Die folgende Tabelle gibt nach den vorstehend beschriebenen Testmethoden erhaltene Ergebnisse wieder.

Die für die Verbindungen der Formel I angegebenen Beispielsnummern beziehen sich auf die nachstehenden Herstellungsbeispiele.

	Test Sub- stanz der Formel I Beispiel Nr.	Hemmung des Arthritis- Schmerzes an der Ratte ED ₅₀ mg/kg p.o.	Tail flick Test an der Maus ED ₅₀ mg/kg s.c.	minimale toxische Dosis an der Maus mg/kg p.o.
5	18	7,5		> 300
	19	~ 2,3	1,0	> 300
	20	~ 4	4,6	300
	25	3,2	2,5	
10	28	0,6		> 300
	29	1,7	21	300
	31	< 18 > 10	1,8	> 300
	32	1,7	4,2	300
	33	< 10 > 5,6	1,4	> 300
15	35	9	13	
	40	11		> 300
	1	19	0,52	> 300
	2	2,0	0,64	50
	4	0,5	0,07	10
20	47	~ 13	5,6	> 300
	49	2,5	0,56	100
	55	< 18 > 10	> 5,6 < 10	
	58	~ 18	1,6	300
	59	9,7	1	300
25	60	3,5	0,32	300
	112	10	20	50
	113	< 32 > 18	< 5,6	100
	117	6	13	> 300
	154	2		
30	155	~ 2		

Zur Verwendung als Arzneistoffe können sowohl die freien Basen als auch deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze eingesetzt werden, d.h. Salze mit solchen Säuren, deren Anionen bei den in Frage kommenden Dosierungen nicht toxisch sind. Ferner ist es von Vorteil, wenn die als Arzneistoffe zu verwendenden Salze gut kristallisierbar und nicht oder nur wenig hygroskopisch sind. Zur Salzbildung mit Verbindungen der allgemeinen Formel I eignen sich beispielsweise für diese Zwecke Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Citronensäure, Essigsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Benzoessäure, Phenyllessigsäure und Mandelsäure.

Die Verbindungen der Formel I können in pharmazeutischen Gebrauchsformen zur Behandlung von Schmerzen verabreicht werden, wobei die Dosierung der zu behandelnden Spezies und den individuellen Erfordernissen angepaßt wird. Im allgemeinen werden jedoch bei Testtieren schmerzhemmende Wirkungen mit Dosen zwischen 0,1 und 100 mg/kg erhalten. Zur Behandlung von Schmerzen bei Menschen und größeren Säugetieren sind z.B. Präparate mit 0,25 bis 50 mg Aktivsubstanz pro Einzeldosis geeignet. Parenterale Formulierungen werden im allgemeinen weniger Aktivsubstanz als Präparate zu oraler Verabreichung enthalten.

Die Verbindungen der Formel I können allein oder in Kombination mit pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterialien und üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen in vielen Dosierungsformen eingesetzt werden. Zum Beispiel kann man feste Präparate wie Tabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Suppositorien, Dragees und dergleichen für die Verabreichung einsetzen. Feste Präparate können einen anorganischen Trägerstoff wie Talkum oder einen organischen Trägerstoff wie Milchzucker oder Stärke enthalten, sowie Zusätze von üblichen Hilfsstoffen, z.B. Gleitmitteln wie Magnesium-

235957 8

11. 5. 82

C 07 D/235 957/8

59 966 18

- 16 -

stearat. Flüssige Präparate wie Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen können die üblichen Verdünnungsmittel wie Wasser, Paraffine, Suspensionsmittel wie Polyoxyäthylenglykol und dergleichen enthalten. Es können auch zusätzlich andere Bestandteile zugegeben werden wie Konservierungsmittel, Stabilisierungsmittel und Netzmittel

Ausführungsbeispiel

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, sie sollen jedoch den Umfang der Erfindung in keiner Weise beschränken.

Die Strukturen der neuen Verbindungen werden durch spektroskopische Untersuchungen, insbesondere durch eine genaue Analyse der NMR-Spektren gesichert. Im IR-Spektrum wird die Amid-C=O-Bande im Bereich $1630 - 1650 \text{ cm}^{-1}$ bestimmt. In der Tabelle werden bei Salzformen eventuell eingeschlossene Mengen an Wasser, Aceton, Athanol oder dgl. angeführt.

Beispiel 1

1-Methyl-2-benzoylaminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

- 5 a) 50,5 g N₁-Benzoyl-N₂-methyl-N₂-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan werden mit 250 ml Phosphoroxidchlorid 2,5 h unter Rückfluß gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung des Reaktionsgemisches werden 48 g eines Gemisches aus 1-Methyl-2-chlormethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin und 1-Methyl-3-chlor-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzodiazocin als Rückstand erhalten. 10 Durch 22stündiges Kochen dieses Gemisches mit 34,6 g Kaliumphthalimid und 9,6 g Kaliumjodid in 350 ml Methanol werden 64,1 g 1-Methyl-2-phthalimidomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin erhalten. Dieses wird 15 ohne weitere Reinigung mit 17,8 g Hydrazinhydrat in 800 ml Äthanol unter Rückfluß erhitzt. Das erhaltene 1-Methyl-2-aminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin wird auf übliche Weise in sein Dihydrochlorid mit Fp. 209 - 213 °C überführt. 20
- b) 19,3 g des vorstehenden Dihydrochlorids werden in 260 ml Methylenchlorid unter Zugabe von 26 ml Triäthylamin gelöst. Unter Eiskühlung wird eine Lösung von 7,3 ml Benzoylchlorid in 40 ml Methylenchlorid zugetropft. Die 25 Reaktionslösung wird noch 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 100 ml Wasser, 100 ml 20 %iger Ammoniaklösung, 50 ml Wasser und zweimal mit 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische 30 Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Als Rückstand werden 16,3 g der rohen Titelbase erhalten. Diese wird in Äther gelöst und durch Zugabe einer Lösung von Chlorwasserstoff in Äther das Hydrochlorid 35 ausgefällt. Die Kristalle werden abfiltriert und mehrmals mit heißem Aceton ausgerührt. Es werden 8,4 g

1-Methyl-2-benzoylaminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-dihydrochlorid in Form gelber Kristalle mit Fp. 217 - 218 °C erhalten.

5 Beispiel 2

8-Methoxy-1-methyl-2-benzoylaminomethyl-5-(4'-fluorphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

10,0 g 8-Methoxy-1-methyl-2-aminomethyl-5-(4'-fluorphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin werden in 200 ml Methylenchlorid gelöst und mit 5,26 ml Triäthylamin versetzt. Dann wird bei -5 °C eine Lösung von 3,8 ml Benzoylchlorid in 50 ml Methylenchlorid zugetropft. Nach Aufarbeitung des Reaktionsproduktes werden 6,8 g des 8-Methoxy-1-methyl-2-benzoylaminomethyl-5-(4'-fluorphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-dihydrochlorids · 0,8 Mol H₂O mit Fp. 219 - 222 °C erhalten.

Beispiel 3

20 7-Brom-1-methyl-2-(3-aminobenzoylaminomethyl)-5-(2'-chlorphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

14,4 g 7-Brom-1-methyl-2-aminomethyl-5-(2'-chlorphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin werden in 200 ml Methylenchlorid gelöst und mit 6,1 ml Triäthylamin versetzt. Dann wird eine Lösung von 8,5 g 3-Sulfinyliminobenzoessäurechlorid (erhalten durch Umsetzung von Thionylchlorid mit 3-Aminobenzoessäure) in 50 ml Methylenchlorid unter Kühlung mit Eis zugetropft. Anschließend wird die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Methylenchloridphase mit verdünnter Salzsäure (12 %) ausgeschüttelt, anschließend durch Zugabe von Natronlauge (50 %) die Base ausgeschieden und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach üblichem Aufarbeiten werden 17,1 g rohe Titelbase erhalten. Diese wird zur groben Reinigung in ihr Dihydrochlorid überführt. Nach Rückverwandlung des

Salzes in die Base (8,5 g) wird diese dünnschichtchromato-
graphisch über Kieselgel mit einem Laufmittel aus Chloro-
form, Äthanol und konzentrierter Ammoniaklösung (90/5/1
Volumenteile) nochmals gereinigt. Das aus der gereinigten
5 Base mit einer Ausbeute von 4 g erhaltene Dihydrochlorid
x 1 Mol C₂H₅OH x 1 Mol H₂O hat einen Fp. 231 - 235 °C.

Beispiel 4

10 8-Methoxy-1-methyl-2-benzoylaminomethyl-5-(2',4'-dichlor-
phenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

12,8 g Benzoesäure werden in 300 ml Methylenchlorid gelöst,
auf 0 bis 5 °C abgekühlt und mit 24,6 ml Triäthylamin ver-
setzt. Dann werden innerhalb von 5 bis 10 Minuten 10 ml
15 Chlorameisensäureäthylester zugetropft. Die Reaktionslö-
sung wird noch 30 Minuten bei einer Temperatur zwischen 0
und 5 °C gerührt und dann unter Kühlung und Feuchtigkeits-
ausschluß so zu einer Lösung von 38,2 g 8-Methoxy-1-methyl-
2-aminomethyl-5-(2',4'-dichlorphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-
20 benzodiazepin in 200 ml Methylenchlorid getropft, daß die
Temperatur zwischen 0 und 5 °C bleibt. Die Reaktionslösung
wird noch 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung
des Reaktionsproduktes werden 50,3 g rohe Titelverbindung
erhalten, aus welcher das Hydrochlorid mit einem Fp. 246 -
25 248 °C in einer Ausbeute von 35,5 g erhalten wird.

Beispiel 5

1-Methyl-2-(3-methoxybenzoylaminomethyl)-5-phenyl-1H-2,3-
dihydro-1,4-benzodiazepin

30

9,19 g 2-Chlor-1-methylpyridiniumjodid werden in 300 ml
Methylenchlorid bei Raumtemperatur unter Rühren und unter
Feuchtigkeitsausschluß aufgeschlämmt und anschließend mit
10 ml Triäthylamin und 4,56 g 3-Methoxybenzoesäure ver-
35 setzt. Nach 15 Minuten wird eine Lösung von 7,7 g 1-Methyl-
2-aminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin in

Methylenchlorid innerhalb von 15 Minuten zugetropft. Nach weiteren 30 Minuten Rühren werden 300 ml Wasser und wenig wäßrige Ammoniaklösung bis zur schwachen ammoniakalischen Reaktion hinzugefügt. Aus der Methylenchloridphase werden

5 12,5 g öliges Rückstand erhalten, der nacheinander mit Äther, Methylenchlorid und Äthanol an 150 g Kieselgel (technisch) chromatographiert wird. Das aus der so erhaltenen Titelverbindung gewonnene Hydrochlorid hat nach Umkristallisieren aus Isopropanol einen Fp. 205 - 210 °C.

10 Die Ausbeute beträgt 10,8 g.

Beispiel 6

1-Methyl-2-(2-hydroxybenzoylaminomethyl)-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

15 Entsprechend dem Verfahren des Beispiels 5 wird aus 15 g 1-Methyl-2-aminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin und 10 g Acetylsalicylsäure das 1-Methyl-2-[(2-acetoxybenzoyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin dargestellt, das durch Behandeln mit 20 %iger

20 NaOH in Methanol in 30 Minuten zur Titelverbindung verseift wird. Das nach Extraktion mit Methylenchlorid als öliges Rückstand gewonnene Rohprodukt wird in Isopropanol aufgenommen und durch Einleiten von Chlorwasserstoff in das Hydrochlorid übergeführt, das durch Zugabe von Äther ausgefällt wird. Nach Umkristallisieren aus Isopropanol/Methanol werden 12,2 g des Hydrochlorids mit Fp. 221 - 224 °C erhalten.

Beispiel 7

7-Brom-1-methyl-2-(2-fluorbenzoylaminomethyl)-5-(2'-fluorphenyl)1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

30,3 g eines Gemisches aus 1-Methyl-2-chlormethyl-5-(2'-fluorphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin und 1-Methyl-3-chlor-6-(2'-fluorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-benzodiazepin

35

11. 5. 82

C 07 D/235 957/8

59966 18

235957 8

- 21 -

cin (erhalten durch Cyclisierung von N_1 -(2-Fluorbenzoyl)- N_2 -methyl- N_2 -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit $POCl_3$) werden in 300 ml Methylenchlorid mit 17,8 g N-Bromsuccinimid 24 h unter Rückfluß gekocht. Das bromierte Produkt wird in üblicher Weise mit Kaliumphthalimid in Methanol umgesetzt zu 1-Methyl-2-phthalimidomethyl-7-brom-5-(2'-fluorphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin. Nach Spaltung mit Hydrazinhydrat werden 17,3 g 7-Brom-1-methyl-2-aminomethyl-5-(2'-fluorphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin erhalten. Diese Verbindung wird mit 6,7 ml Triäthylamin in 250 ml Methylenchlorid gelöst und mit 7,6 g 2-Fluorbenzoylchlorid umgesetzt. Nach üblichem Aufarbeiten wird die erhaltene Titelbase in das Hydrochlorid mit Fp. 238 - 242 °C überführt. Ausbeute 12,3 g.

Beispiel 8

2-Benzoylaminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

10 g 1-Methyl-2-aminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin werden in 40 ml 67 %iger Jodwasserstoffsäure unter Rühren 4 h auf 80 °C erwärmt. Anschließend wird die Reaktionslösung durch Zusatz von 500 g Eis und festem Natriumcarbonat neutralisiert. Nach Zugabe von 50 ml konzentrierter Natronlauge wird die Mischung mit Methylenchlorid extrahiert. Nach üblichem Aufarbeiten der Methylenchloridphase werden 9 g 2-Aminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin in Form eines Öles erhalten. Diese werden mit 4,2 ml Triäthylamin in 150 ml Methylenchlorid gelöst und mit 4,2 g Benzoylchlorid umgesetzt. Es werden 7,1 g

11. 5. 82

C 07 D/235 957/8

59 966 18

235957 8

- 21a -

2-Benzoylaminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin als öliges Rohprodukt erhalten. Dieses wird aus Methylenchlorid/Äther kristallisiert als Base • 0,005 HCl; Fp. 168 - 169 °C.

Beispiel 9

7-Nitro-1-methyl-2-benzoylaminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

- Eine Lösung von 11,1 g 1-Methyl-2-chlormethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin in 100 ml Eisessig wird mit 30 ml konzentrierter Schwefelsäure und anschließend bei 5 °C mit einer Lösung von 9,6 g Kaliumnitrat in 21 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde nachgerührt, auf Eis gegossen, mit verdünnter Natronlauge versetzt und mit Chloroform extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung werden 4,3 g 7-Nitro-2-chlormethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin erhalten (Fp. des Hydrochlorids 212 - 215 °C), die durch Umsetzung mit Kaliumphthalimid und Spaltung des Reaktionsproduktes mit Salzsäure (24 %) in 7-Nitro-1-methyl-2-aminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin übergeführt werden.
- 15 Dieses wird mit Triäthylamin und Benzoylchlorid in Methylenchlorid umgesetzt. Nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erhält man 1,1 g 7-Nitro-1-methyl-2-benzoylamino-methyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin als Öl. Dieses wird in sein Hydrochlorid mit Fp. 212 - 215 °C überführt.

Beispiel 10

- 1-Methyl-2-[benzoyl-(N-methyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
- 25 9,3 g 1-Methyl-2-benzoylamino-methyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur mit 0,75 g Natriumhydrid (80 % in Öl) versetzt. Anschließend wird bei 5 °C in die Reaktionsmischung langsam eine Lösung von 1,55 ml Methyljodid in 10 ml Tetrahydrofuran eingetropft. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei 5 - 10 °C gerührt und nach Zugabe von Toluol und Eiswasser wie üblich aufgearbeitet, wobei 7,2 g 1-Methyl-2-[benzoyl-(N-methyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin in Form einer öligen Base erhalten werden.

Beispiel 11

1-Methyl-2-(2-chlorphenacetylaminomethyl)-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

- 5 Eine Mischung von 33,8 g 1-Methyl-2-aminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-dihydrochlorid und 25,1 g Triäthylamin in 460 ml Methylenchlorid wird unter Kühlung mit Eis tropfenweise mit einer Lösung von 23,3 g 2-Chlorphenacetylchlorid in 140 ml Methylenchlorid versetzt. Die
10 Reaktionsmischung wird nach dem Zutropfen noch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem üblichen Aufarbeiten mit Eis/Wasser werden 54,2 g rohe Titelverbindung erhalten, welche mit 200 ml Äther und 50 g γ -Tonerde gereinigt wird. Aus der gereinigten Titelbase werden 17,5 g 1-Methyl-
15 2-(2-chlorphenacetylaminomethyl)-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepinhydrochlorid vom Fp. 163 - 164,5 °C.

Beispiel 12

- 1-Methyl-2-(3-phenylpropionylaminomethyl)-5-phenyl-1H-
20 2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

- 14,5 g 3-Phenylpropionsäure werden in 250 ml Methylenchlorid gelöst und mit 14,5 ml Triäthylamin versetzt. Dann werden unter Eiskühlung (Innentemperatur 2 - 5 °C) 10 ml
25 Chlorameisensäureäthylester zugetropft. Die Reaktionslösung wird noch 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und dann mit einer Lösung von 26,5 g 1-Methyl-2-aminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin in 200 ml Methylenchlorid so versetzt, daß die Temperatur bei 0 bis
30 5 °C bleibt. Nach 4 h Rühren bei Raumtemperatur wird wie gewöhnlich aufgearbeitet und 21,5 g 1-Methyl-2-(3-phenylpropionylaminomethyl)-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin als ölige Base erhalten. Die Base wird in ihr Hydrochloridsalz überführt. Dieses kristallisiert mit der
35 Zusammensetzung 1 Mol Base · 1,8 Mol HCl · 0,5 Mol H₂O.
Fp. 112 - 114 °C.

Beispiel 13

1-Methyl-2-benzoylaminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

- 5 26,5 g 1-Methyl-2-aminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin werden mit einem Überschuß an Benzosäuremethylester (100 ml) 2 h auf 120 °C erhitzt. Anschließend wird der überschüssige Ester und das bei der Reaktion gebildete Methanol im Vakuum langsam abdestilliert. Man erhält einen Rückstand von 36 g Rohprodukt. Nach üblichem Aufarbeiten und Überführung in das Hydrochlorid werden 24,7 g 1-Methyl-2-benzoylaminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepinhydrochlorid mit Fp. 217 - 218 °C erhalten.

15

Beispiel 14

1-Methyl-2-[benzoyl-(N-n-propyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

- 20 15,4 g 1-Methyl-2-N-n-propylaminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin werden in 250 ml Äther gelöst und mit 2,8 Chinuclidin versetzt. Dann werden unter Eiskühlung 7,1 g Benzoylchlorid, gelöst in 100 ml Äther, zutropft und die Reaktionsmischung nach Beendigung des Zutropfens sofort in üblicher Weise aufgearbeitet. Man erhält 11,2 g 1-Methyl-2-[benzoyl-(N-n-propyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin als ölige Base.

- 30 Entsprechend den Beispielen 1 bis 14 können folgende Verbindungen der Formel I, worin R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , n , R_6 , R_7 , R_8 und R_9 die in der nachstehenden Tabelle angegebene Bedeutung besitzen, durch Acylierung entsprechend substituierter 2-Aminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepinen mit entsprechend substituierten Verbindungen der Formel III erhalten werden:
- 35

Bei- spiel Nr.	R ₁	R ₂	Substitution im Ring A R ₆ R ₇	Substitution im Ring B R ₈ R ₉	n	R ₄	R ₅	Salz	Fp °C
15	CH ₃	H	H H	H H	0	2-Cl	H	HCl	195 -197
16	CH ₃	H	H H	H H	0	2-F	H	HCl	189 -193
17	CH ₃	H	H H	H H	0	2-OCH ₃	H	HCl	196 -199
18	CH ₃	H	H H	H H	0	2,4-di-Cl		HCl	254 -260
19	CH ₃	H	H H	H H	0	3,4-di-Cl		HCl	172 -175
20	CH ₃	H	H H	H H	0	4-OCH ₃	H	HCl	215 -220
21	CH ₃	H	H H	H H	0	4-CF ₃	H	p-tos.	169 -174
22	CH ₃	H	H H	H H	0	4-OH	H	HCl	260 -265
23	CH ₃	H	H H	H H	0	3,4-di-OCH ₃		HCl	214 -218
24	CH ₃	H	H H	H H	0	3,5-di-OCH ₃		HCl	215 -217
25	CH ₃	H	H H	H H	0	4-CH ₃	H	HCl	195 -199
26	CH ₃	H	H H	H H	0	3-CH ₃	H	HCl	199 -201
27	CH ₃	H	H H	H H	0	2-CH ₃	H	HCl	189 -193
28	CH ₃	H	H H	H H	0	4-NO ₂	H	HCl	216 -220
29	CH ₃	H	H H	2-F H	0	4-CN	H	HCl	239 -242
30	CH ₃	H	H H	2-F H	0	2-OCH ₃	H	HCl·0,2 H ₂ O·0,1 i-C ₃ H ₇ OH	213 -216 225 -228
31	CH ₃	H	H H	2-F H	0	3-OCH ₃	H	HCl	

235957 8

- 26 -

 11. 5. 82
 C 07 D/235 957/8
 59 966 18

Bei- spiel Nr.	R ₁	R ₂	Substitution im Ring A R ₆	Substitution im Ring B R ₈	Substitution im Ring B R ₉	n	R ₄	R ₅	Salz	Fp °C
32	CH ₃	H	H	2-F	H	0	4-OCH ₃	H	HCl·0,4 i-C ₃ H ₇ OH	201-205
33	CH ₃	H	H	2-F	H	0	4-CF ₃	H	HCl	184-188
34	CH ₃	H	H	2-F	H	0	4-OH	H	HCl	253-257
35	CH ₃	H	H	2-F	H	0	3-CN	H	HCl	185-188
36	CH ₃	H	8-CH ₃	4-F	H	0	4-OCH ₃	H	HCl	255-259
37	CH ₃	H	H	2-F	H	0	3-OH	H	Base	200-201
38	CH ₃	H	H	2-F	H	0	3,4-O-CH ₂ -O	H	HCl	190-192
39	CH ₃	H	H	4-F	H	0	2-OCH ₃	H	HCl	175-181
40	CH ₃	H	H	4-F	H	0	4-OCH ₃	H	HCl	147-154
41	CH ₃	H	H	4-F	H	0	2-CH ₃	H	HCl	125-128
42	CH ₃	H	H	4-F	H	0	3-CH ₃	H	HCl	199-203
43	CH ₃	H	H	4-F	H	0	4-CH ₃	H	Base	77- 83
44	CH ₃	H	H	H	H	0	4-OC ₂ H ₅	H	1,05 HCl	196-201
45	CH ₃	H	H	2-F	H	0	2-OH	H	HCl	219-223
46	CH ₃	H	7-CH ₃	2-F	H	0	3,4-di-Cl	H	HCl	220-225
47	CH ₃	H	7CH ₃	2-F	H	0	H	H	HCl	249-254
48	CH ₃	H	8-OCH ₃	4-F	H	0	2-Cl	H	HCl	236-239

Bei- spiel Nr.	R ₁	R ₂	Substitution im Ring A R ₆ R ₇	Substitution im Ring B R ₈ R ₉	n	R ₄	R ₅	Salz	Fp °C
49	CH ₃	H	7,8-O-CH ₂ -O	H H	0	H	H	HCl	253 -262
50	CH ₃	H	7,8-O-CH ₂ -O	H H	0	2-Cl	H	HCl	246 -253
51	CH ₃	H	7,8-O-C ₂ H ₅ -O	H H	0	3,4-di-Cl		HCl	263 -266
52	CH ₃	H	7,8-O-C ₂ H ₅ -O	H H	0	H	H	HCl	267 -274
53	CH ₃	H	7-OCH ₃	H H	0	H	H	HCl	252 -257
54	CH ₃	H	8-OCH ₃ H	4-CF ₃ H	0	H	H	HCl	239 -241
55	CH ₃	H	8-OCH ₃ H	3-CF ₃ H	0	H	H	HCl	211 -213
56	CH ₃	H	8-OCH ₃ H	2-F H	0	3,4-di-Cl		HCl	202 -203
57	CH ₃	H	8-OCH ₃ H	3-F H	0	3,4-di-Cl		HCl	215 -217
58	CH ₃	H	8-OCH ₃ H	3-F H	0	H	H	HCl	200 -232 (Z)
59	CH ₃	H	8-F H	H H	0	H	H	HCl	214 -217
60	CH ₃	H	8-OCH ₃ H	2-F H	0	H	H	HCl	216 -219
61	CH ₃	H	H	2-F H	1	2-F	H	Base	146 -147
62	CH ₃	H	7-Br H	2-Cl H	0	3-F	H	HCl	243 -245
63	CH ₃	H	7-Br H	2-Cl H	0	2-F	H	HCl	215 -217,5
64	CH ₃	H	7-Br H	2-Cl H	0	3,4-O-CH ₂ -O		HCl	250 -251
65	CH ₃	H	7-Br H	2-Cl H	0	3,4-di-OCH ₃		HCl	237 -239

235957 8

- 28 -

11. 5. 82
C 07 D/235 957/8
59 966 18

Bei- spiel Nr.	R ₁	R ₂	Substitution im Ring A R ₆	Substitution im Ring B R ₈	Substitution im Ring B R ₉	n	R ₄	R ₅	Salz	Fp °C.
66	CH ₃	H	7,8-di-OCH ₃	3,4-di-OCH ₃	O	0	2-F	H	HCl·H ₂ O	167-170
67	CH ₃	H	7-Br	2-Cl	H	0	4-F	H	HCl	226-229
68	CH ₃	H	7-Br	2-Cl	H	0	2-Cl	H	HCl	205-208
69	CH ₃	H	H	2-F	H	0	2,4-di-Cl	H	HCl	180-185
70	CH ₃	H	H	4-F	H	0	4-F	H	HCl	182-187
71	CH ₃	H	8-F	2-F	H	0	H	H	HCl	191-194
72	CH ₃	H	7-F	H	H	0	H	H	HCl	112-116
73	CH ₃	H	7-CH ₃	H	H	0	H	H	HCl	233-237
74	CH ₃	H	H	4-Br	H	0	4-C(CH ₃) ₃	H	Base	174-175
75	CH ₃	H	H	4-Br	H	0	H	H	Base	168-171
76	CH ₃	H	H	4-F	H	0	3-OCH ₃	H	HCl	199-204
77	CH ₃	H	H	4-F	H	0	4-OH	H	1,25 HCl·O,65 C ₂ H ₅ OH	184-189
78	CH ₃	H	H	4-Br	H	0	3,5-di-CH ₃	H	Base	0
79	CH ₃	H	8-CH ₃	2-F	H	0	H	H	Base	91-93
80	CH ₃	H	8-CH ₃	4-F	H	0	H	H	Base·1 H ₂ O	93-96
81	CH ₃	H	8-CH ₃	4-F	H	0	4-CH ₃	H	Base·1 H ₂ O	231-235
82	CH ₃	H	8-CH ₃	2-CH ₃	H	0	H	H	HCl	

235957 8

- 29 -

11. 5. 82
C 07 D/235 957/8
59 966 18

Bei- spiel Nr.	R ₁	R ₂	Substitution im Ring A R ₆	Substitution im Ring B R ₈	Substitution im Ring B R ₉	n	R ₄	R ₅	Salz	Fp °C
83	CH ₃	H	H	2-F	H	0	3-F	6-NH ₂	Base	0
84	CH ₃	H	H	2-F	H	0	4-NH ₂	H	HCl	115-119
85	CH ₃	H	H	4-F	H	0	4-NHCOCH ₃	H	Base	122-126
86	CH ₃	H	H	4-F	H	0	4-NHCH ₃	H	HCl	165-170
87	CH ₃	H	H	4-F	H	0	4-N(CH ₃) ₂	H	HCl	162-166
88	CH ₃	H	8-CH ₃	2,4-di-Cl	H	0	H	H	HCl	252-256
89	CH ₃	H	H	4-CH ₃	H	0	4-F	H	HCl	206-210
90	CH ₃	H	8-OCH ₃	2-F	H	0	4-CH ₃	H	HCl	160-162
91	CH ₃	H	8-OCH ₃	2-F	H	0	H	H	p-tos	182-183
92	CH ₃	H	8-OCH ₃	4-Br	H	0	H	H	HCl	239-241
93	CH ₃	H	H	2,4-di-CH ₃	H	0	H	H	HCl	195-197
94	CH ₃	H	H	4-OH	H	0	4-OH	H	HCl	105-109
95	n-C ₄ H ₉	H	8-Br	4-OCH ₃	H	0	4-NO ₂	H	Base	0
96	n-C ₄ H ₉	H	8-Br	4-F	H	0	4-NO ₂	H	HCl	197-200
97	CH ₃	H	7-CH ₃	4-F	H	0	H	H	HCl	194-197
98	CH ₃	H	7-CH ₃	4-F	H	0	4-OCH ₃	H	HCl	208-211
99	CH ₃	H	7-CH ₃	2-F	H	1	H	H	Base	0

235957 8

- 30 -

11. 5. 82
C 07 D/235 957/8
59 966 18

Bei- spiel Nr.	R ₁	R ₂	Substitution im Ring A R ₆	Substitution im Ring B R ₈	Substitution R ₉	n	R ₄	R ₅	Salz	Fp °C
100	CH ₃	H	7-CH ₃	2-CH ₃	H	0	H	H	Base	0
101	CH ₃	H	7-CH ₃	H	H	0	H	H	Base	0
102	CH ₃	H	8-CH ₃	H	H	0	H	H	HCl	248-252
103	CH ₃	H	H	H	H	0	3-OH	4-CH ₃	HCl	173-178
104	CH ₃	H	8-NO ₂	H	H	0	4-CH ₃	H	HCl	241-245
105	CH ₃	H	H	2-F	5-NO ₂	0	H	H	1,2 HCl·O,2 H ₂ O	119-123
106	CH ₃	H	H	H	H	0	2-OCOCH ₃	H	Base	0
107	CH ₃	H	8-OH	H	H	0	4-CH ₃	H	1,15 HCl·O,25 C ₂ H ₅ OH	127-131
108	CH ₃	H	H	2-Cl	6-F	0	4-CN	H	HCl	236-259 (2)
109	CH ₃	H	H	2-CH ₃	H	0	4-CN	H	HCl·O,35(CH ₃) ₂ CO	174-180
110	CH ₃	H	H	H	H	0	4-CN	H	HCl·O,15 H ₂ O	208-212
111	CH ₃	H	7-Cl	H	H	1	H	H	HCl	218-220
112	CH ₃	H	7-Cl	H	H	1	3,4-di-OCH ₃	H	HCl	192-195
113	CH ₃	H	7,8-O-CH ₂ O	H	H	1	3,4-di-OCH ₃	H	HCl	178-180
114	CH ₃	H	H	H	H	1	4-Br	H	1,15 HCl·O,3 H ₂ O	194-197
115	CH ₃	H	H	H	H	1	4-Cl	H	HCl·O,7 H ₂ O	98-102
116	CH ₃	H	H	4-Br	H	1	4-Br	H	HCl·O,3 H ₂ O	179-182

235957 8

Bei- spiel Nr.	R ₁	R ₂	Substitution im Ring A R ₆	Substitution im Ring B R ₇	Substitution im Ring B R ₈	Substitution im Ring B R ₉	n	R ₄	R ₅	Salz	Fp °C
117	CH ₃	H	H	H	2-F	H	1	2-Cl	H	HCl	171 -174
118	CH ₃	H	H	H	4-F	H	1	2-Cl	H	Base·O,15 H ₂ O	143 -145
119	CH ₃	H	H	H	2-F	H	1	4-Cl	H	HCl·O,6 H ₂ O	99 -105
120	CH ₃	H	H	H	4-F	H	1	3-Cl	H	Base	141 -145
121	CH ₃	H	H	H	4-F	H	1	4-Cl	H	HCl	205 -209
122	CH ₃	H	H	H	2-F	H	1	H	H	O,875 HCl·1 H ₂ O	107 -112
123	CH ₃	H	H	H	2-F	H	1	3-Cl	H	Base	169 -170
124	CH ₃	H	7,8-di-OCH ₃	H	H	H	1	2-Cl	H	HCl	211,5-212
125	CH ₃	H	7-Br	H	2-Cl	H	1	3,4-O-C ₂ H ₅ -O	H	HCl	177 -179
126	CH ₃	H	7-Br	H	2-Cl	H	1	3,4-di-OCH ₃	H	HCl	190 -191
127	CH ₃	H	H	H	H	H	1	3-Cl	H	1,1 HCl·O,6 H ₂ O	92 -96
128	CH ₃	H	H	H	2-F	H	1	2,4-di-Cl	H	Base·O,15 HCl	109 -112
129	H	H	H	H	H	H	1	H	H	Base	0
130	CH ₃	H	8-F	H	2-F	H	1	H	H	HCl	88 -90
131	CH ₃	H	7-F	8-CH ₃	H	H	1	H	H	HCl·O,4 H ₂ O	95 -99
132	CH ₃	H	7-CH ₃	8-F	H	H	1	H	H	HCl	120 -125
133	CH ₃	H	8-CH ₃	H	2-F	H	1	H	H	Base	151 -154

11. 5. 82
C 07 D/235 957/8
59 966 18

235957 8

- 32 -

 11. 5. 82
 C 07 D/235 957/8
 59 966 18

Bei- spiel Nr.	R ₁	R ₂	Substitution im Ring A R ₆	Substitution im Ring B R ₈	n	R ₄	R ₅	Salz	Fp °C
134	CH ₃	H	8-CH ₃	4-F	1	4-OCH ₃	H	1,1 HCl·O,4 H ₂ O	110-115
135	CH ₃	H	8-CH ₃	2,4-di-Cl	1	H	H	HCl·O,5 H ₂ O	123-127
136	CH ₃	H	8-OCH ₃	2-F	1	H	H	HCl·O,5 H ₂ O	113-117
137	CH ₃	H	8-OCH ₃	2-F	1	2-Cl	H	1,55 HCl·O,3 H ₂ O ·O,25 (CH ₃) ₂ CO ₂	123-128
138	C ₂ H ₅	H	H	2-F	1	2-Cl	H	Base	147-150
139	C ₂ H ₅	H	H	2-F	1	2-F	H	Base	90- 96
140	n-C ₄ H ₉	H	H	2-F	1	2-Cl	H	Base	174-176
141	n-C ₃ H ₇	H	H	2-F	1	2-Cl	H	Base	167-172
142	CH ₃	H	H	H	1	4-OCH ₃	H	Base	0
143	CH ₃	H	H	2-CH ₃	1	2-Cl	H	HCl·O,1 (CH ₃) ₂ CO ·O,05 CH ₃ COOC ₂ H ₅ ·O,25 H ₂ O	110-115
144	CH ₃	H	H	4-F	2	4-OH	H	1,75 HCl·O,4 H ₂ O	125-128
145	CH ₃	H	H	H	2	4-OH	H	1,9 HCl·O,9 H ₂ O	136-139
146	CH ₃	H	H	2-F	2	H	H	1,6 HCl·1,2 H ₂ O	94-101
147	CH ₃	H	7-F 8-CH ₃	H	2	H	H	Base	0
148	CH ₃	H	7-CH ₃ 8-F	H	2	H	H	Base	0
149	CH ₃	H	8-CH ₃	2-F	2	H	H	Base·O,1 C ₂ H ₅ OH	128-130
150	CH ₃	H	8-OCH ₃	2-F	2	H	H	1,65 HCl·O,45 H ₂ O	112-116

35957 8

11. 5. 82
C 07 D/235 957/8
59 966 18

Bei- spiel Nr.	R ₁	R ₂	Substitution im Ring A R ₆	Substitution im Ring B R ₇	Substitution im Ring B R ₈	n	R ₄	R ₅ Salz	Fp °C
151	CH ₃	H	8-CH ₃	H	2-F	2	4-OCH ₃	H HCl·O,39H ₂ O	87- 93
152	n-C ₄ H ₉	H	H	H	2-F	0	4-CF ₃	H HCl·O,3 1-C ₃ H ₇ OH·O,2 H ₂ O	128-131
153	n-C ₄ H ₉	H	H	H	H	0	4-CF ₃	H HCl	188-190
154	C ₂ H ₅	H	H	H	2-F	0	4-CF ₃	H p-tos·O,1 H ₂ O·O,4 i-C ₃ H ₇ OH	170-172
155	C ₂ H ₅	H	H	H	H	0	4-CF ₃	H p-tos	210-212
156	C ₂ H ₅	H	H	H	2-F	0	2-OH	H cyclam	155-157
157	C ₂ H ₅	H	H	H	H	0	2-OH	H HCl·O,05 i-C ₃ H ₇ OH ·O,1 H ₂ O	183-185
158	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	H	H	H	0	2-Cl	H Base	152-154
159	CH ₃	H	7-F	H	H	0	4-CN	H Base	166-167
160	CH ₃	H	7-F	H	2-F	0	4-CN	H Base	146-148
161	CH ₃	H	7-F	H	2-F	1	3,4-di-OCH ₃	H Base	75-81
162	CH ₃	H	8-CH ₃	H	2-F	1	3,4-di-OCH ₃	H Base	118-121
163	CH ₃	H	H	H	2-Cl	1	4-OCH ₃	H HCl	177-179
164	CH ₃	H	8-CH ₃	H	4-NO ₂	0	4-OCH ₃	H HCl	212-216
165	CH ₃	H	7-CH ₃	H	4-F	0	4-F	H HCl	225-227

Z = Zersetzung Base = freie Base

HCl = Hydrochlorid Cyclam= Cyclamat

p-tos = p-Toluolsulfonate O = Ol

Beispiel I: Tabletten

Man stellt Tabletten mit folgender Zusammensetzung pro
Tablette her:

1-Methyl-2-(3,4-dichlorbenzoylaminomethyl)-5-phenyl- 1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-hydrochlorid	15 mg
Maisstärke	60 mg
Milchzucker	140 mg
Gelatine (10 % Lösung)	6 mg

Der Wirkstoff, Maisstärke und der Milchzucker werden mit
einer 10 %igen Gelatine-Lösung eingedickt. Die Paste wird
zerkleinert, das erhaltene Granulat wird auf ein geeigne-
tes Blech gebracht und bei 45 °C getrocknet. Das getrock-
nete Granulat wird durch eine Zerkleinerungsmaschine ge-
leitet. Dann werden in einem Mixer die folgenden Substan-
zen zugemischt:

Talkum	5 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Maisstärke	9 mg

und die erhaltene Mischung sodann zu Tabletten von
240 mg verpreßt.

Beispiel II: Suppositorien

Man stellt Suppositorien mit folgender Zusammensetzung
her:

1-Methyl-2-benzoylaminomethyl-5-phenyl-1H-2,3- dihydro-1,4-benzodiazepin	15 mg
Kakaobutter	1985 mg

Der Wirkstoff und die fein geriebene Suppositoriengrund-
masse werden gründlich gemischt und dann geschmolzen. Aus
der durch Rühren homogen gehaltenen Schmelze werden Sup-
positorien von 2 Gramm gegossen.

Beispiel III: Injektionslösung

Eine parenterale Gebrauchsform wird mit den folgenden Be-
standteilen hergestellt:

	1-Methyl-2-benzoylaminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin	10	%
	Dimethylacetamid	10	%
	Propylenglykol	50	%
5	Benzylalkohol	1,5	%
	Äthanol	10	%
	Wasser für Injektionszwecke	ad 100	%
10	Der Wirkstoff wird in Dimethylacetamid gelöst und mit Benzylalkohol, Propylenglykol, Äthanol und Wasser versetzt. Man filtriert durch einen Kerzenfilter, füllt in geeignete Ampullen, verschließt und sterilisiert.		

235957 8

11. 5. 82

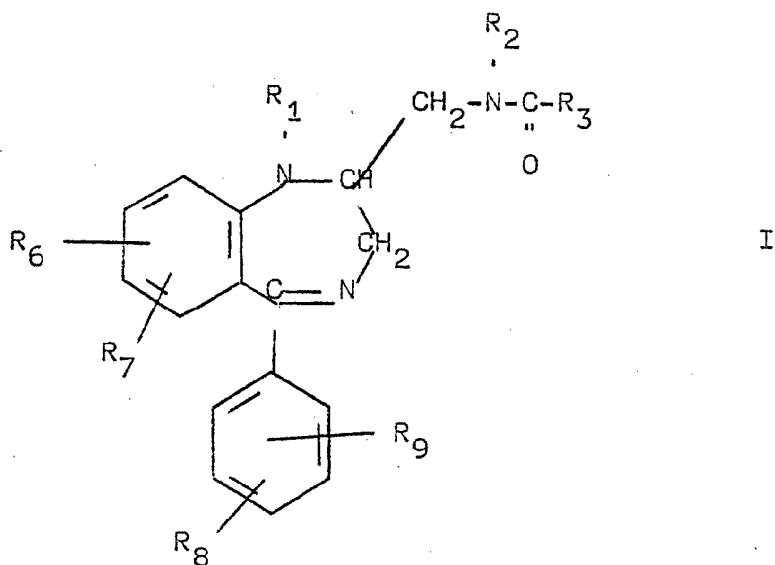
C 07 D/235 957/8

59 966 18

- 36 -

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 2-Phenylacylaminomethyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepinen der Formel I

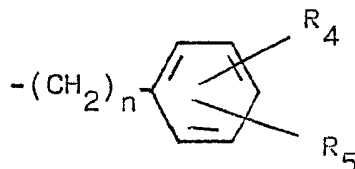


worin

R_1 Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkenyl oder Cyclopropylmethyl bedeutet,

R_2 Wasserstoff, niederes Alkyl oder niederes Alkenyl bedeutet

R_3 eine Gruppe der Formel



bedeutet, worin

R_4 Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, niederes Alk-

235957 8

11. 5. 82

C 07 D/235 957/8

59966 18

- 37 -

- oxy, Hydroxy, niederes Alkylthio, Nitro, Trifluor-methyl, Cyano, Amino, niederes Mono- oder Dialkyl-amino, niederes Monoalkanoylamino, niederes N-Alkyl-N-alkanoylamino oder niederes Alkanoyloxy bedeutet, und
- R₅ Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, niederes Alk-oxy, Hydroxy oder niederes Alkynoyloxy bedeutet, oder
- R₄ und R₅ an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind und zusammen Methylendioxy oder Äthylendioxy bedeuten, n 0, 1 oder 2 bedeutet,
- R₆ Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, niederes Alk-oxy, Hydroxy, niederes Alkylthio, Nitro, Trifluor-methyl, Cyano, Amino, niederes Mono- oder Dialkyl-amino, niederes Monoalkanoylamino, niederes N-Alkyl-N-alkanoylamino oder niederes Alkanoyloxy bedeutet, und
- R₇ Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, niederes Alk-oxy, Hydroxy oder niederes Alkanoyloxy bedeutet, oder
- R₆ und R₇ an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind und zusammen Methylendioxy oder Äthylendioxy bedeuten,
- R₈ Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, niederes Alk-oxy, Hydroxy, niederes Alkylthio, Nitro, Trifluor-methyl, Cyano, Amino, niederes Mono- oder Dialkyl-amino, niederes Monoalkanoylamino, niederes N-Alkyl-N-alkanoylamino oder niederes Alkanoyloxy bedeutet, und
- R₉ Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, niederes Alk-

235957 8

11. 5. 82

C 07 D/235 957/8

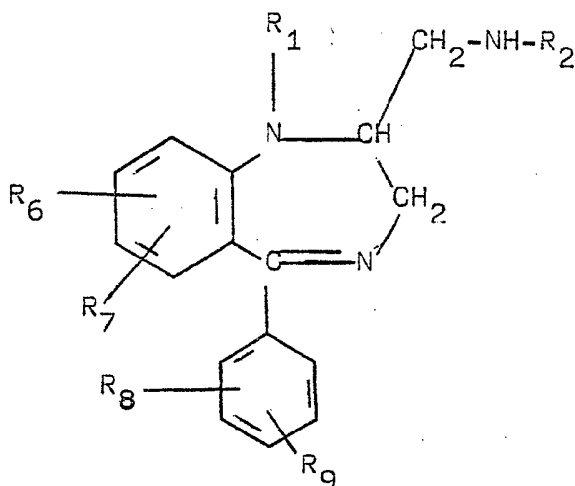
59 966 18

- 38 -

oxy, Hydroxy oder niederes Alkanoyloxy bedeutet,
oder

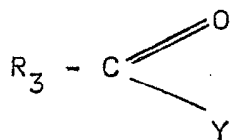
R_8 und R_9

an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind und
zusammen Methylendioxy oder Äthylendioxy bedeuten,
sowie deren optischen Isomeren und deren Säureadditions-
salzen, gekennzeichnet dadurch, daß man 2-Aminomethyl-
1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepine der Formel II



II

worin R_1 , R_2 , R_6 , R_7 , R_8 und R_9 die oben angegebenen Be-
deutungen haben, oder deren Säureadditionssalze mit einer
Carbonsäure oder einem reaktiven Carbonsäurederivat der
Formel III



III

worin R_3 die obengenannte Bedeutung hat und Y Hydroxy,
Halogen, niederes Alkoxy oder eine O-CO-Z-Gruppe bedeu-
tet, worin Z die Bedeutung R_3 oder niederes Alkoxy hat,
in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen

235957 8

11. 5. 82

C 07 D/235 957/8

59 966 18

- 39 -

- 30 °C und dem Siedepunkt des eingesetzten Lösungsmittels acyliert und gegebenenfalls Verbindungen der Formel I, worin R_2 Wasserstoff bedeutet, zu Verbindungen der Formel I, worin R_2 niederes Alkyl oder Alkenyl bedeutet, alkyliert und/oder R_7 Wasserstoff bedeutet, in den Phenylring Chlor, Brom, Hydroxy oder Nitro einführt, und/oder in Verbindungen der Formel I, worin R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 und/oder R_9 niederes Alkanoyloxy oder niederes Alkanoylamino bedeuten, diese Gruppen zu Hydroxy oder Amino hydrolysiert, und gegebenenfalls racemische Gemische von Verbindungen der Formel I in ihre optischen Isomeren auftrennt und gegebenenfalls freie Verbindungen der Formel I in ihre Säureadditionssalze überführt oder die Säureadditionssalze in die freien Verbindungen der Formel I überführt.