(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Februar 2002 (14.02.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/12247 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07D 491/14, 487/04, 263/30, 317/48, 413/10, C07C 69/614 // (C07D 491/14, 317:00, 243:00, 235:00) (C07D 487/04, 243:00, 235:00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/08661

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Juli 2001 (26.07.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 41 671.3 10. August 2000 (10.08.2000) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Corporate Patents, Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **WINTER, Eric** [DE/DE]; Dahlienweg 1, 38108 Braunschweig (DE). **SCHNEIDER, Matthias** [DE/DE]; Osnabrücker Strasse 30, 10589 Berlin (DE). **TILSTAM, Ulf** [SE/DE]; Fischhauser Weg 8, 13359 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:
— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*
— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*
— *insgesamt in elektronischer Form (mit Ausnahme des Kopfbogens); auf Antrag vom Internationalen Büro erhältlich*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 02/12247 A1

(54) **Title:** METHOD FOR THE PRODUCTION OF IMIDAZO-(1,2-C)(2,3)-BENZODIAZEPINES AND INTERMEDIATES IN THE PRODUCTION THEREOF

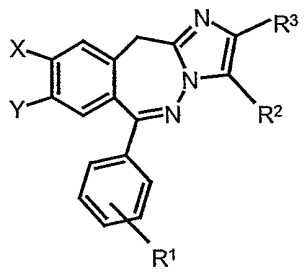
(54) **Bezeichnung:** VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON IMIDAZO[1,2-C][2,3]BENZODIAZEPINEN UND ZWISCHENPRODUKTE BEI DEREN HERSTELLUNG

(57) **Abstract:** The invention relates to a method for the preparation of compound of formula (1). The invention further relates to the previously unknown compounds of formulas (5 and 6) as intermediates in the production of benzodiazepines of formula (1).

(57) **Zusammenfassung:** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Darstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel (1). Darüber hinaus sind die bisher nicht bekannten Verbindungen der allgemeinen Formeln (5 und 6) als Zwischenprodukte zur Herstellung von Benzodiazepinen der allgemeinen Formel (1) ebenfalls Gegenstand dieser Erfindung.

Verfahren zur Herstellung von Imidazo[1,2-c][2,3]benzodiazepinen und Zwischenprodukte bei deren Herstellung

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Imidazo-[1,2-c][2,3]benzodiazepinen der allgemeinen Formel (**1**) sowie neuer Zwischenprodukte im Verfahren,



(**1**)

worin

R^1 = Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, Nitro, Halogen, Cyano, C_1-C_4-Alkoxy, $-CF_3$, Hydroxy oder C_1-C_6-Alkanoyloxy,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, C_1-C_6-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, C_1-C_6-Alkanoyl, C_2-C_6-Alkynyl, C_2-C_6-Alkenyl, gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy oder C_{1-6}-Alkoxy substituiertes C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_7-Cycloalkyl oder einen gegebenenfalls mit Halogen, C_{1-4}-Alkoxy oder C_{1-4}-Alkyl substituierten Aryl- oder Hetarylrest,

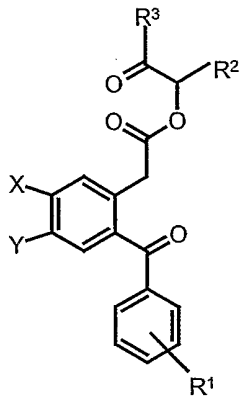
X = Wasserstoff oder Halogen,

Y = C_1-C_6-Alkoxy oder

X und Y gemeinsam $-O-(CH_2)_n-O-$ mit

n = 1, 2 oder 3 bedeuten.

Die Erfindung beinhaltet auch als neue Zwischenprodukte zur Herstellung pharmakologisch wirksamer Verbindungen Phenylessigsäurederivate der allgemeinen Formel **5**,



5

worin

R^1 = Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, Nitro, Halogen, Cyano, C_1-C_4-Alkoxy, $-CF_3$, Hydroxy oder C_1-C_6-Alkanoyloxy,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, C_1-C_6-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, C_1-C_6-Alkanoyl, C_2-C_6-Alkynyl, C_2-C_6-Alkenyl, gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy oder C_{1-6}-Alkoxy substituiertes C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_7-Cycloalkyl oder einen gegebenenfalls mit Halogen, C_{1-4}-Alkoxy oder C_{1-4}-Alkyl substituierten Aryl- oder Hetarylrest,

X = Wasserstoff oder Halogen,

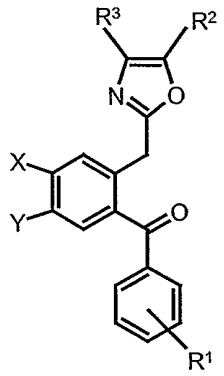
Y = C_1-C_6-Alkoxy oder

X und Y gemeinsam $-O-(CH_2)_n-O-$ mit

n = 1, 2 oder 3 bedeuten

und

Oxazol-Derivate der allgemeinen Formel **6**,



6

worin

R^1 = Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, Nitro, Halogen, Cyano, C_1-C_4-Alkoxy, $-CF_3$, Hydroxy oder C_1-C_6-Alkanoyloxy,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, C_1-C_6-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, C_1-C_6-Alkanoyl, C_2-C_6-Alkynyl, C_2-C_6-Alkenyl, gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy oder C_{1-6}-Alkoxy substituiertes C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_7-Cycloalkyl oder einen gegebenenfalls mit Halogen, C_{1-4}-Alkoxy oder C_{1-4}-Alkyl substituierten Aryl- oder Hetarylrest,

X = Wasserstoff oder Halogen,

Y = C_1-C_6-Alkoxy oder

X und Y gemeinsam $-O-(CH_2)_n-O-$ mit

n = 1, 2 oder 3 bedeuten.

Die Reste innerhalb der allgemeinen Formeln haben folgende Bedeutungen:

Unter C_1-C_6-Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, Pentyl, Isopentyl oder Hexyl zu verstehen.

R^2 und R^3 in der Bedeutung C_2-C_6-Alkenyl enthalten jeweils mindestens eine Doppelbindung, wie beispielsweise Vinyl, Propenyl, Buten-1-yl, Isobutenyl, Penten-1-yl, 2,2-Dimethyl-buten-1-yl, 3-Methylbuten-1-yl, Hexen-1-yl.

Bedeuten R^2 und R^3 C_1-C_6-Alkynyl, so ist mindestens eine Dreifachbindung vorhanden, wie beispielsweise Ethynyl, Propynyl, Butyn-1-yl, Butyn-2-yl, Pentyl-1-yl, Pentyl-2-yl, 3-Methylbutyn-1-yl, Hexyn-1-yl. Die vorstehend beschriebenen Alkenyl- oder Alkinylreste können gegebenenfalls auch mit Halogenatomen substituiert sein. Liegt ein halogenierter Alkylrest vor, so kann dieser ein- oder mehrfach halogeniert, aber auch perhalogeniert sein, wie beispielsweise $-CF_3$.

Unter Halogen innerhalb der vorstehenden Resten ist jeweils Fluor, Chlor, Brom und Jod zu verstehen.

R^2 und R^3 in der Bedeutung Aryl- und Hetarylrest können gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach mit Halogen, C_{1-4}-Alkoxy-, oder C_{1-4}-Alkylresten substituiert sein; beliebige Permutationen sind möglich.

Der Aryl- und Hetarylrest kann als Mono- oder Bicyclus vorliegen und 5 - 12 Ringatome, vorzugsweise 5 - 9 Ringatome enthalten, wie beispielsweise Phenyl, Biphenyl, Naphthyl, Indenyl als Arylrest und Thienyl, Furyl, Pyranyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Oxazolyl, Iso-oxazolyl, Thiazolyl, Isothioazolyl, 1,3,4-Oxadiazol-2-yl, 1,2,4-Oxadiazol-5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3-yl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzo[1]thienyl, Benzofuranyl als Hetarylrest, enthaltend 1-3 Heteroatomen wie beispielsweise Schwefel, Sauerstoff, und/oder Stickstoff. Als bevorzugte Reste sind 2-Thienyl, 3-Thienyl, Pyridin-2-yl, Pyridin-3-yl, Pyridin-4-yl und Phenyl genannt.

Mit R^2 und R^3 in der Bedeutung C_3-C_8-Cycloalkyl sind beispielsweise der Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- und Cycloheptylrest gemeint.

Als C_1-C_6-Alkanoylreste sind jeweils geradkettige oder verzweigte aliphatische Carbonsäurereste wie beispielsweise Formyl, Acetyl, Propinoyl, Butanoyl, Isopropylcarbonyl, Caproyl, Valeroyl oder Trimethylacetyl geeignet.

Bevorzugt bedeuten R^1 Wasserstoff, Chlor, Nitro, Methoxy; R^2 und R^3 Wasserstoff oder C_{1-4}-Alkyl oder Phenyl; X und Y gemeinsam $-O-CH_2-O-$.

Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel **1** werden innerhalb der WO 97/28163 beschrieben.

Aufgabe dieser Erfindung ist ein neues Verfahren zur Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel **1**. Ebenfalls Gegenstand dieser Erfindung sind neue, bisher nicht bekannte Zwischenprodukte der allgemeinen Formeln **5** und **6**, die im Rahmen der Synthese durchlaufen werden und per se oder derivatisiert als Ausgangsmaterialien für die Synthese anderer Zielmoleküle verwendet werden können.

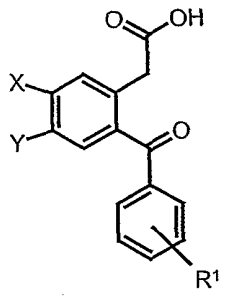
Gelöst wird diese Aufgabe durch die Lehre der Patentansprüche.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden weniger Zwischenstufen durchlaufen als in der bekannten Synthese aus dem Stand der Technik, die Anzahl der Reinigungsschritte ist deutlich niedriger und die Gesamtausbeute wird erhöht. Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht die Herstellung der Verbindungen der Formel I in technischem Maßstab.

Die Erfindung beinhaltet also ein Verfahren zur Herstellung von Imidazo[1,2-c][2,3]benzodiazepinen der allgemeinen Formel **1**

worin R^1, R^2 und R^3, sowie X und Y die vorstehende Bedeutung haben ,

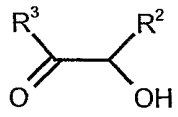
aus Phenylessigsäuren der allgemeinen Formel **4,**



(4)

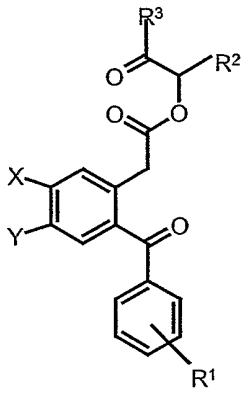
worin X, Y und R^1 die oben genannte Bedeutung haben,

a) durch Veresterung mit einem Alkohol der Formel **5 a**



(5 a)

zum Phenylessigester der allgemeinen Formel **5,**

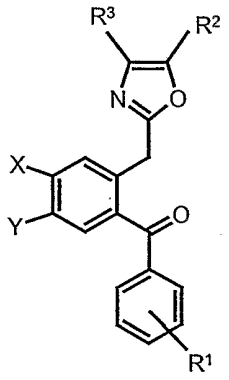


(5)

worin

X, Y, R^1, R^2 und R^3 die oben genannte Bedeutung haben,

b) durch Kondensation mit Ammoniak oder einem Ammoniak-Donor zu dem Oxazol der allgemeinen Formel **6,**



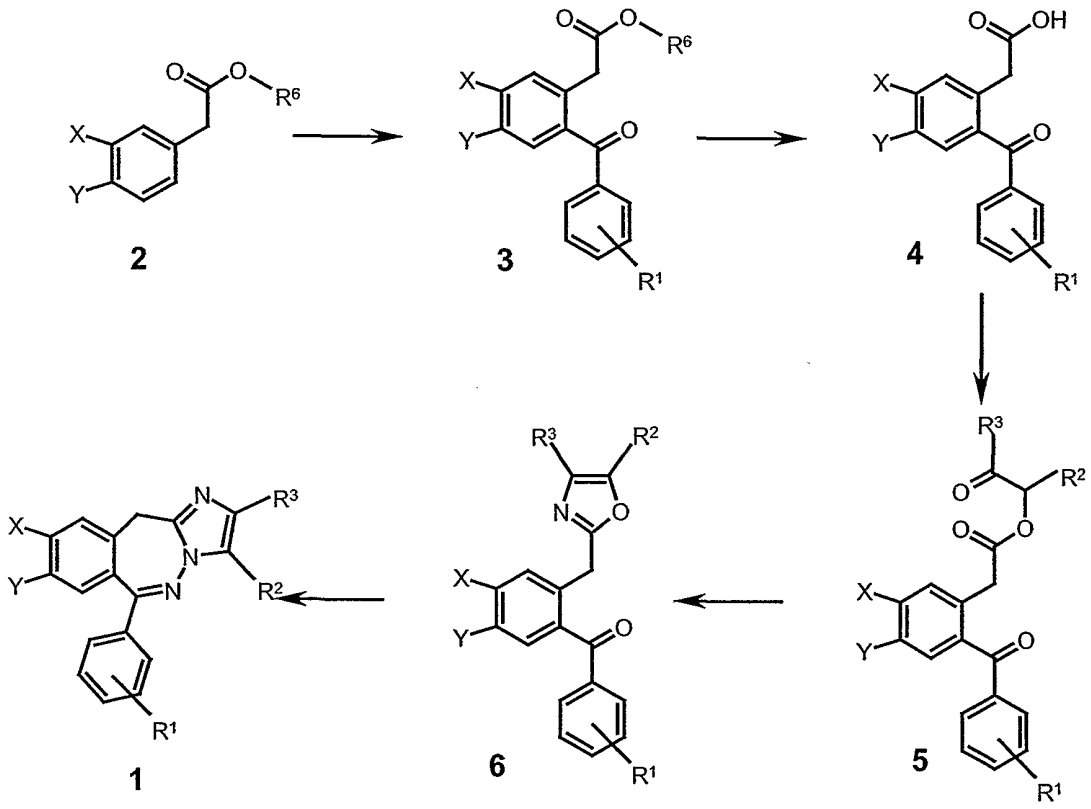
(6)

worin

X, Y, R^1, R^2 und R^3 die oben genannte Bedeutung haben und anschließender Hydrazinolyse zu den Verbindungen der allgemeinen Formel **1**.

Imidazo[1,2-c][2,3]benzodiazepine der allgemeinen Formel **1** werden gemäß Schema 1 synthetisiert.

Schema 1

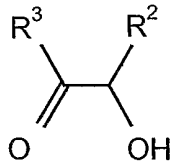


Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel **2** zu einer Verbindung der allgemeinen Formel **3** erfolgt nach einem an sich bekannten Verfahren (z. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 169 - 173) einer Friedel-Crafts-Reaktion. Beispielsweise werden Verbindungen der allgemeinen Formel **2** in Gegenwart von Lewissäuren wie etwa Zinntetrachlorid, Aluminiumtrichlorid, Titantetrachlorid und einem Acylierungsmittel wie etwa Benzoylchlorid, Benzoesäureanhydrid oder einem anderen aktivierten Carbonsäurederivat umgesetzt. Eine wesentliche Ausbeuteerhöhung wird erzielt, wenn zusätzlich *N,N*-Dimethylacetamid zum Reaktionsgemisch hinzugefügt wird. Als Lösemittel können halogenierte Kohlenwasserstoffe wie z. B. Methylenchlorid oder Ethylenchlorid und deren Gemische dienen. Die Reaktion wird in einem

Temperaturbereich von –30 ° bis 50 °C durchgeführt, bevorzugt jedoch im Temperaturbereich von 0 ° bis 25 °C.

Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel **3** zu einer Verbindung der allgemeinen Formel **4** erfolgt nach einem an sich bekannten Verfahren einer Verseifungsreaktion. Beispielsweise wird eine Verbindung der allgemeinen Formel **3** in Gegenwart einer Base wie Alkalihydroxid, bevorzugt aber Natriumhydroxid, in einem Lösemittel wie einem niederen, bevorzugt primären Alkohol oder Wasser oder deren Gemische erhitzt. Die Reaktion wird in einem Temperaturbereich von 25 ° bis 150 °C durchgeführt, bevorzugt jedoch im Temperaturbereich von 70 ° bis 110 °C.

Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel **4** zu einer Verbindung der Formel **5** erfolgt nach einem an sich bekannten Verfahren einer Veresterung. Beispielsweise wird eine Verbindung der allgemeinen Formel **4** in Gegenwart eines Aktivierungsreagenzes wie z. B. Carbonyldiimidazol und einem Alkohol der Formel



(5a)

wie 3-Hydroxy-2-butanon umgesetzt. Als Lösemittel können halogenierte Kohlenwasserstoffe wie z. B. Methylenchlorid oder Ethylenchlorid sowie THF und deren Gemische dienen. Die Reaktion wird in einem Temperaturbereich von –20 ° bis 100 °C durchgeführt, bevorzugt jedoch im Temperaturbereich von 0 ° bis 25 °C.

Dem Fachmann ist geläufig, dass R^2 und R^3 in Verbindungen der allgemeinen Formel **5** nach Standardmethoden variiert werden können. Dies kann durch Verwendung anderer Alkohole im Veresterungsschritt geschehen, aber auch durch Umesterung eines schon vorhandenen Esters. R^2 und R^3 kann also die Bedeutung von Wasserstoff, Halogen, Alkoxy, Hydroxy, Cyano, Alkanoyl, gegebenenfalls substituiertes Alkynyl, gegebenenfalls substituiertes Alkenyl, gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, Alkoxy, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Hetarylrest besitzen.

Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel **5** zu einer Verbindung der allgemeinen Formel **6** erfolgt nach einem an sich bekannten Verfahren zur Herstellung von Oxazolen durch Kondensation zweier Carbonyl-Gruppen mit Ammoniak. Beispielsweise wird eine Verbindung der allgemeinen Formel **5** in Gegenwart von Ammoniumacetat, Ammoniak, einer Ammoniak-Lösung oder einem anderen Ammoniak-Donor wie z. B. Acetamid oder Formamid in Gegenwart von Essigsäure umgesetzt. Als Lösemittel können halogenierte Kohlenwasserstoffe wie z. B. Methylenchlorid oder Ethylenchlorid, organische Säuren wie z. B. Ameisensäure oder Essigsäure sowie niederen Alkoholen wie z. B. Methanol oder Ethanol, aber auch Ethylenglykol und deren Gemische dienen. Die Reaktion wird in einem Temperaturbereich von 0 ° bis 150 °C durchgeführt, bevorzugt jedoch im Temperaturbereich von 50 ° bis 100 °C.

Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel **6** zu einer Verbindung der allgemeinen Formel **1** erfolgt nach einem an sich bekannten Verfahren durch Hydrazinolyse bzw. Hydrazonbildung. Beispielsweise wird eine Verbindung der allgemeinen Formel **6** in Gegenwart von Hydrazin oder Hydrazin-Hydrat umgesetzt. Als Lösemittel können halogenierte Kohlenwasserstoffe wie z. B. Methylenchlorid oder Ethylenchlorid, organische Säuren wie z. B. Ameisensäure oder Essigsäure sowie niederen Alkoholen wie z. B. Methanol oder Ethanol, aber auch Ethylenglykol und deren Gemische dienen. Die Reaktion wird in einem Temperaturbereich von 0 ° bis 200 °C durchgeführt, bevorzugt jedoch im Temperaturbereich von 80 ° bis 120 °C. Eine Reaktionsführung in einem Autoklaven ist möglich.

Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel **5** zu einer Verbindung der Formel **1** erfolgt auch in einer Eintopfreaktion. Beispielsweise wird eine Verbindung der Formel **5** in Gegenwart von Ammoniumacetat, Ammoniak, einer Ammoniak-Lösung oder einem anderen Ammoniak-Donor wie z. B. Acetamid oder Formamid in Gegenwart von Essigsäure umgesetzt. Als Lösemittel können halogenierte Kohlenwasserstoffe wie z. B. Methylenchlorid oder Ethylenchlorid, organische Säuren wie z. B. Ameisensäure oder Essigsäure sowie niederen Alkoholen wie z. B. Methanol oder Ethanol, aber auch Ethylenglykol und deren Gemische dienen. Die Reaktion wird in einem Temperaturbereich von 0 ° bis 150 °C durchgeführt, bevorzugt jedoch im Temperaturbereich von 50 ° bis 100°C. Nach erfolgter Reaktion werden zum Reaktionsgemisch Hydrazin oder Hydrazin-Hydrat zugesetzt. Die Reaktion wird in einem Temperaturbereich von

0° bis 200 °C durchgeführt, bevorzugt jedoch im Temperaturbereich von 80 ° bis 120 °C. Eine Reaktionsführung in einem Autoklaven ist möglich.

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar. Nachfolgend wird das erfindungsgemäße Verfahren beispielsmäßig dargestellt.

Beispiele:

2-Benzoyl-4,5-(methylendioxy)-phenylessigsäuremethylester (3)

79 ml Zinntetrachlorid und 25 ml N,N'-Dimethylacetamid in 270 ml Methylenchlorid werden bei Raumtemp. mit 39 ml Benzoylchlorid versetzt. Zu diesem Gemisch werden bei 0°C 44 g 4,5-(Methylendioxy)-phenylessigsäuremethylester (**2**) getropft und die Lösung wird 12 h bei Raumtemp. gerührt. Zwecks Aufarbeitung folgt die Zugabe von 660 ml Wasser bei –15°C sowie eine Extraktion der wäßrigen Phase mit Methylenchlorid. Die gesammelten organischen Fraktionen werden mit 6 N wäßr. NaOH gewaschen und vollständig am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt **3** (74 g) wird aus Ethanol kristallisiert.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 3.61 (s, 3 H, OMe), 3.80 (s, 2 H, benzyl. CH_2), 6.03 (s, 2 H, OCH_2O), 6.84 und 6.88 (2 s à 1 H, 3- und 6-H Aryl), 7.43-7.80 (m, 5 H, PhCO).

Smp.: 74-76°C, Verbrennungsanalyse: Ber. C 68.45 H 4.73
Gef. C 68.53 H 4.59

In analoger Weise werden hergestellt:
2-(4-Chlor-benzoyl)-4,5-(methylendioxy)-phenylessigsäuremethylester
2-(4-Nitro-benzoyl)-4,5-(methylendioxy)-phenylessigsäuremethylester
2-(4-Methoxy-benzoyl)-4,5-(methylendioxy)-phenylessigsäuremethylester
2-(4-Methyl-benzoyl)-4,5-(methylendioxy)-phenylessigsäuremethylester
2-(4-Cyano-benzoyl)-4,5-(methylendioxy)-phenylessigsäuremethylester

2-Benzoyl-4,5-(methylendioxy)-phenylessigsäure (4)

Eine Suspension von 10 g **2** in 50 ml 1 N wäßr. NaOH wird 2 h unter Rückfluß erhitzt. Dann werden 10 ml 1 N wäßr. Schwefelsäure zugegeben, der ausgefallende Feststoff wird abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen. Das Produkt **4** (8.3 g) wird i. V. getrocknet und ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 3.68 (s, 2 H, benzyl. CH_2), 6.12 (s, 2 H, OCH_2O), 6.86 und 7.03 (2 s à 1 H, 3- und 6-H Aryl), 7.50-7.73 (m, 5 H, PhCO), 12.18 (br. s, 1 H, COOH).

Smp.: 185-189°C, Verbrennungsanalyse: Ber. C 67.60 H 4.25
Gef. C 67.66 H 4.20

In analoger Weise werden hergestellt:
2-(4-Chlor-benzoyl)-4,5-(methylendioxy)-phenylessigsäure
2-(4-Nitro-benzoyl)-4,5-(methylendioxy)-phenylessigsäure
2-(4-Methoxy-benzoyl)-4,5-(methylendioxy)-phenylessigsäure
2-(4-Methyl-benzoyl)-4,5-(methylendioxy)-phenylessigsäure
2-(4-Cyano-benzoyl)-4,5-(methylendioxy)-phenylessigsäure

2-Benzoyl-4,5-(methylendioxy)-phenylessigsäure-(3-oxo-but-2-ylester) (5)

50 g **4**, 19 g 3-Hydroxy-2-butanon und 32 g N,N'-Carbonyldiimidazol werden bei Raumtemp. in 500 ml Methylenchlorid gelöst und 3 d gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 200 ml VE-Wasser versetzt und anschließend mit Methylenchlorid extrahiert. Die gesammelten organischen Fraktionen werden am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wird aus Methanol (2fach) kristallisiert, es werden 45 g **5** erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.32 (d, 3 H, J = 6.9, CH_3C-O), 2.11 (s, 3 H, CH_3C=O), 3.88 (s, 2 H, benzyl. CH_2), 5.03 (q, 1 H, J = 6.9, CH-O), 6.04 (s, 2 H, OCH_2O), 6.87 und 6.90 (2 s à 1 H, 3- und 6-H Aryl), 7.42-7.74 (m, 5 H, PhCO).
Smp.: 81-83°C, Verbrennungsanalyse: Ber. C 67.79 H 5.12
Gef. C 67.83 H 5.04

In analoger Weise werden hergestellt:
2-(4-Chlor-benzoyl)-4,5-(methylendioxy)-phenylessigsäure-(3-oxo-but-2-ylester)
2-(4-Nitro-benzoyl)-4,5-(methylendioxy)-phenylessigsäure-(3-oxo-but-2-ylester)
2-(4-Methoxy-benzoyl)-4,5-(methylendioxy)-phenylessigsäure-(3-oxo-but-2-ylester)
2-Benzoyl-4,5-(methylendioxy)-phenylessigsäure-(4-oxo-hex-3-ylester)
2-Benzoyl-4,5-(methylendioxy)-phenylessigsäure-(2-oxo-1,2-diphenyl-eth-1-ylester)

2-Benzoyl-4,5-(methylendioxy)-benzyl-4,5-dimethyl-oxazol (6)

Zu 10 g **5** und 19 g Ammoniumacetat in 200 ml 1,2-Dichlorethan werden 14 ml konz. Essigsäure gegeben und das Gemisch wird 6 h unter Rückfluß erhitzt. Dann werden 100 ml einer 1 N wäßr. NaOH hinzugefügt und es wird mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden am Rotationsverdampfer eingedampft und das Rohprodukt über Kieselgel filtriert (Hexan:Essigester 9:1 → 8:2). Es werden 6.9 g reines **6** erhalten (viskoses Öl).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.94 und 2.03 (2 s à 3 H, 2 CH_3), 4.13 (s, 2 H, benzyl. CH_2), 6.01 (s, 2 H, OCH_2O), 6.83 und 6.86 (2 s à 1 H, 3- und 6-H Aryl), 7.41-7.80 (m, 5 H, PhCO).

Verbrennungsanalyse:	Ber.	C 71.63	H 5.11	N 4.18
	Gef.	C 71.47	H 5.04	N 3.97

In analoger Weise werden hergestellt:
2-(4-Chlor-benzoyl)-4,5-(methylendioxy)-benzyl-4,5-dimethyl-oxazol
2-(4-Nitro-benzoyl)-4,5-(methylendioxy)-benzyl-4,5-dimethyl-oxazol
2-(4-Methoxy-benzoyl)-4,5-(methylendioxy)-benzyl-4,5-dimethyl-oxazol
2-Benzoyl-4,5-(methylendioxy)-benzyl-4,5-diethyl-oxazol
2-Benzoyl-4,5-(methylendioxy)-benzyl-4,5-diphenyl-oxazol

2,3-Dimethyl-6-phenyl-(12*H*)-[1,3]dioxolo[4,5-h]imidazo[1,2-c][2,3]benzodiazepin (1)

In einem Autoklaven werden zu 2 g **6**, gelöst in 18 ml Ethylenglykol und 2 ml konz. Essigsäure, 0.5 ml Hydrazin-Hydrat gegeben. Es wird 12 h auf 120°C erhitzt und anschließend das Reaktionsgemisch bei Raumtemp. mit 2 N wäßr. NaOH versetzt. Es wird mehrfach mit Essigester extrahiert und die vereinten organischen Phasen vollständig am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Hexan:Essigester 9:1 → 8:2), die Ausbeute an reinem **1** beträgt 1.2 g.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 2.01 und 2.20 (2 s à 3 H, 2 CH_3), 3.82 (br. s, 2 H, benzyl. CH_2), 6.08 (s, 2 H, OCH_2O), 6.55 und 7.15 (2 s à 1 H, 2 Aryl-H), 7.48-7.72 (m, 5 H, PhCO).

Smp.: 177°C, Verbrennungsanalyse:	Ber.	C 72.49	H 5.18	N 12.88
	Gef.	C 72.33	H 5.31	N 12.46

Analog werden hergestellt:

2,3-Dimethyl-6-(4-chlor-phenyl)-(12*H*)-[1,3]dioxolo[4,5-h]imidazo[1,2-c][2,3] benzodiazepin

2,3-Dimethyl-6-(4-nitro-phenyl)- (12*H*)-[1,3]dioxolo[4,5-h]imidazo[1,2-c][2,3] benzodiazepin

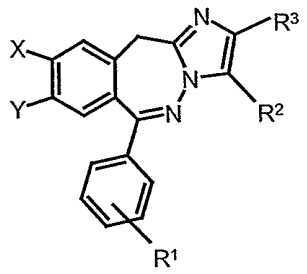
2,3-Dimethyl-6-(4-methoxy-phenyl)- (12*H*)-[1,3]dioxolo[4,5-h]imidazo[1,2-c][2,3] benzodiazepin

2,3-Diethyl-6-phenyl-(12*H*)-[1,3]dioxolo[4,5-h]imidazo[1,2-c][2,3]benzodiazepin

2,3-Diphenyl-6-phenyl-(12*H*)-[1,3]dioxolo[4,5-h]imidazo[1,2-c][2,3]benzodiazepin

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Imidazo[1,2-c][2,3]benzodiazepinen der allgemeinen Formel **1**



(1)

worin

R^1 = Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, Nitro, Halogen, Cyano, C_1-C_4-Alkoxy, $-CF_3$, Hydroxy oder C_1-C_6-Alkanoyloxy,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, C_1-C_6-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, C_1-C_6-Alkanoyl, C_2-C_6-Alkynyl, C_2-C_6-Alkenyl, gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy oder C_{1-6}-Alkoxy substituiertes C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_7-Cycloalkyl oder einen gegebenenfalls mit Halogen, C_{1-4}-Alkoxy oder C_{1-4}-Alkyl substituierten Aryl- oder Hetarylrest,

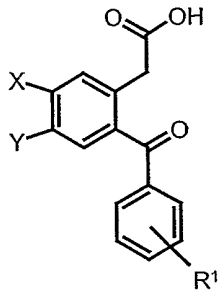
X = Wasserstoff oder Halogen,

Y = C_1-C_6-Alkoxy oder

X und Y gemeinsam $-O-(CH_2)_n-O-$ mit

n = 1, 2 oder 3 bedeuten,

aus Phenylessigsäuren der allgemeinen Formel **4,**

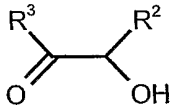


(4)

worin

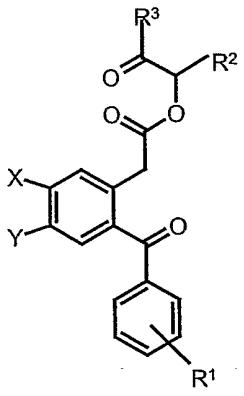
X, Y und R^1 die oben genannte Bedeutung haben,

a) durch Veresterung mit einem Alkohol der Formel **5a**



(5 a)

zum Phenylessigester der allgemeinen Formel **5,**

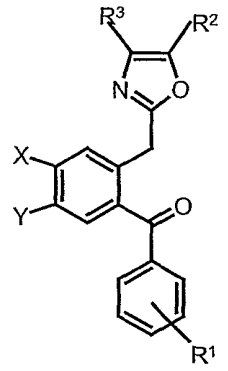


(5)

worin

X, Y, R^1, R^2 und R^3 die oben genannte Bedeutung haben,

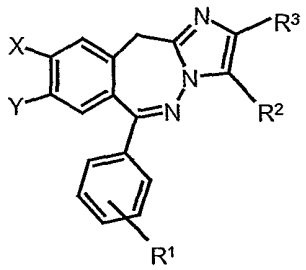
b) durch Kondensation mit Ammoniak oder einem Ammoniak-Donor zu dem Oxazol der allgemeinen Formel **6**,



(**6**)

worin

X, Y, R^1, R^2 und R^3 die oben genannte Bedeutung haben und anschließender Hydrazinolyse zu den Verbindungen der allgemeinen Formel **1**



(**1**)

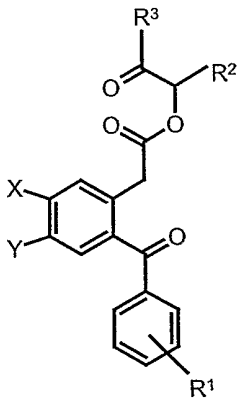
worin

X, Y, R^1, R^2 und R^3 die oben genannte Bedeutung haben.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel **5** mittels Eintopfreaktion durch Umsetzung in Gegenwart von Ammoniumacetat und Ammoniak oder einem Ammoniak-Donor bei 0 – 150 °C im Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemischen und anschließend mit Hydrazin bei 0 – 200 °C, gegebenenfalls im Autoklaven, in die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 umgesetzt werden.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung von 2,3-Dimethyl-6-phenyl-(12*H*)-[1,3]dioxolo[4,5-h]imidazo[1,2-c][2,3]benzodiazepin
2,3-Dimethyl-6-(4-chlor-phenyl)-(12*H*)-[1,3]dioxolo[4,5-h]imidazo[1,2-c][2,3] benzodiazepin
2,3-Dimethyl-6-(4-nitro-phenyl)- (12*H*)-[1,3]dioxolo[4,5-h]imidazo[1,2-c][2,3] benzodiazepin
2,3-Dimethyl-6-(4-methoxy-phenyl)- (12*H*)-[1,3]dioxolo[4,5-h]imidazo[1,2-c][2,3] benzodiazepin
2,3-Diethyl-6-phenyl-(12*H*)-[1,3]dioxolo[4,5-h]imidazo[1,2-c][2,3]benzodiazepin
2,3-Diphenyl-6-phenyl-(12*H*)-[1,3]dioxolo[4,5-h]imidazo[1,2-c][2,3]benzodiazepin

4. Phenylessigsäureester der allgemeinen Formel **5**,



5

worin

R^1 = Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, Nitro, Halogen, Cyano, C_1-C_4-Alkoxy, $-CF_3$, Hydroxy oder C_1-C_6-Alkanoyloxy,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, C_1-C_6-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, C_1-C_6-Alkanoyl, C_2-C_6-Alkynyl, C_2-C_6-Alkenyl, gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy oder C_{1-6}-Alkoxy substituiertes C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_7-Cycloalkyl oder einen gegebenenfalls mit Halogen, C_{1-4}-Alkoxy oder C_{1-4}-Alkyl substituierten Aryl- oder Hetarylrest,

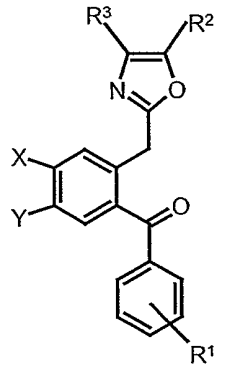
X = Wasserstoff oder Halogen,

Y = C_1-C_6-Alkoxy oder

X und Y gemeinsam –O-$(CH_2)_n$-O- mit

n = 1, 2 oder 3 bedeuten.

5. Oxazol-Derivate der allgemeinen Formel **6**,



6

worin

R^1 = Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, Nitro, Halogen, Cyano, C_1-C_4-Alkoxy, -CF_3, Hydroxy oder C_1-C_6-Alkanoyloxy,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, C_1-C_6-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, C_1-C_6-Alkanoyl, C_2-C_6-Alkynyl, C_2-C_6-Alkenyl, gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy oder C_{1-6}-Alkoxy substituiertes C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_7-Cycloalkyl oder einen gegebenenfalls mit Halogen, C_{1-4}-Alkoxy oder C_{1-4}-Alkyl substituierten Aryl- oder Hetarylrest,

X = Wasserstoff oder Halogen,

Y = C_1-C_6-Alkoxy oder

X und Y gemeinsam –O-$(CH_2)_n$-O- mit

n = 1, 2 oder 3 bedeuten.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter al Application No
PCT/EP 01/08661

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D491/14 C07D487/04 C07D263/30 C07D317/48 C07D413/10
C07C69/614 //(C07D491/14,317:00,243:00,235:00),(C07D487/04,
243:00,235:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	F GATTA ET AL: "Derivatives of 2,3-Benzodiazepine" IL FARMACO - ED. SC, vol. 40, 1985, pages 942-955, XP002902060 abstract ---	1-5
Y	H H WASSERMAN ET AL: "Oxazoles as masked activated carboxylates. Synthesis of (+)-di-o-methyl-culvularin" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 22, no. 48, 1981, pages 4849-4852, XP002902061 abstract ---	1-5
	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 November 2001	15. 01. 2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Gerd Strandel

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	H H WASSERMAN ET AL: "Activated carboxylates from the photooxygenation of oxazoles" TETRAHEDRON, vol. 37, no. 23, 1981, pages 4059-4067, XP002902062 abstract	1-5
Y	ANGELA DE SARRO ET AL: "Synthesis and anticonvulsant activity of new 2,3-benzobiazepines as AMPA receptor antagonists" IL FARMACO, vol. 54, no. 3, 1999, pages 178-187, XP002902063 abstract	1-5
Y	YAN WANG ET AL: "Synthesis of 7,8-(methylenedioxy)-1-phenyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-ones as novel and potent noncompetitive AMPA receptor antagonists" J. MED. CHEM., vol. 41, no. 14, 1998, pages 2621-2625, XP002902064 abstract	1-5
Y	ANGELA DE SARRO ET AL: "7,8-methylenedioxy-4H-2,3-benzodiazepin-4-ones as novel AMPA receptor antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 8, no. 8, 1998, pages 971-976, XP002902065 page 971 -page 972	1-5
Y	WO 97 28163 A (SCHERING AG) 7 August 1997 (1997-08-07) abstract	1-5
Y	WO 99 06408 A (GYOGYSZERKUTATO INTEZET KFT.) 11 February 1999 (1999-02-11) abstract	1-5
Y	GIZELLA ABRAHAM ET AL: "New non competetive AMPA antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 8, no. 8, 2000, pages 2127-2143, XP002902066 abstract	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 01/08661

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

SEE ADDITIONAL SHEET

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter al Application No
PCT/EP 01/08661

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9728163 A	07-08-1997	DE 19604919 A1	07-08-1997
		AU 724956 B2	05-10-2000
		AU 2502997 A	22-08-1997
		BG 102658 A	30-06-1999
		BR 9707335 A	20-07-1999
		CA 2245539 A1	07-08-1997
		CN 1210538 A	10-03-1999
		CZ 9802427 A3	13-01-1999
		WO 9728163 A1	07-08-1997
		EE 9800225 A	15-12-1998
		EP 0888356 A1	07-01-1999
		HU 9901417 A2	30-08-1999
		JP 2000503997 T	04-04-2000
		NO 983510 A	30-09-1998
		PL 328224 A1	18-01-1999
		SK 103398 A3	11-01-1999
		TR 9801485 T2	21-10-1998
		TW 438801 B	07-06-2001
		US 6323197 B1	27-11-2001
WO 9906408 A	11-02-1999	HU 9701325 A1	28-08-2000
		AU 8554098 A	22-02-1999
		EP 1001956 A1	24-05-2000
		WO 9906408 A1	11-02-1999
		JP 2001512124 T	21-08-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/08661

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D491/14 C07D487/04 C07D263/30 C07D317/48 C07D413/10 C07C69/614 //(C07D491/14,317:00,243:00,235:00),(C07D487/04, 243:00,235:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	F GATTA ET AL: "Derivatives of 2,3-Benzodiazepine" IL FARMACO - ED. SC, Bd. 40, 1985, Seiten 942-955, XP002902060 Zusammenfassung ---	1-5
Y	H H WASSERMAN ET AL: "Oxazoles as masked activated carboxylates. Synthesis of (+)-di-o-methyl-culvularin" TETRAHEDRON LETTERS, Bd. 22, Nr. 48, 1981, Seiten 4849-4852, XP002902061 Zusammenfassung ---	1-5
	-/--	

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
12. November 2001	15 01 2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Gerd Strandel

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	H H WASSERMAN ET AL: "Activated carboxylates from the photooxygenation of oxazoles" TETRAHEDRON, Bd. 37, Nr. 23, 1981, Seiten 4059-4067, XP002902062 Zusammenfassung	1-5
Y	ANGELA DE SARRO ET AL: "Synthesis and anticonvulsant activity of new 2,3-benzobiazepines as AMPA receptor antagonists" IL FARMACO, Bd. 54, Nr. 3, 1999, Seiten 178-187, XP002902063 Zusammenfassung	1-5
Y	YAN WANG ET AL: "Synthesis of 7,8-(methylenedioxy)-1-phenyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-ones as novel and potent noncompetitive AMPA receptor antagonists" J. MED. CHEM., Bd. 41, Nr. 14, 1998, Seiten 2621-2625, XP002902064 Zusammenfassung	1-5
Y	ANGELA DE SARRO ET AL: "7,8-methylenedioxy-4H-2,3-benzodiazepin-4-ones as novel AMPA receptor antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, Bd. 8, Nr. 8, 1998, Seiten 971-976, XP002902065 Seite 971 -Seite 972	1-5
Y	WO 97 28163 A (SCHERING AG) 7. August 1997 (1997-08-07) Zusammenfassung	1-5
Y	WO 99 06408 A (GYOGYSZERKUTATO INTEZET KFT.) 11. Februar 1999 (1999-02-11) Zusammenfassung	1-5
Y	GIZELLA ABRAHAM ET AL: "New non competetive AMPA antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 8, Nr. 8, 2000, Seiten 2127-2143, XP002902066 Zusammenfassung	1-5

6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/08661

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☒ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inte ..... les Aktenzeichen
PCT/EP 01/08661

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9728163	A	07-08-1997	DE	19604919 A1	07-08-1997
			AU	724956 B2	05-10-2000
			AU	2502997 A	22-08-1997
			BG	102658 A	30-06-1999
			BR	9707335 A	20-07-1999
			CA	2245539 A1	07-08-1997
			CN	1210538 A	10-03-1999
			CZ	9802427 A3	13-01-1999
			WO	9728163 A1	07-08-1997
			EE	9800225 A	15-12-1998
			EP	0888356 A1	07-01-1999
			HU	9901417 A2	30-08-1999
			JP	2000503997 T	04-04-2000
			NO	983510 A	30-09-1998
			PL	328224 A1	18-01-1999
			SK	103398 A3	11-01-1999
			TR	9801485 T2	21-10-1998
			TW	438801 B	07-06-2001
			US	6323197 B1	27-11-2001
WO 9906408	A	11-02-1999	HU	9701325 A1	28-08-2000
			AU	8554098 A	22-02-1999
			EP	1001956 A1	24-05-2000
			WO	9906408 A1	11-02-1999
			JP	2001512124 T	21-08-2001